

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ІМЕНІ П. Л. ШУПІКА

Кваліфікаційна наукова праця на
правах рукопису

ЦИМБАЛЮК ТЕТЯНА СЕРГІЇВНА

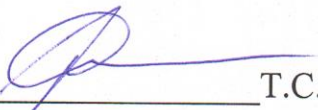
УДК: 616.728.3:616.711-018.3]-007.248-06-085.275/.276:615.015.153/.154

ДИСЕРТАЦІЯ
ВИВЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ СИМПТОМАТИЧНИХ ПОВІЛЬНОЇ ДІЇ
ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ У ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ
КОЛІННИХ СУГЛОБІВ ТА ХРЕБТА З СУПУТНЬОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

В галузі знань 22 – Охорона здоров'я за спеціальністю 222 – Медицина
(наукова спеціальність 14.01.02 – внутрішні хвороби)

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело


_____ Т.С.Цимбалюк.

Науковий керівник ШУБА НЕОНІЛА МИХАЙЛІВНА доктор медичних наук,
професор

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 плеiotропні ефекти, вплив на показники запального процесу, імунного 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.

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ.....	2
СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА.....	13
ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ.....	17
ВСТУП.....	18
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ АСПЕКТИ ЕТІОПАТОГЕНЕЗУ, КЛІНІКИ ТА ЛІКУВАННЯ ОСТЕОАРТРОЗУ.....	26
1.1. Загальна характеристика проблеми остеоартрозу	26
1.2. Сучасні методи лікування остеоартрозу.....	33
1.3. Взаємозв'язок остеоартрозу та ожиріння.....	38
1.4. Гіперурикемія як мультиморбідна патологія та її взаємозв'язок з остеоартрозом.....	42
1.5. Взаємозв'язок остеоартрозу та мінеральної щільності кісткової тканини.....	48
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	53
2.1. Методи дослідження.....	53
2.2. Схема застосування лікарських комплексів.....	59
2.3. Статистична обробка даних.....	60
2.4. Клінічна та рентгенологічна характеристика обстежених хворих.....	60
РОЗДІЛ 3. КЛІНІЧНІ, РЕНТГЕНОЛОГІЧНІ ТА ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ ОСТЕОАРТРОЗУ У ХВОРИХ З ОЖИРІННЯМ ТА ГІПЕРУРИКЕМІЄЮ	69
РОЗДІЛ 4. КЛІНІЧНІ, РЕНТГЕНОЛОГІЧНІ ТА ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ ОСТЕОАРТРОЗУ У ХВОРИХ ЗІ ЗНИЖЕНОЮ МІНЕРАЛЬНОЮ ЩІЛЬНІСТЮ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ	81
РОЗДІЛ 5. КЛІНІЧНІ, РЕНТГЕНОЛОГІЧНІ ТА ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ ОСТЕОАРТРОЗУ У ХВОРИХ З УРАЖЕННЯМ ХРЕБТА.....	90

РОЗДІЛ 6. ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ ОСТЕОАРТРОЗУ У ХВОРИХ З ОЖИРІННЯМ, ГІПЕРУРИКЕМІЄЮ ТА ОСТЕОПОРОЗОМ.....	97
6.1. Ефективність діацереїну при лікуванні остеоартрозу.....	97
6.1.1. Ефективність діацереїну при лікуванні остеоартрозу у хворих з ожирінням.....	103
6.1.2. Ефективність діацереїну при лікуванні остеоартрозу у хворих з гіперурикемією.....	106
6.1.3. Ефективність діацереїну при лікуванні остеоартрозу у хворих зі зниженою мінеральною щільністю кісткової тканини	111
6.1.4. Ефективність діацереїну при лікуванні остеоартрозу у хворих з ураженням хребта.....	118
6.2. Ефективність глюкозамін сульфату при лікуванні остеоартрозу.....	123
6.2.1. Ефективність глюкозамін сульфату при лікуванні остеоартрозу у хворих з ожирінням	129
6.3. Ефективність екстракту кореня імбиру при лікуванні остеоартрозу.....	132
6.3.1. Ефективність екстракту кореня імбиру при лікуванні остеоартрозу у хворих з ожирінням	139
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	143
ВИСНОВКИ.....	153
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	155
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	156
ДОДАТКИ.....	178

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АГ	– артеріальна гіпертензія
ІМТ	– індекс маси тіла
ІХС	– ішемічна хвороба серця
ММП	– металопротеази
МРТ	– магнітно-резонансна томографія
МЩКТ	– мінеральна щільність кісткової тканини
НПЗП	– нестероїдні протизапальні препарати
ОА	– остеоартроз
ОП	– остеопороз
СК	– сечова кислота
ЦОГ-2	– циклооксигеназа-2
ADAMTS	– дизінтегрин і металопротеази
EULAR	– Європейська антиревматична ліга
HIF-2 α	– фактор, що індукує гіпоксію
IGF-1	– інсуліноподібний фактор росту
IL-1 β	– інтерлейкін-1 β
iNOS	– індукована NO-синтетаза
NF- $\kappa\beta$	– нуклеарний фактор капа β
NO	– оксид азоту
PGE2	– простагландин E2
OARSI	– Міжнародна асоціація з вивчення остеоартрозу
OPG	– остеопротегерин
RANK	– рецептор активації нуклеарного фактору капа β
RANKL	– ліганд рецепторів активації нуклеарного фактору капа β
TGF- β	– трансформуючий фактор росту β
TNF- α	– фактор некрозу пухлин α

ВСТУП

Остеоартроз (ОА) та хронічні болі в нижній частині спини є найпоширенішими захворюваннями опорно-рухового апарату в усьому світі, і їх захворюваність продовжує зростати з віком населення. Обидва захворювання характеризуються болем і дисфункцією, що спричиняє серйозні проблеми зі здоров'ям пацієнтів та має величезне економічне значення [212].

ОА є найбільш частою формою артрити і характеризується болем у суглобах та скутістю, що призводить до зниження функціональної активності та якості життя [63].

Це найпоширеніше захворювання суглобів у світі, що як правило виявляється у осіб старше 40-ка років. Відомо, що близько 20% населення страждає на остеоартроз, із них 5% – до 25 років. Великим епідеміологічним дослідженням США, було показано, що рентгенологічні ознаки остеоартрозу, щонайменше однієї суглобової групи виявлялася у третини дорослого населення у віці 25–75 років, поширеність якого зростала з віком. Поміж осіб у віці 65 років хворобу було діагностовано у 50% випадків, а старших 75 років — у 80%. Згідно з оцінками епідеміологів, установлений діагноз ОА має більш ніж 20 млн. дорослого населення США. Раніше діагноз остеоартроз обґрунтовувався тільки рентгенографічними критеріями. За даними різноманітних досліджень, частота болю в колінних суглобах, при наявності рентгенографічного остеоартрозу, становить від 40 до 80%, а підвищення його частоти спостерігається у осіб віком старше 50 років [37, 218].

Останніми роками розповсюдженість ОА в Україні залишається на досить високому рівні. Поширення остеоартрозу складає 2200,6 на 100 тисяч населення, а у різних регіонах має коливання від 13,6% до 41,7% та значимо підвищується по мірі старіння популяції, а захворюваність нараховується 497,1 випадків на рік [23, 33]. Захворюваність на ОА зростає через старіння населення та збільшення випадків ожиріння [63].

Поєднання остеоартрозу з іншими хронічними захворюваннями є дуже поширеним явищем, особливо у осіб похилого віку. Наприклад, за даними Центру контролю захворювань (CDC, Атланта), більше 30% людей, хворих на діабет та

серцеві захворювання, мають ОА. Клінічно супутні захворювання мають негативний вплив на перебіг та лікування пацієнтів хворих на ОА. За даними Європейської асоціації клінічних і економічних аспектів остеопорозу і остеоартрозу (EULAR) та Національного інституту Великобританії здоров'я та клінічної майстерності (NICE), діагностика та менеджмент специфічних супутніх захворювань та розуміння їх ролі в перебігу ОА є важливими і рекомендуються для використання в практичній діяльності [200].

Значна увага приділяється питанням лікування захворювань опорно-рухової системи, пов'язаних з враженням кісткової системи, такими як остеоартроз та остеопороз, які по своїй розповсюдженості конкурують з серцево-судинними захворюваннями і часто приводять до втрати працездатності та інвалідності [17]. Важливо відзначити, що ОА і остеопороз (ОП) – це дві скелетні патології, які досить тісно пов'язані між собою. Спільні механізми розвитку, а саме окислювальний стрес, запалення, порушення метаболізму, клітинну старість і мітохондріальну дисфункцію, що тісно пов'язані з механізмами старіння, індукують поступове руйнування суглобів, характерних для ОА, та підвищену крихкість кісток при ОП. [87].

На сьогоднішній день все більше уваги приділяється взаємозв'язку ОА з гіперурикемією. Фундаментальні епідеміологічні та експериментальні дослідження довели значну роль сечової кислоти як незалежного фактору ризику розвитку кардіоваскулярної і ниркової патології, особливо у пацієнтів з діабетом, гіпертензією або СН [36]. Було виявлено, що у пацієнтів з безсимптомною гіперурикемією частота виникнення ОА колінного суглоба була проміжною між нормоурикемічними і групою пацієнтів з подагрою (52%), що вказує на потенційний, залежний від концентрації ефект гіперурикемії і процесу прогресування подагри на ризик розвитку ОА, тобто безсимптомна гіперурикемія впливала на важкість перебігу ОА колінного суглоба [5].

Цілями лікування ОА колінних суглобів та хребта є зменшення симптомів і в кінцевому підсумку уповільнення прогресування хвороби, що, в свою чергу, може зменшити вплив ОА на якість життя пацієнта з подальшим зменшенням потреби в

ресурсах охорони здоров'я. Сучасні методики терапії остеоартрозу здебільшого направлені на зменшення симптоматики захворювання. Призначення симптоматичних засобів швидкої дії, а саме НПЗП, призводять до високої частоти розвитку важких побічних явищ, в тому числі несприятливих шлунково-кишкових випадків, гепато- та нефротоксичності. Алгоритм лікування ОА, розроблений Європейським товариством по клінічним і економічним аспектам остеоартрозу і остеоартрозу (ESCEO), рекомендує симптоматичні повільної дії протизапальні препарати для лікування ОА (SYSADOA) в якості першої лінії терапії при ОА через їх здатність контролювати больовий синдром, покращувати функцію і уповільнювати розвиток структурних змін суглобів [63]. В Україні зареєстровано препарати групи SYSADOA: хондроїтин сульфат, глюкозамін сульфат, діацереїн, фітопрепарат стандартизованого екстракту кореня імбиру, препарати неомілюваних сполук сої та авокадо.

Досить актуальним є питання щодо раціонального вибору тактики лікування у пацієнтів з ОА колінних суглобів та хребта, враховуючи не тільки основні патогенетичні аспекти, а й супутню патологію.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами та темами. Дисертація є самостійним фрагментом науково-дослідної роботи кафедри терапії та ревматології НМАПО ім. П. Л. Шупика МОЗ України «Вивчення впливу супутньої патології на перебіг остеоартрозу та підбір відповідно оптимальної його терапії» (Державний реєстраційний номер 0118U100363). Автор є співвиконавцем даної теми.

Мета дослідження. Підвищити ефективність лікування у хворих на остеоартроз колінних суглобів та хребта з супутньою патологією на підставі вивчення безпечності та впливу симптоматичних повільної дії протизапальних препаратів на окремі патогенетичні механізми.

Завдання дослідження:

1. Дослідити особливості перебігу суглобового синдрому при остеоартрозі колінних суглобів та хребта у хворих з супутньої патологією.
2. Показати, на основі власних досліджень, що призначення симптоматичних повільної дії протизапальних препаратів при остеоартрозі, може сповільнити

подальший його розвиток, зменшити біль, покращити якість життя та функціональний статус 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 діацереїну, 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, імунного стану, пуринового, вуглеводного, ліпідного обмінів.

Методи дослідження: 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, печінкових та ниркових маркерів; рівень IL-1 β , NO, IGF-1, СРБ; 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.

Наукова новизна дослідження. Вперше на основі клініко-лабораторних даних, було показано, що остеоартроз колінних суглобів та хребта у хворих з ожирінням та гіперурикемією, супроводжується інтенсивнішим болем, скутістю та обмеженням

функціональної активності за даними опитувальників ($p < 0,05$), інтенсивнішим запальним процесом (більш високим СРБ, ШОЕ, NO, IL-1, $p < 0,05$). Був виявлений середній кореляційний зв'язок показників ІМТ та рентгенологічної стадії ($r = 0,567$, $p < 0,0001$).

Вперше показано, що зниження МЦКТ значно погіршує перебіг ОА незалежно від індексу маси тіла – більш тяжке ураження колінних суглобів за рентгенологічними ознаками, інтенсивніший біль в колінних суглобах та спині у спокої та при ходьбі, скутість та знижена функціональна активність ($p < 0,05$), а також гірший психоемоційний стан, якість життя та життєдіяльність за даними опитувальників ($p < 0,05$), інтенсивніше виражений запальний процес (за даними ШОЕ, СРБ, NO, IL-1, IGF-1, $p < 0,05$), що погіршує динаміку лікування. Виявлено, що поєднання остеоартрозу колінних суглобів та хребта призводить до більш виражених змін за даними опитувальників, лабораторних та рентгенологічних показників ($p < 0,05$) у пацієнтів з ожирінням та нормальною вагою.

Вперше був оцінений вплив симптоматичних повільної дії протизапальних препаратів (діацереїну, глюкозамін сульфату, екстракту кореня імбиру) на показники запального процесу (ШОЕ, СРБ), рівні NO, IL-1, IGF-1, показники обміну речовин (рівень сечової кислоти, ліпідний, вуглеводний, печінкові маркери), а також мінеральну щільність кісткової тканини у пацієнтів з ОА та ожирінням. Діацереїн показав достовірну клінічну ефективність в лікуванні остеоартрозу колінних суглобів, в тому числі пацієнтів з супутнім ожирінням, що проявилась в зниженні больових відчуттів, скутості та обмеження функціональної активності, за даними показників опитувальників ($p < 0,05$), а також виражений протизапальний ефект (зниження NO, IL-1, СРБ, ШОЕ та підвищення IGF-1, $p < 0,05$). Крім того, в ході лікування діацереїном, було виявлено зниження рівня сечової кислоти ($p = 0,001$) та глюкози ($p = 0,001$), а також підвищення МЦКТ ($p = 0,001$). Глюкозамін сульфат показав ефективність в лікуванні остеоартрозу хребта: було виявлено виражений терапевтичний ефект за даними опитувальників ($p < 0,05$), зменшилась інтенсивність болю, покращилась якість життя пацієнтів, психоемоційний стан та життєдіяльність пацієнтів ($p < 0,05$). В процесі лікування глюкозамін сульфатом виявлено виражений

протизапальний ефект (за показниками СРБ, ІЛ-1, NO), а також анаболічний ефект (за рівнем IGF-1) ($p < 0,05$). Екстракт кореня імбиру проявив ефективність в лікуванні остеоартрозу колінних суглобів та хребта: зменшення інтенсивності болю, скутості, підвищення функціональної активності, покращення якості життя та психоемоційного стану пацієнтів ($p < 0,05$), протизапальний ефект – зниження показників СРБ та ШОЕ, прозапальних цитокінів ІЛ-1 та NO ($p < 0,05$), а також плейотропний ефект – статистично значиме зниження холестерину в крові ($p = 0,001$) та зниження ваги пацієнтів ($p = 0,001$).

Практичне значення одержаних результатів. З метою диференційованого вибору лікування у хворих на остеоартроз колінних суглобів та хребта, на основі отриманих даних обґрунтовано необхідність визначення мінеральної щільності кісткової тканини та рівня сечової кислоти сироватки крові. 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. 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. Рекомендовано використовувати глюкозамін сульфат у дозі 400 мг тричі на тиждень внутрішньом'язово протягом 2-х місяців, та протягом 4-х місяців у формі саше по 1500 мг 1 раз на добу у хворих на ОА колінних суглобів та хребта для лікування болю в нижній частині спини. 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 може впливати на вагу пацієнтів та рівень холестерину в крові.

Впровадження результатів дослідження в практику. Матеріали дисертаційної роботи було впроваджено в практику роботи терапевтичних відділень Київської міської клінічної лікарні №7 та ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеско» НАМН України», що підтверджується відповідними актами

впровадження (акт впровадження від 24.04.2018 р., 12.06.2020 р., 16.06.2020 р.). Основні положення дисертації використовуються в навчальному процесі кафедри терапії та ревматології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України.

Особистий внесок здобувача. Дисертант особисто розробив дизайн наукової роботи, визначив мету та завдання дослідження, проаналізував наукову літературу та патентну інформацію з проблеми, що вивчалась. Автором самостійно проводився відбір, діагностичне, клінічне та функціональне обстеження пацієнтів на ОА колінних суглобів та хребта з ожирінням, гіперурикемією та зниженою МЦКТ. Самостійно проведена обробка отриманих результатів клінічних, лабораторних та інструментальних методів досліджень: створено базу даних, проведено статистичний аналіз результатів дослідження. Особисто проведена підготовка матеріалів до друку. Автором самостійно було написано всі розділи дисертації, сформульовано висновки та запропоновано практичні рекомендації.

Апробація результатів дисертації. За результатами досліджень, що включені до дисертаційної роботи, були зроблені доповіді на науково-практичній конференції молодих вчених «Науково-практична діяльність молодих вчених медиків: досягнення і перспективи розвитку.» (Київ, 20 травня 2016 р.), «Інновації в медицині: досягнення молодих вчених.» (Київ, 18 травня 2017 р.), VII Національному конгресі ревматологів України (Київ, 18-20 жовтня 2017 р.), Науково-практична конференція з міжнародною участю «European Biomedical Young Scientist Conference NMAPE» (Київ, 19-21 квітня 2018 р.)

Публікації. За темою дисертації опубліковано 12 статей, з них 1 – одноосібно, 10 – у наукових фахових виданнях України, 2 – іноземних виданнях у країнах ЄС/ОЕСР), тріє тез у матеріалах наукових конференцій.

Структура та обсяг роботи: Дисертаційна робота викладена на 184 сторінках друкованого тексту українською мовою, складається із анотації, вступу, розділу матеріалів та методів дослідження, розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку літератури.

Робота ілюстрована 70 таблицями та 4 рисунками. Список використаних джерел містить 220 джерел (38 з них кирилицею та 182 латиницею) та додатків.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ АСПЕКТИ ЕТІОПАТОГЕНЕЗУ, КЛІНІКИ ТА ЛІКУВАННЯ ОСТЕОАРТРОЗУ

1.1. Загальна характеристика проблеми остеоартрозу

Остеоартроз є виснажливим та прогресуючим захворюванням, котре стало однією з основних причин інвалідності та порушення якості життя пацієнтів, в тому числі у осіб молодого та середнього працездатного віку, що має велике соціально-економічне значення і є актуальною проблемою сучасної медицини [32, 34]. Остеоартрит (ОА) є найпоширенішою формою артриту і характеризується болем у суглобах та скутістю, що призводить до зниження функціональної активності і зниження якості життя [156, 214].

Остеоартроз – гетерогенна група захворювань, що мають різну етіологію та схожі біологічні, морфологічні, клінічні прояви і наслідки. Захворювання вражає всі компоненти суглоба, в першу чергу хряща, а також синовіальної оболонки, капсули, зв'язок, субхондральної кістки та оточуючих суглоб м'язів [23]. Запалення, гіпоксія та механічне пошкодження, а також взаємодія між даними процесами, роблять суглоб схильним до розвитку остеоартрозу [134].

Це найбільш часте захворювання суглобів у більшості популяцій світу, яке зазвичай виявляється у віці старше 40 років. Відомо, що близько 20% населення страждає на остеоартроз, із них 5% – до 25 років. Великим епідеміологічним дослідженням США, було показано, що рентгенологічні ознаки остеоартрозу, щонайменше однієї суглобової групи виявлялася у третини дорослого населення у віці 25–75 років, поширеність якого зростала з віком. Поміж осіб у віці 65 років хворобу було діагностовано у 50% випадків, а старших 75 років — у 80%. Згідно з оцінками епідеміологів, установлений діагноз ОА має більш ніж 20 млн. дорослого населення США. Раніше діагноз остеоартроз обґрунтовувався тільки рентгенографічними критеріями. За даними різноманітних досліджень, частота болю в колінних суглобах, при наявності рентгенографічного остеоартрозу, становить від 40 до 80%, а підвищення його частоти спостерігається у осіб віком старше 50 років [37, 218].

Останніми роками розповсюдженість ОА в Україні залишається на досить високому рівні. Поширення остеоартрозу складає 2200,6 на 100 тисяч населення, а у різних регіонах має коливання від 13,6% до 41,7% та значимо підвищується по мірі старіння популяції, а захворюваність нараховується 497,1 випадків на рік [23, 33].

ОА колінного суглоба - це найпоширеніша локалізація ОА, а симптоматичний ОА колінних суглобів дуже поширений серед людей віком понад 50 років, вражає понад 250 мільйонів людей у всьому світі. В загальній сумі порушення опорно-рухового апарату складає 21,3% усіх захворювань, що призводять до непрацездатності. Із них найбільш розповсюдженими є біль в нижній частині спини, біль в шийному відділі хребта та остеоартроз. Остеоартроз колінних суглобів становить 83% від остеоартрозу в загальному [211]. Захворюваність на ОА зростає через старіння населення та збільшення випадків ожиріння [59].

Головними етіологічними факторами розвитку остеоартрозу вважаються: статеві відмінності (вплив естрогенів), генетична схильність (порушений синтез колагену II типу), ожиріння, щільність кісткової тканини, вікові, расові відмінності, травми, нестабільність суглобів. До того ж, важливе значення у прогнозуванні остеоартрозу, на сьогодні, має рівень С-реактивного протеїну. Так, попри низький рівень запального процесу, підвищення рівня С-реактивного протеїну, навіть при недовготривалому терміні захворювання асоціюється з важким перебігом ОА. Саме тому надзвичайно важливо проводити нагляд за динамікою С-реактивного протеїну, в якості показника важкості перебігу ОА [198].

Слід відзначити, що найбільш характерним головним структурним компонентом матриксу хряща є колаген II типу. С-телопептид колагену II типу – ранній, специфічний і чутливий критерій розвитку остеоартрозу. С-телопептид колагену II типу екскретується з сечею і залежить від: віку, статі, маси тіла, менопаузи [37, 155]. У віці 20–25 років, незалежно від статі, спостерігається максимальний рівень екскреції С-телопептиду колагену II типу, а мінімальний — у віці 40–45 років. Жінки віком 50–55 років мають вдвічі вищу екскрецію С-телопептиду колагену II типу у 40–45 років. Підвищення ж екскреції С-телопептиду колагену II тип у чоловіків у спостерігається після 55 років, потім і у жінок, і у

чоловіків підвищення — аналогічне. Екскреція С-телопептиду колагену II типу також має кореляційний зв'язок з підвищенням маси тіла [37, 155].

Слід зауважити, що за останні роки погляди на причинно-наслідкові аспекти в патогенезі ОА суттєво змінилися. Якщо спочатку пріоритет надавався ураженню суглобового хряща, а звуження суглобової щілини з супутніми змінами в субхондральній кістці розглядалися як вторинний процес, то сьогодні субхондральній кістці відводиться провідна роль в еволюції захворювання. Хондроцити займають близько 1% обсягу хряща і розрізняються за розміром і метаболічною активністю - в залежності від зони хряща, в якій вони розташовані [49]. Механічні здатності суглобового хряща забезпечені правильною структурною організацією хрящового матриксу, а саме концентрацією і взаємодією води та макромолекул - колагену, протеогліканів і неколагенових білків, що, в свою чергу, залежить від нормального функціонування хондроцитів. З віком функціональна активність хондроцитів та здатність синтезувати макромолекули матриксу, а також відповідати за стимулюючу дію факторів росту, знижується [65, 146]. В кінцевому підсумку це обумовлює неспроможність збереження нормального співвідношення компонентів суглобового хряща і прогресування його дегенерації. Деградовані молекули матриксної мережі, продукти метаболізму, цитокіни і фактори росту, в свою чергу, також впливають на функціональну активність хондроцитів [14].

На сьогодні у розвитку ОА надається велике значення цитокінам, а запальний процес розглядається як первинна подія при ОА [57, 193]. Серед обширного сімейства цих молекул виділений цілий ряд цитокінів, значення яких у розвитку ОА вважається дуже важливим. Основними прозапальними цитокінами та медіаторами вважаються інтерлейкін 1 (IL-1), фактор некрозу пухлини α (TNF α), онкостатин M, IL-6, 17 і 18, оксид азоту (NO), простагландини і лейкотрієни. Цитокін – низькомолекулярний білок, який є хімічним посередником між клітинами і бере участь у процесах росту і диференціюванні клітин, ремодуляції та регуляції імунної відповіді, репарації тканин, а також регулює характер, величину та тривалість запальної відповіді при гострому і хронічному запаленні [90]. Виділення цитокінів

та факторів росту, що виконують важливу роль у патогенезі ОА, здійснюють хондроцити, синовіальні клітини, або остеоцити [88].

Цитокіни розподіляються на три категорії:

- катаболічні (IL-1 β , TNF, IL-17, та IL -18)
- регулюючі (IL-4, IL-10, IL-11, IL-13, антагоніст рецептора IL-1, інтерферон- γ)
- анаболічні (IGF-1, TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3, фактори росту фібробластів, кісткові морфогенетичні білки) [90].

IL-1 β індукує експресію матриксних металопротеїназ (ММП) і ейкозаноїдів, які здатні викликати деградацію матриксних макромолекул, інгібує синтез колагену і протеогліканів. Онкостатин М виконує як фізіологічні, так і патологічні функції, може виступати як синергіст інших медіаторів запалення - IL-1, IL-17 і TNF [11]. TNF також може активуватися рядом агреканиз (зокрема, ADAM17), концентрація яких мінімальна в нормальному суглобовому хрящі й значно зростає при ОА [164].

IL-1 забезпечує індукцію синтезу простагландину E2 (ПГЕ2), а також виробництво оксиду азоту (NO) за допомогою індукцибельної NO синтетази (iNOS). Ще однією функцією IL-1 є стимуляція продукції інших цитокінів, таких як фактор інгібування лейкозу, IL-6, IL-17, IL-18 та хемокінів [89]. В якості медіатора запалення, IL-1 β , шляхом активації больових рецепторів, безпосередньо стимулює біль [160] і опосередковано сигналізує через складні каскади, які регулюють і активують інші молекули, що можуть стимулювати біль. До того ж, у відповідь на пошкодження, вивільнення IL-1 β може сприяти виникненню постійного болю, при чому відбуваються стимуляція нейронної збудливості і підвищення чутливості до болю [180]. Онкостатин М також індукує синтез IL-6 [142]. Формально він належить до запальних цитокінів, але також індукує продукцію інгібіторів матриксних ММП і антагоніста рецептора IL-1, які знижують активність цих медіаторів.

Також обговорюється роль NO, який активує матриксні ММП, індукує синтез циклооксигенази 2 (ЦОГ2) і ПГЕ2, пригнічує синтез колагену і протеогліканів, а також антагоніста рецептора IL-1 [14]. До того ж, у патогенезі остеоартрозу було показано провідну роль супероксидних радикалів кисню, NF- κ β та індукцибельної NO-синтетази (iNOS). Крім супероксидних радикалів кисню в патогенезі ОА значну

роль відіграє індукцйбельна NO-синтетаза. Відомо, що NO-синтетаза має три ізоформи:

- нейронна (nNOS), що здійснює метаболічні процеси в нервовій тканині;
- ендотеліальна (eNOS), що відіграє основну роль у вазодилатації;
- індукцйбельна (iNOS), що приймає роль у здійсненні фагоцитозу та запаленні [37].

На сьогодні встановлено значиму роль оксиду азоту (NO) у патогенезі остеоартрозу [39, 40, 84, 135], а саме:

1. iNOS завдяки NO призводить безпосередньо до патологічних змін у суглобах.
2. За допомогою цитокінів в хондроцитах індукується iNOS (особливо IL-1 β та TNF- α), при цьому відбувається стимуляція їх власної продукції, що веде до прогресування деструкції суглобового хряща.
3. Надмірне продукування NO в суглобах призводить до пригнічення матричного синтезу та його руйнації.
4. В результаті утворення пероксинітриту (ONOO $^-$), NO викликає руйнування клітин та апоптоз хондроцитів.
5. На прикладі експериментального артриту, використання інгібіторів NOS призвело до зменшення запалення синовіальної оболонки, деструкції хрящової та кісткової тканини.

Ще одним важливим фактором у патогенезі ОА є NF κ B, і відіграє роль одного з головних регуляторів процесів запалення в різноманітних тканинах при розмаїтті патологій. Він забезпечує контроль експресії запальних генів, імунної реакції і апоптозу. NF- κ B в неактивній формі знаходиться в цитоплазмі, під впливом IL-1 β , TNF- α активуються супероксидні радикали і відбувається транслокація NF- κ B в ядро. Під дією NF- κ B здійснюється зміна транслокації понад 150 генів, що призводить до запального процесу, апоптозу та аутоімунних захворювань [37].

Простогландин - продукт метаболізму арахідонової кислоти по циклооксигеназному шляху. Відносно ОА найбільш важливий простогландин E2, який здатний впливати на дегенеративні процеси в суглобовому хрящі як безпосередньо, так і за допомогою стимуляції прозапальних цитокінів (зокрема, матриксні ММП). Інший важливий шлях перетворення арахідонової кислоти -

ліпооксигеназний, кінцевим продуктом якого є лейкотрієн. Найбільш вивчений з них – лейкотрієн В₄ - потенційно стимулює секрецію прозапальних цитокінів (IL-1 β і TNF) [99].

На сьогоднішній день встановлено, що матриксні металопротеїнази залучені в процес деградації хряща, а також підтримки нормального гомеостазу хрящової тканини. ММП входять до групи цинковмісних, кальцій-залежних протеаз, які приймають участь в матриксному ремоделюванні суглобової тканини. Здебільшого їх продукція відбувається хондроцитами під впливом механічних стресів та стимуляції цитокінами. Проте у процес їх синтезу також можуть залучатися остеобласти та синовіоцити субхондральної кістки. Металопротеїнази відіграють ключову роль в реконструкції тканин та фізіологічних і патологічних процесах, і є найбільш важливими протеазами, які приймають участь у деградації компонентів позаклітинного матриксу в хрящі. Контроль біологічної активності ММП відбувається за допомогою специфічних тканинних інгібіторів ММП. Ремоделювання тканини регулюється збалансованою діяльністю між ММП та їх інгібіторами. Порушення регулювання цієї рівноваги спостерігається при патологічних станах, у тому числі остеоартрозі [71, 85, 201].

IGF-1 та TGF- β відіграють значну роль поміж анаболічних цитокінів. Інсуліноподібні фактори росту володіють рядом властивостей спільних з інсуліном (структурні та функціональні аналоги), що перебувають в сироватці крові у значній кількості. IGF-2 є більш характерним ембріональній стадії розвитку. IGF-1 є домінуючим представником групи у дорослих людей та забезпечує процес проліферації і диференціації хондроцитів в ушкодженому матриксі, а також гальмування апоптозу [108], що вказує на його роль в репаративних процесах. TGF- β відноситься до трансформуючих факторів росту та володіють спільними функціональними і сигнальними властивостями з факторами росту кісткових морфогенних протеїнів. Синтез їх забезпечується за допомогою багатьох клітин організму, в тому числі хондроцитів та остеобластів. TGF- β забезпечує регуляцію клітинної проліферації, диференціації, а також діяльність екстрацелюлярного

матриксу [183]. Також під впливом TGF- β відбувається стимуляція синтезу колагену і протеогліканів та зниження активності ММП, що індуковані IL-1 [86].

Важливим процесом, що зумовлює розвиток ОА є гіпоксія. Хондроцити – клітини, які знаходяться в позаклітинному матриксі та відповідають за виробництво, підтримку та руйнування хрящового матриксу, мають низьку метаболічну активність і виживають в умовах відносної гіпоксії. Гіпоксія модулює внутрішньоклітинну експресію факторів виживання, таких як фактор, що індукує гіпоксію-1 α (HIF-1 α), вони підтримують хондроцити і дають їм можливість вижити і реагувати на зміни в навколишньому середовищі. В патогенезі остеоартрозу, T. Saito та співавторами (2010), було встановлено головну роль фактору, що індукує гіпоксію (HIF-2 α), накопичення якого відбувається в результаті різних стресів, запалень, біомеханічних пошкоджень, що в подальшому викликає гіпертрофію хондроцитів. Збільшення HIF-2 α викликає підвищення протеаз, що в свою чергу призводять до деградації хряща. І навпаки, недостатня кількість HIF-2 α сповільнює процес деградації хряща та попереджує утворення остеофітів. Гіпертрофія хондроцитів, на ранніх стадіях остеоартрозу, відіграє роль ключового фактору в прогресуванні захворювання [37].

Роль адипокінів в якості запальних медіаторів було описано в огляді сучасної літератури [25, 28, 58]. Жировою тканиною синтезується велика кількість протизапальних медіаторів та адипокінів (зокрема лептину), які у пацієнтів, що мають ожиріння, приводять до ушкодження хрящової тканин. Також у пацієнтів з ожирінням, IL-6, продукція якого здебільшого відбувається в жировій тканині, може синтезуватися всередині суглоба, а саме в жировій тканині підколінника та надколінника [58, 182]. Адипокіни експресують численні гормональні фактори, включаючи лептин, резистин, TNF α , вісфатин, адипонектин та інші. В даний час загальновідомо приблизно 50 адипоцитокінів, які за своєю структурою та функціональними характеристиками гетерогенні. Адипоцитокіни володіють аутокринними, ендокринними і паракринними механізмами дії, мають вплив на різноманітні регуляторні та метаболічні процеси в організмі, а також моделюють процеси згортання крові, запалення, ангіогенезу, імунітету, утворення хрящової і

кісткової тканини, пухлинного росту та інші [91, 161, 186]. Найбільш вивченим в біології хряща є лептин, який у пацієнтів з ОА знаходиться в остеофітах і хрящі, а його рівні у синовіальній рідині корелюють з ІМТ. Підвищення рівня лептину корелює із зростанням маси тіла як у жінок, так і у чоловіків. Лептин стимулює анаболічні функції хондроцитів шляхом індукції синтезу IGF-1 та TGF- β , а також синтезу протеогліканів і колагену, підвищує здатність прозапальних цитокінів, що викликає вивільнення NO [6]. Вісфатин є одним з адипокінів, який нещодавно був вивчений як продегенеративний медіатор хряща. Накопичення жирової тканини щільно пов'язане з циркулюючими рівнями вісфатину. В ході диференціювання адипоцитів підвищується рівень мРНК вісфатину, а регуляція його синтезу здійснюється за допомогою кількох факторів, включаючи глюкокортикостероїди, TNF α , IL-6, гормон росту [6]. Встановлено, що хондроцити людини спроможні до продукції вісфатину, що під впливом IL-1 β підвищується та відбувається індукція надмірного виділення простагландину E2 та інших медіаторів запалення. До того ж, вісфатин відіграє важливу роль в патогенезі ОА, так як в суглобовому хрящі забезпечує катаболічну функцію [92].

Ще одна важлива роль в розвитку остеоартрозу належить механічному фактору. Відомо, що виділення IL-1 β може інгібувати фізіологічне механічне стимулювання, що викликане деградацією матрикса хряща [204]. Також, рівень натягу та пікові (великі) навантаження призводять до ушкодження хряща та збільшують ризик його ураження [50]. Механічний стрес веде до активації механорецепторів, експресії мітоген-активованої протеїнкінази та ядерного фактору – карраВ (NF- κ B). Хондроцити у відповідь на пошкодження виробляють матриксні ММП, що сприяють деградації і розвитку неадекватної репаративної реакції [37].

1.2. Сучасні методи лікування остеоартрозу

Остеоартрит колінних суглобів – найбільш розповсюджена локалізація захворювання. Рекомендації по лікуванню ОА колінних суглобів були видані національними, континентальними, або всесвітніми науковими авторитетними фахівцями, в тому числі Американським коледжем ревматологів (ACR) та Міжнародним товариством вивчення остеоартриту (OARSI). Також методичні

рекомендації по лікуванню остеоартриту у дорослих було видано Національним інститутом Великобританії здоров'я та клінічної майстерності (NICE) [64]. Створення різноманітних експертних груп в області ОА для аналізу та створення узгоджених протоколів лікування відбулося під сприянням Європейської асоціації клінічних та економічних аспектів остеопорозу і остеоартрозу (ESCEO) [159].

Згідно рекомендацій ESCEO 2019 року, до алгоритму лікування остеоартрозу було включено групу препаратів, під назвою симптоматичні повільної дії протизапальні препарати (SYSADOA) [63]. Передбачалося, що препарати даної групи володіють не лише симптоматичною дією (можуть зменшувати біль, покращувати функції суглобів), але й при тривалому їх застосуванні – уповільнювати прогресування ОА [199]. Також використовуючи комбінацію хондроїтину і глюкозаміну, за допомогою МРТ, було показало структурно-модифікуючий ефект (відзначалося зменшення втрати об'єму хряща) і описано в дослідженні 2015 року [144].

В Україні препаратами з групи SYSADOA зареєстровано: хондроїтин сульфат, глюкозамін сульфат, діацереїн, фітопрепарат стандартизованого екстракту кореня імбиру, неомилювані сполуки сої та авокадо.

Хондроїтин сульфат

Хондроїтин сульфати це гідрофільні сульфатовані глікозамінглікани, які складається із довгих нерозгалужених ланцюгів полісахаридів з варіабельними одиницями глюкоуронової кислоти та N-ацетилгалактозаміна. Складові N-ацетилгалактозаміна зазвичай моноссульфатовані (здебільшого в 4-ій та 6-ій позиції). Хондроїтин сульфат є біологічним полімером, що виконує функцію еластичного поєднуючого матриксу поміж білковими нитками в хрящовій тканині. Отримують його використовуючи натуральні джерела (пташиного, бичачого, рибного походження), а також в лабораторних умовах [15]. Протягом останніх десятиліть було отримано цікаві результати, що описують механізми дії притаманні хондроїтин сульфату [100].

Основні ланки механізму дії хондроїтин сульфату [100]:

1. Попереджує апоптоз хондроцитів шляхом запобігання стимуляції p38 мітогенактивуючої протеїнкінази, яка активує запальний каскад.
2. Підвищує синтез протеогліканів, знижує синтез ІЛ-1, -6, -8, ММП, PGE2.
3. Модулює протеолітичну активність шляхом стимулювання ММП — колагенази і стромелізину.
4. Має протизапальний ефект, через стимуляцію різних факторів запалення (ІЛ-1 β , ІЛ-6, NF-kB, ММП), шляхом пригнічення PGE2, ЦОГ-2 та іNO-синтази.
5. Антиоксидантний (зменшення пероксидації ліпідів, фрагментації ДНК, зменшення окиснення білків, зменшення гідроксильних радикалів кисню і супероксидних аніонів).
6. Структурно-модифікуючий вплив на субхондральну кістку через регуляцію співвідношення остеопротегерину/RANKL на остеобластах [37].

Хондроїтин сульфат-4 має важливе значення в метаболічних процесах хрящової та кісткової тканин, а його втрата відіграє важливу роль у розвитку остеоартрозу. Препарат хондроїтин сульфат-4 та хондроїтин сульфат-6 виконує вагомую функцію у відновленні хондроїтин сульфат-4. Хондроїтин сульфат-4 та хондроїтин сульфат-6 є єдиним хондроїтином сульфатом пташиного походження, якому притаманний високий вміст хондроїтин сульфату-4 (72%), сульфатованість (100%), низька молекулярна маса (13 кДа), високий вміст хондроїтин сульфату (99%) [210], висока очистка діючої речовини.

Глюкозамін сульфат

Глюкозамін - це амінополісахарид, який рідко перебуває у вільній формі, при потраплянні до організму глюкозамін включається до глікопротеїнів печінки, частково перетворюється на глікоген. В клінічній практиці глюкозамін використовується у вигляді глюкозамін сульфату. При застосуванні всередину виявляє достатню біодоступність та тропність до суглобового хряща [24]. Фармакологічні ефекти глюкозамін сульфату:

1. Стимуляція синтезу протеогліканів хондроцитами, гіалуронової кислоти синовіальною оболонкою [207].

2. Пригнічення активності катаболічних ферментів, зокрема стромелізину, колагенази, фосфоліпази А2 [150] та агрекінази через інгібування глікозил-фосфатиділ-інозит пов'язаних протеїнів [190].
3. Зменшення утворення супероксидних радикалів, пригнічення синтезу оксиду азоту та активності лізосомальних ферментів [209].
4. Зниження вмісту ІЛ-1 в синовіальній рідині [195].
5. Збільшення співвідношення остеопротегерин /RANKL і зменшення резорбції кісткової тканини.

Ефективність глюкозаміну сульфату продемонстрована в кількох клінічних дослідженнях [101, 166, 179] та описано в оновленому Кохранівському огляді [205]. Високоякісні дослідження запатентованої форми глюкозаміну сульфату, що схвалений в Європі та інших місцях (кристалічний глюкозамін сульфат), показали кращі результати в лікуванні болю і функціональних порушень ніж плацебо [205]. Всі три основні дослідження [101, 166] були довгостроковими, від 6 місяців до 3 років і включали хворих із слабким та середнім болем. В результаті було розраховано загальну величину ефекту, що складала 0,27 (95% СІ: 0,12-0,43) болю і 0,33 (95% СІ: 0,17-0,48) функціональної активності, приблизно той же діапазон, що і при короткотривалому дослідженні прийому пероральних НПЗП [60].

Діацереїн

Протягом останніх років було отримано важливі результати, що описують механізм дії ще одного препарату – діацереїну, який показав ефективність в лікуванні гонартрозу [136, 167, 219], полегшення клінічних симптомів хвороби та структурно-модифікувальний ефект. Діацереїн – похідне реїну (речовина з сімейства антрохінонів) - алколоїда, виділеного з ревеню [16]. Цей препарат використовують для лікування хворих на остеоартроз, а дія його спрямована на інгібування ІЛ-1 та його патологічних ефектів.

Виділяють наступні механізми дії діацереїну на систему ІЛ-1:

- екстрацелюлярна дія: зменшує кількість ІЛ-1r (рецепторів до ІЛ-1) на поверхнях клітин, внаслідок чого інгібується активність ІЛ-1 на ІЛ-1r [215]

- інтрацелюлярна: попередження активації неактивного IL-1b через IL-1-конвертуючий фермент (ICE) [154], а через інгібування внутрішньоклітинного шляху MAPK/ERK попереджує виділення цитокінів, оксиду азоту, ADAMTS (дизінтегрин і металопротеїнази), попереджує продукування ММП за рахунок його впливу на NF-κβ. [145, 152]

Діацереїн має антикатаболічні та проанаболічні властивості. Роль антикатаболічного ефекту полягає в сповільненні стимуляції цитокінів (IL-1, IL-1-індукований NO), різних вільних радикалів кисню, продукції ММП, апоптозу хондроцитів і стимуляції продукції фактору інгібування металопротеаз. Роль проанаболічних властивостей полягає в стимуляції факторів росту TGF-β і IGF, екстрацелюлярних компонентів матриксу, таких як протеогліканів, агреканів гіалуронової кислоти, колагену II типу, в тому числі за присутності IL-1. Також діацереїн має здатність впливати на запалену клітину, інгібуючи IL-1 та вільнорадикальні продукти запаленої клітини, продукцію і фагоцитарну активність макрофагів і нейтрофілів, хемотаксис лейкоцитів. В результаті інгібіції фагоцитозу та хемотаксису відбувається зменшення вивільнення вільних радикалів, цитокінів та протеолітичних ферментів, що запобігає руйнації матриксу хрящової тканини. Діацереїн пригнічує IL-1, внаслідок чого знижується кількість хімічних медіаторів, здебільшого простагландинів ПГЕ2, ПГD2 і ПГF2, що в свою чергу здатні підвищувати чутливість больових рецепторів (ноцицепторів). Це веде до зменшення вираженості болю при остеоартрозі [83, 152, 168, 169, 189, 194].

Екстракт імбиру

Як і більшість рослин, імбир представляє собою складну суміш сполучень. Імбир у своєму складі містить сотні досліджених компонентів, таких як гінгероли, капсаїцин, бета-каротин, кофеїнову кислоту, саліцилат, куркумін. Різні препарати, які вміщують екстракт кореня імбиру використовувалися в масштабах промисловості і досліджувалися на біологічних моделях як *in vitro*, так і *in vivo*. На прикладі цих моделей, екстракт кореня імбиру проявив себе як подвійний інгібітор циклооксигенази (ЦОГ) та ліпооксигенази (ЛОК), як інгібітор синтезу лейкотрієну, до того ж, на біологічній моделі запалення, призводив до зниження ступеню

карагенінового набряку лапок щурів. Також дослідження екстракту кореня імбиру *in vitro*, шляхом інгібіції експресії гена OA в хондроцитах і синовіоцитах людини, показали його здатність пригнічувати продукцію фактору некрозу пухлин альфа (TNF- α) [44].

Фармакотерапевтичні властивості екстракту кореня імбиру забезпечуються переважно гідрокси-алоксифериловими сполуками, найбільш важливими з яких є гінгерол і шогаол, які володіють вираженим знеболюючим та протизапальним, а також дещо меншою мірою жарознижуючим ефектом. За допомогою даних речовин відбувається селективна інгібіція ЦОГ-2, синтез простагландину-2, інтерлейкіну IL-1, IL-2, лейкотрієнів; активація синтезу IL-4, IL-10, уповільнення деструкції хрящової тканини, що індукована фактором некрозу пухлини- α ; а внаслідок вищеперерахованих процесів забезпечується хондропротективна дія [4, 33].

Неомилені сполуки авокадо/сої

Комплекс неомилених жирних кислот і фітостеролів отримують з екстрактів масел авокадо та сої у співвідношенні 1/2. Неомилюючі сполуки авокадо/сої мають протизапальні і антиоксидантні властивості, здатні покращувати функціональний стан колінних і кульшових суглобів, знижувати інтенсивність болю у спокої та при ходьбі, до того ж, мають високий профіль безпеки. Вони володіють властивістю пригнічення активності IL-1 та індукованої ним продукції стромелізіну, IL-6, IL-8, синтезу простагландину-E2 та колагенази, а також стимуляції синтезу колагену та протеогліканів хондроцитами хряща [61, 130]. Також дані сполуки можуть підвищувати експресію інгібітора активатора плазміногену (PAI)-1 та TGF- β 1 і - β 2 [43, 62]. Доказовою базою безпеки та ефективності використання препаратів з екстрактів масел авокадо та сої виступають результати численних клінічних рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень, а також метаналізу 2008 року [70].

1.3. Взаємозв'язок остеоартрозу та ожиріння

Ожиріння належить до числа найбільш розповсюджених хронічних захворювань у світі і досягає масштабів неінфекційної епідемії [2, 114]. Ожиріння – основна причина обмеження рухливості людей, що призводять до ураження

кістково-м'язової системи, включаючи розвиток остеоартрозу, запальних захворювань суглобів, болю в нижній частині спини, а також до зниження фізичної активності і працездатності [29].

За оцінками ВООЗ, близько 1,9 мільярдів людей на планеті мають надлишкову масу тіла, а 600 мільйонів – ожиріння, що в значній мірі обумовлено урбанізацією, зниженням фізичної активності і доступністю калорійної їжі [113].

В Україні, за даними епідеміологічних досліджень, більше половини дорослого населення мають надлишкову масу тіла, при цьому поширеність ожиріння серед жінок в 1,7 рази вище, ніж серед чоловіків [2].

Ожиріння - це хронічне рецидивуюче захворювання, що супроводжується надлишковим накопиченням жиру в організмі, збільшенням маси тіла і наступним розвитком ускладнень з боку різних органів і систем. Ступінь ожиріння в даний час прийнято визначати за індексом маси тіла (ІМТ): ІМТ <18,5 кг/м² – недостатня маса тіла, ІМТ 18,5-24,9 кг/м² – нормальна маса тіла, ІМТ 25-29,9 кг/м² відповідає надлишковій масі тіла, ІМТ 30-34,9 кг/м² - ожиріння I ступеня, ІМТ 35-39,9 кг/м² – ожиріння II ступеня, ІМТ більше 40 кг/м² - ожиріння III ступеня тяжкості [45].

Надмірна кількість вісцерального жиру є морфологічним субстратом інсулінорезистентності і головним критерієм метаболічного синдрому, а також є фактором ризику розвитку таких важких захворювань, як цукровий діабет 2 типу та атеросклероз, ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія, ішемічний інсульт, рак ободової кишки, рак молочної залози, рак ендометрію та остеоартроз, до того ж, чинить негативний вплив на психологічне здоров'я людей і якість їх життя [31]. Ожиріння - основна причина обмеження рухливості людей, що призводять до ураження кістково-м'язової системи, включаючи розвиток остеоартрозу, запальних захворювань суглобів, болю в нижній частині спини, а також до зниження фізичної активності і працездатності [29].

Добре відомі зовнішні і внутрішні чинники, що сприяють формуванню і розвитку ожиріння. До зовнішніх впливів відносяться: порушення харчової поведінки - переїдання, обмеження фізичної активності - гіподинамія, стресові ситуації; до внутрішніх чинників відносять функціональне порушення регуляторних

центрів апетиту і насичення. Однак для підтримки нормальної кількості жиру в організмі важливу роль відіграє сама жирова тканина, в якій виробляються адипсин і лептин [29]. Адипсин продукується в процесі ліполізу і стимулює центр голоду, а лептин - в процесі ліпогенезу і є стимулятором центру насичення. Нормальну кількість жирової тканини в організмі регулює процес чергуванням виділення адипсину та лептину у відповідь на надходження їжі [3]. Лептин -гормон, який продукується в тому числі адипоцитами вісцеральної жирової тканини. Лептин подібно інсуліну виконує вплив на симпатичну нервову систему і гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникову систему. Простежується прямий взаємозв'язок рівня лептину з ІМТ, рівнем лютеїнізуючого гормону, фолікуло-стимулюючого гормону, негативна кореляція з рівнем тестостерону [7]. Лептинорезистентність (ЛР) супроводжується підвищенням концентрації лептину, інсуліну, кортизолу і гіперфагією, що призводить до подальшого збільшення жирової тканини. TNF- α та інтерлейкіни, що продукуються клітинами вісцеральної жирової тканини відносяться до Протизапальних цитокінів, провокуючи запалення і розвиток атеросклерозу. TNF- α також призводить до зменшення м'язової маси та атрофії м'язів [20]. Інгібітор активатора плазміногену-1 виробляється не тільки в адипоцитах, але і в ендотелії, печінки, клітинах м'язової тканини, вивільняється з тромбоцитів. Це створює схильність до тромбозів і сприяє ремодулюванню судин і утворення атеросклеротичних бляшок.

Особливий інтерес представляє взаємозв'язок остеоартрозу та ожиріння. Так, отримані докази зв'язку остеоартрозу з метаболічними порушеннями. Одним з найбільш значущих чинників утворення активних форм кисню в кровоносних судинах, уражених атеросклерозом, який набув значного поширення у пацієнтів з метаболічними порушеннями, вважають фагоцитоз. Підвищення утворення нейтрофілами кисневих радикалів також виявлено у хворих на остеоартроз, ускладнений синовітом колінного суглоба. Відомо, що пошкодження, викликані вільними радикалами, вносять істотний внесок в розвиток як атеросклерозу, так і захворювань суглобів [9]. Виявлено тісну кореляцію між вмістом тригліцеридів і спроможності фагоцитів синтезувати TNF- α , місцева продукція якого в вогнищі

запалення забезпечує хемотаксис нейтрофілів, посилення фагоцитозу, їх дегрануляцію, продукцію і секрецію ними активних форм кисню. TNF- α має рецептори на хондроцитах, є активатором запалення і тканинного пошкодження при остеоартрозі, стимулює синтез простагландинів, фактору активації тромбоцитів, супероксидних радикалів, металопротеїназ, індукує синтез інших прозапальних цитокінів – IL-1, IL-6, IL-8 та ін. Також TNF- α стимулює проліферацію фібробластів і пригнічує синтез колагену і протеогліканів, тобто володіє деструктивною дією при остеоартрозі [18]. Був виявлений взаємозв'язок між дисліпідемією і окислювальним стресом з ерозійними змінами в хрящі, асоціації ожиріння з більш важким ураженням суглобового хряща за даними артроскопії у пацієнтів з остеоартрозом, ускладненим вторинним синовітом [18]. Ожиріння є важливим фактором ризику розвитку і прогресування остеоартрозу.

Добре відомо, що надмірна вага може впливати не лише на хрящову тканину, а й на кісткову. Розподіл жирової тканини в тілі людини багато в чому визначає її біологічну роль - механічний захист, термоізоляція, накопичення енергії або ендокринна функція. Існує достатня кількість свідчень того, що жирова тканина може зробити сприятливий вплив на кісткову тканину. Позитивний зв'язок між масою тіла і кістковою масою може бути пов'язаний з декількома можливими механізмами: 1) збільшення маси тіла збільшує механічне навантаження на скелет (особливо кортикальну частину) і сприяє її зміцненню; 2) асоціація збільшення жирової тканини зі збільшеною секрецією кістково-активних, анаболічних гормонів β -клітини підшлункової залози і секреції кістково-активних факторів з адипоцитів (естрогену, лептину і адипонектину) [31]. Навпаки, низька маса тіла у чоловіків і жінок в значній мірі пов'язана з низькою МПК і збільшенням ризику переломів, що враховується в алгоритмі FRAX, розробленому ВООЗ, для розрахунку 10-річного ризику переломів.

Проте все більше досліджень показують, що надмірна кількість жирової тканини не може захистити людину від остеопорозу або остеопоротичних переломів. Дані дослідження Rancho Bernardo показують, що у літніх чоловіків і жінок з метаболічним синдромом відзначаються низькі значення МЩКТ і високий

ризик переломів. Останні дані показують, що огрядні жінки мають більш низькі показники формування кістки, які вимірюються біохімічними маркерами (пропептид колагену 1 типу), припускаючи, що збільшення жирових відкладень пригнічує утворення нових колагенових структур [31].

Негативний зв'язок між масою тіла і кістковою масою може бути пов'язаний з: 1) прозапальні цитокіни погіршують формування кісток; 2) жирні кислоти стимулюють резорбцію; 3) лептин пригнічує формування кістки за допомогою симпатичної нервової системи; 4) гіперглікемія погіршує формування кістки; 5) локальний синтез кортизолу збільшує адипоцитогенез; 6) інсулінопенія погіршує формування кістки [31].

Таким чином, незважаючи на численні свідчення того, що жирова тканина захищає скелет, збільшується число досліджень, які свідчать про зворотне.

1.4. Гіперурикемія як мультиморбідна патологія та її взаємозв'язок з остеоартрозом

Останнє десятиліття фундаментальні епідеміологічні та експериментальні дослідження довели значну роль сечової кислоти як незалежного фактору ризику розвитку кардіоваскулярної і ниркової патології, особливо у пацієнтів з діабетом, гіпертензією або СН. Окремі дослідження показали, що сечова кислота (як антиоксидант) є біологічно активною, але може індукувати оксидативний стрес, ендотеліальну дисфункцію, запалення і вазоспазм [36]. Сечова кислота утворюється при метаболізмі пуриновмісних з'єднань. Більша частина останніх виходить при розпаді клітинних структур, менша - надходить ззовні. При перевищенні порогової концентрації сечової кислоти відбувається осадження її іонів і формування кристалів [11].

Найбільш поширеною формою кристалізованого урату в організмі є моноурату натрію ($\text{NaC}_5\text{H}_3\text{N}_4\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$), в якому молекула урату з'єднана з однією молекулою натрію і однієї - води [139]. Процесу кристалізації сприяє ряд факторів, таких як зниження температури, помірне підвищення рН (в межах 7-9), електролітний склад тканин, наявність і концентрацію деяких структурних компонентів тканин [68, 138].

Гіперурикемія – підвищення сироваткового рівня сечової кислоти, при якому в фізіологічних умовах відбувається її кристалізація, - більше 360 мкмоль/л [54], показник єдиний для осіб обох статей. Необхідно відзначити, що в більшості епідеміологічних робіт в якості критерію гіперурикемії використовували значення більше 420 мкмоль/л для чоловіків і понад 360 мкмоль/л для жінок [157].

У випадку відсутності клінічних симптомів подагри, гіперурикемію характеризують як асимптоматичну (безсимптомну). У свою чергу її поділяють на гіперурикемію з і без кристалів моноурату натрію [78]. Це обумовлено тим, що кристали можуть бути виявлені навіть під час відсутності нападів подагри [171].

Частота виявлення гіперурикемії має чіткий зв'язок із статевою приналежністю. Так, поширеність патології збільшується після 30 років у чоловіків і після 50 років у жінок. Перш за все це пов'язано зі зниженням кількості естрогенів в період постменопаузи. Відомо, що естрогени володіють урикозуричною дією [131]. У нормі у осіб чоловічої статі в дитячому віці концентрація сечової кислоти становить близько 208 мкмоль/л, в період пубертату підвищується до рівня дорослих і залишається в цих межах до 30 років. Після 30 років рівень сечової кислоти продовжує збільшуватися. У жінок до настання менопаузи рівень сечової кислоти стабільний, після – починає підвищуватися [47]. Крім ендокринного механізму гендерні відмінності по відношенню до захворюваності обумовлені генетичними та зовнішніми факторами (наприклад, меншою кількістю споживаного алкоголю) [1, 12]. Відзначено, що у жителів міста гіперурикемія зустрічається частіше, ніж у жителів сільської місцевості. Крім того, існує зв'язок між розвитком патології і харчуванням [158].

У Китаї поширеність гіперурикемії досягає 6,4% серед осіб середнього та похилого віку (7,9% серед чоловіків і 4,9% серед жінок) [133], в США - 21,2% серед чоловіків і 21,6% серед жінок [220]. У Туреччині патологія виявляється у 12,1% дорослого населення міст (у 19,0% чоловіків і 5,8% жінок) [191], в Непалі - у 21,42% [117]. Серед жителів Сейшельських островів таких налічується 10,6% (18,4% чоловіків і 7,8% жінок) [74]. На острові Ява гіперурикемія зустрічається у 24,3% населення сільської місцевості [79]. У Саудівській Аравії - значно рідше: в 8,84%

випадків [41]. В Російській Федерації поширеність гіперурикемії досягає 16,8%, в тому числі 25,3% серед чоловіків і 11,3% серед жінок [30]. В Україні поширеність подагри складає 0,4% дорослого населення, а поширеність гіперурикемії – 15-20% [27].

Ризик розвитку гіперурикемії також залежить від етнічної та расової приналежності. Наприклад, в Новій Зеландії серед представників маорі гіперурикемія зустрічається частіше, ніж серед проживаючих на цій території європейців - 27,1% чоловіків і 26,6% жінок проти 9,4 і 10,5% осіб чоловічої і жіночої статі відповідно [115]. Серед корінної народності Тайваню аятолів поширеність патології становить 49,4%, серед неаборигенів - 27,4% [105].

Серед факторів ризику у осіб середнього і літнього віку виділяють артеріальну гіпертензію, метаболічний синдром, в тому числі ожиріння, тривале вживання діуретиків та ацетилсаліцилової кислоти [13, 22, 72]. Так, зниження екскреції сечової кислоти асоційоване з інсулінорезистентністю, яка є складовою частиною метаболічного синдрому [178]. Продукція сечової кислоти може підвищуватися внаслідок стимуляції синтезу пуринів, спровокованої гіпертригліцеридемією [80, 127], а також зловживання алкоголем. Враховуючи, що в міцних напоях міститься свинець, що знижує виведення уратів, а в результаті може зумовити розвиток патології [82]. Використання діуретиків в більшості випадків для зниження артеріального тиску, а не для зменшення об'єму циркулюючої крові при декомпенсованій серцевій недостатності, коли їх провідна роль незаперечна, також сприяє підвищенню поширеності гіперурикемії у осіб середнього і літнього віку [11]. Ще в 1988 р J. Takala і співавт. встановили, що середнє значення сироваткової концентрації сечової кислоти у пацієнтів, що регулярно приймали сечогінні препарати було достовірно вище [202]. Було доведено, що вплив препаратів цієї групи на рівень сечової кислоти обумовлено як підвищенням реабсорбції, так і зменшенням секреції в ниркових каналцях [10]. Нерідко розвиток гіперурикемії пов'язують з прийомом низьких доз аспірину (75-100 мг). Відомо, що така терапія порушує виведення сечової кислоти [66].

Ще один важливий фактор, що відіграє роль у виникненні даного захворювання – зниження функції нирок, як вроджене, так і набуте. В останньому випадку – внаслідок артеріальної гіпертензії, сечокам'яної хвороби, прийому нефротоксичних препаратів і т.д. [147, 192].

Гіперурикемія є єдиним облігатним фактором розвитку подагри, хоча ризик виникнення останньої порівняно невеликий. За даними різних авторів, він варіюється від 2 до 36% протягом п'яти - десяти років [129]. Безсимптомний перебіг гіперурикемії на ранніх стадіях більш ніж в 20% випадків асоціюється з утворенням кристалів сечової кислоти в різних органах і тканинах [78]. Так, у пацієнтів, що не страждали на подагру, при оперативному втручанні кристали моноурату натрію були виявлені в коронарних артеріях, тканинах передміхурової залози [163]. Системний характер процесу відкладення кристалів моноурату натрію вдалося виявити завдяки сучасним методам діагностики. Однак необхідно відзначити, що частіше вони формуються в суглобах нижніх кінцівок [171].

Гіперурикемія призводить до зниження функції нирок і протеїнурії [110, 111]. У дослідженні за участю 170 000 пацієнтів було доведено зв'язок між підвищенням рівня сечової кислоти і ризиком розвитку термінальної ниркової недостатності [104]. Так, у пацієнтів з найбільш високими значеннями сечової кислоти в сироватці крові (6,0-14,9 мг / дл) ризик досягнення термінальної стадії хронічної ниркової недостатності виявився в два рази вище, ніж у хворих з найменшим рівнем сечової кислоти (0,10 -4,17 мг / дл). Скоригований відносний ризик склав 2,14 при 95%-му довірчому інтервалі (ДІ) 1,65-2,77 [11]. У проспективному когортному дослідженні за участю 14939 корейців у віці від 20 до 84 років встановлено, що при верхніх квартилях рівня сечової кислоти в порівнянні з нижніми квартилями ризик розвитку хронічної хвороби нирок збільшується. Для чоловіків скоригований відносний ризик становив 2,1 (95% ДІ 1,6-2,9), для жінок - 1,3 (95% ДІ 1,0-1,8). Необхідно відзначити, що тривалість спостереження складала 10,2 років [153].

Роль гіперурикемії в якості предиктора артеріальної гіпертензії доведена досить давно [118]. Порушуючи внутрішньониркову гемодинаміку і виділення ендотеліальними клітинами оксиду азоту, сечова кислота провокує вазоконстрикцію

і артеріосклероз. Крім того, вона стає причиною збільшення жорсткості судинної стінки [48, 56, 73, 151]. Доведено, що на фоні гіперурикемії скоригований відносний ризик артеріальної гіпертензії склав 1,41 (95% ДІ 1,23-1,58) [93].

Сечова кислота стимулює вироблення ангіотензину II, окислювальні реакції і проліферацію клітин гладких м'язів судин [75]. Таким чином вона впливає на вираженість серцевої недостатності [112] і ризик смерті від серцево-судинної патології [106]. Крім того, у пацієнтів з подагрою доведена роль сечової кислоти в ремоделюванні клітин міокарда і розвитку фібриляції передсердь [119, 141].

Асоціація гіперурикемії з ожирінням в рамках метаболічного синдрому обумовлена впливом сечової кислоти на розвиток хронічного субклінічного запалення в жировій тканині і резистентності до інсуліну [53]. Зв'язок між гіперурикемією та метаболічним синдромом, зокрема з його класичними компонентами - абдомінальним ожирінням, гіпертригліцеридемією, гіперглікемією і артеріальною гіпертензією, доведено не лише в осіб підліткового віку, а й у осіб похилого віку. Згідно з результатами когортного дослідження, проведеного А.Ф. Сісера і співавт., у пацієнтів старше 60 років рівень сечової кислоти корелював з основними компонентами метаболічного синдрому. Крім того, він служив предиктором останнього. У жінок при порогових значеннях сечової кислоти в сироватці крові (середньопопулістичне значення) більше 4,8 мг/дл, або 286 мкмоль / л, відношення шансів розвитку метаболічного синдрому склало 2,12 (95% ДІ 1,55-2,90). У чоловіків при значеннях сечової кислоти понад 5,6 мг/дл, або 333 мкмоль/л, - 2,59 (95% ДІ 1,58-4,24) [73].

Останнім часом розглядається взаємозв'язок ОА з іншими захворюваннями та його залежність від віку, статі, ожиріння та гіперурикемії. Було показано, що суглоби пацієнтів, які мали гострі напади подагри, виявляють клінічні та рентгенологічні ознаки ОА, на відміну від суглобів без гострих нападів подагри [185]. На обидва захворювання впливає генетична схильність, однак генетичні асоціації відрізняються: при ОА виявлений зв'язок з біологією хряща та індексом маси тіла (ІМТ), а генетична схильність подагри в основному асоційована з метаболізмом сечової кислоти і її ниркової екскреції. Крім того, виявлено зв'язок

виникнення ОА з генами сімейства інтерлейкіну-1 (IL-1) [217], потенційно релевантними для подагри, оскільки IL-1 є центральним медіатором подагричної запальної відповіді [183]. За допомогою солей моноурату натрію в моноцитах та синовіальних моноклеарних клітинах стимулюються інфламасоми та каспаза-1, з подальшим активуванням IL-1 β [148]. Під час утворення IL-1 β , відбувається підвищення припливу нейтрофілів в суглоб та розвиток запалення [76]. Також було виявлено, що присутні у синовіальній рідині кристали моноурату натрію, моноцитами та синовіоцитами, здатні стимулювати синтез прозапальних цитокінів таких, як TNF- α . В свою чергу підвищений синтез цитокінів веде до розвитку хронічного синовііту та запального процесу в периартикулярних тканинах, в результаті чого відбувається поступове руйнування хрящової тканини, а отже розвитку вторинного ОА [109]. А в ході останніх досліджень було показано, що кристали моноурату натрію та TNF- α здатні індукувати апоптоз хондроцитів [137].

ОА і подагра мають загальну схильність до певних специфічних локалізацій патологічного процесу в суглобах, включаючи суглоби кистей (наприклад, дистальні міжфалангові суглоби), суглоби ніг (особливо перші плюснефалангові суглоби) і колінні суглоби. Так, у пацієнтів з вузликвою формою дистального міжфалангового ОА (вузлики Гебердена) подагричний артрит не є рідкістю і асоційований з прийомом діуретиків та ниркової недостатністю, імовірно через їх потенційний вплив на гіперурикемію [77].

Для встановлення взаємозв'язку ОА та гіперурикемії R.G. Howard et al. (2015) провели дослідження [103]. В результаті дослідження було виявлено, що у пацієнтів з безсимптомною гіперурикемією частота виникнення ОА колінного суглоба була проміжною між нормоурикемічними і групою пацієнтів з подагрою (52%), що вказує на потенційний, залежний від концентрації ефект гіперурикемії і процесу прогресування подагри на ризик розвитку ОА. Крім того, було відзначено, що безсимптомною гіперурикемія впливала на важкість перебігу ОА колінного суглоба [5].

Зв'язок між гіперурикемією та ОА можна описати чотирма важливими факторами, що заслуговують розгляду:

- зв'язок між гіперурикемією та ОА обумовлений загальними факторами ризику (наприклад, ожирінням, цукровий діабет), а не будь-якими прямими відношеннями;

- остеоартритичний процес в суглобі може сприяти локальній кристалізації уратів; цей процес може ускладнюватися в умовах стійкої гіперурикемії і здатний призвести до подагри;

- відкладення кристалів моноурату натрію на/в хрящі може створити місцеве механічне і/або запальне ушкодження, що сприяє розвитку ОА;

- урати можуть утворитися в процесі розвитку і/або прогресування ОА [5, 185].

1.5. Взаємозв'язок остеоартрозу та мінеральної щільності кісткової тканини

На сьогодні значна увага приділяється питанням лікування захворювань опорно-рухової системи, пов'язаних з враженням кісткової системи, такими як остеоартроз та остеопороз, які по своїй розповсюдженості конкурують з серцево-судинними захворюваннями і часто приводять до втрати працездатності та інвалідності. Остеоартроз та остеопороз – одні з найбільш розповсюджених захворювань серед пацієнтів похилого віку, що значно погіршують якість життя і навіть зменшують його тривалість у хворих [17]. Вивчення зв'язку між остеопорозом і ревматичними хворобами викликає значний інтерес не тільки у ревматологів, а й фахівців інших галузей медицини [21].

З приводу взаємозв'язку в розвитку цих захворювань протягом багатьох років ведеться дискусія. Є різні точки зору. Одна з них передбачає, що в похилому і старечому віці остеопороз може запустити патогенетичний ланцюг розвитку остеоартриту, а альтернативна точка зору заснована на тому, що остеоартроз і остеопороз - це самостійні нозологічні форми, незалежні один від одного[8].

Останні дослідження показали, що поміж хрящовою і кістковою тканинами мають місце механізми взаємозв'язку, загальні і між собою залежні [181]. Остеобласти і хондроцити мають спільне ембріологічне походження з мезенхімальної тканини.

Між мікротравмами субхондральної кістки з пошкодженнями хрящової тканини було встановлено зв'язок [181]. Внаслідок механічних компресій остеобластів субхондральної кістки відбувається підвищення продукції інтерлейкіну-6 (IL-6) та зниження рівня остеопротегерину (OPG). В результаті зменшення співвідношення остеопротегерин (OPG) / ліганда рецептора активатора нуклеарного фактору каппа В (RANKL) відбувається ушкодження як кісткової тканини, так і хрящової [124]. Доведено, що при зниженні співвідношення OPG/RANKL значно прискорюється прогресування остеоартрозу [121, 197].

В Україні ознаки системного остеопорозу та клініко-рентгенологічні симптоми гонартрозу виявляються у 14,3 % жінок у віковій групі 40-44 роки, а у віці 65-69 років поєднання цих захворювань має місце у 83,2 % жінок [26].

Стабільний баланс між формуванням і резорбцією кісткової тканини забезпечує нормальну кісткову структуру. В регуляції даного процесу приймає участь цілий ряд цитокінів, факторів росту і гормонів. Більшістю авторів було відзначено, що молекулярна тріада OPG / RANK / RANKL відіграє ключову роль у регулюванні метаболізму кісткових клітин [208]. Рівень статевих гормонів є одним з факторів, регулюючих функціонування цієї тріади. В нещодавньому огляді Z. Saidak і P.J. Marie [187] було описано механізми підсилення резорбції кісткової тканини при остеопорозі (ОП). Дефіцит статевих гормонів як раз є одним з таких механізмів, що також має значення при остеоартрозі, а отже ОА, так як і ОП, найчастіше розвивається в менопаузальний період. Внаслідок гормональної недостатності підвищується експресія RANKL стромальними клітинами. Ліганд рецептора активатора нуклеарного фактору каппа В, зв'язуючись з рецептором активації нуклеарного фактору капа В, що експресується попередниками остеокластів, призводить до стимуляції їх диференціювання і функціональної активності зрілих клітин [46, 128]. В процесі відбувається зниження експресії антагоніста RANK–OPG стромальними клітинами і остеобластами [102]. Водночас уповільнюється утворення кісткової тканини – зменшується проліферація остеобластів, а також їх функціональна активність, що скоріш за все, пов'язано зі зниженням продукції інсуліноподібного фактору росту 1 (IGF-1) та трансформуючого фактору росту β

(TGF- β). Також має значення зниження, в порівнянні з нормальним хрящем, рівня кісткового морфогенного протеїну людини (BMP7) - члена сімейства TGF- β [94], потенційно здатного підсилювати кісткоутворення. У той же час виявлено підвищення вмісту антагоністів BMP [203].

Доведено, що внаслідок прискорення метаболічних процесів в субхондральній кістці при остеоартрозі [120] відбувається неповноцінна мінералізація кісткової тканини, а також зниження її біомеханічних властивостей [52, 126]. До того ж, прискорення метаболічних процесів в субхондральній кістці призводить до зміни фенотипу та порушення функціонування остеобластів і остеокластів субхондральної кістки [67, 188], які продукують різноманітні цитокіни, фактори росту, простагландини і лейкотрієни, які ініціюють деградацію суглобного хряща [123, 174]. Посилення локального синтезу IL-1, IL-6, фактор некрозу пухлин і IL-17 також сприяє прискоренню остеокластогенезу і кісткової резорбції [140, 162].

C. Sanchez і співавтори [188] надали детальну характеристику фенотипу остеобластів із склерозованої зони субхондральної кістки при остеоартрозі. Автори виявили, що в зоні остеосклерозу значно підвищена експресія і активність лужної фосфатази, а також знижена мінералізація матриксу. До того ж, було виявлено значиме збільшення синтезу остеопонтину, остеокальцину, IL-6, IL-8 і TGF- β , водночас зі значним зниженням експресії рецепторів паратиреоїдного гормону [14].

Було вивчено ще один важливий фактор, що впливає на мінералізацію – порушення експресії гена AKHN, посилення якої спостерігається в остеобластах пацієнтів з ОА. Вважається, що дане порушення може бути відповідальним за локальну акумуляцію PPI - інгібітора неорганічного пірофосфату, що блокує утворення кристалів гідроксиапатиту, і, як наслідок, зниження мінералізації кістки [96].

Зміни в субхондральній кістці, що формуються внаслідок ОА, підтверджені рядом гістологічних досліджень. D.G. Yu і співавтори [216] вивчали структуру субхондральної кістки з використанням мікро-КТ на моделі ОА у щурів. Через 6 тижнів після оперативного втручання в субхондральній кістці лабораторних тварин спостерігалось зменшення товщини трабекул і збільшення їх сепарації, також

знижувалося співвідношення мінерали/колаген (достовірно по відношенню до неоперованих щурів) [14].

Зміни в субхондральній кістці, описані D.G. Yu і співавт., підтверджуються результатами інших досліджень. Так, В. Li і R.M. Aspden [126] на підставі вивчення зразків головок стегнових кісток пацієнтів з ОА і ОП повідомили про значимому зниженні відсотка вмісту мінеральних речовин в субхондральній кістці. Описані фрагменти патогенезу ОА свідчать про те, що захворювання характеризується дисбалансом дегенеративних і регенеративних процесів в суглобовому хрящі і субхондральній кістці. Зміни можуть бути локальними або розповсюдженими. А в залежності від поширеності процесу варіює час появи клінічних симптомів[14].

Мають значення і інші механізми, такі як Wnt-і NFATc-сигнальні шляхи. Wnt-сигнальний шлях грає велику роль в контролі диференціювання остеобластів і процесу кісткоутворення. Сімейство Wnt-протеїнів стабілізує цитозольний β -катепсину, що є ключовим компонентом даного шляху, і сприяє його транслокації в ядро. Показано, що Sr^{2+} сприяє цьому процесу. Крім цього, Sr^{2+} зменшує експресію склеростину - інгібітора Wnt-сигнального шляху, який негативно впливає на кісткоутворення, так як інгібування Wnt-рецепторів призводить до зниження експресії генів остеобластів [14].

В зв'язку з впливом остеопорозу на перебіг ОА, а саме більш тяжкий перебіг, більш виражені рентгенологічні зміни, підвищений СРБ є важливим на сьогоднішній день вивчення особливостей перебігу ОА зі зниженою МЩКТ. Незважаючи на значні досягнення у вивченні патогенезу ОА та ОП, лікування захворювання – велика проблема. В даний час активно вивчається велика кількість лікарських препаратів, які потенційно здатні сповільнити прогресування даних захворювань.

Дані, наведені в розділі, опубліковані в статтях:

1. 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.

2. 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.

3. 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.

4. 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.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Методи дослідження

При включенні в дослідження, проводилось детальне клінічне обстеження кожного пацієнта. Було враховано скарги хворого, наявність та інтенсивність больового синдрому, обмеження рухливості, обмеження у виконанні щоденної діяльності, ступінь порушення функції суглобів, психоемоційний стан пацієнта. З анамнезу визначалась тривалість захворювання, динаміка та прогресування суглобового синдрому, терапія та її ефективність у даного конкретного хворого, наявність побічних ефектів терапії. Усі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Включення та виключення досліджуваних у клінічне дослідження

а. Критерії включення досліджуваних:

1. Діагноз остеоартроз колінних суглобів, що відповідає критеріям EULAR.
2. Чоловіки та жінки у віці 30-80 років.
3. До початку дослідження пацієнти страждали від больових відчуттів не менше 15-30 днів, а загальні симптоми захворювання відмічались протягом не менше півроку.
4. Згода пацієнта на участь в дослідженні.

в. Критерії невключення досліджуваних

1. Відмова від участі у дослідженні.
2. Одночасне застосування інших хондропротекторів.
3. Супутні захворювання та стани, що вказані в інструкції застосовуваних лікарських засобів як протипоказання до застосування.
4. Наявність злоякісних новоутворень.
5. Участь в будь-якому іншому клінічному дослідженні.

с. Критерії виключення досліджуваних із дослідження

1. Невиконання рекомендацій по прийманню досліджуваних препаратів.
2. Самовільне, передчасне переривання курсу лікування.
3. Відмова від подальшої участі у дослідженні.

4. Несвоєчасне проведення лабораторних та інструментальних методів дослідження.

Інтенсивність больового синдрому визначалася за допомогою візуальної аналогової шкали болю (ВАШ). ВАШ (Візуальна аналогова шкала) – представляє собою пластину, що має довжину 10 см (100 мм) і складається з рухомої та нерухомої частин. На даній пластині пацієнт з однієї сторони відмічає ступінь вираженості больових відчуттів (болу немає, слабкий, помірний, сильний, дуже сильний, нестерпний). На звороті пластини відображено еквівалент вираженості больових відчуттів в сантиметрах (міліметрах), що служить для оцінки результатів дослідження. Шкала ВАШ відображає рівень інтенсивності больових відчуттів пацієнта [98, 107, 213].

Тяжкість гонартрозу оцінювалася за допомогою альго-функціонального індексу Лекена. Індекс Лекена визначався за допомогою опитувального листа, що самостійного заповнювався пацієнтом. Запитання опитувальника розподілено на три групи: дискомфорт або біль, максимальна дистанція ходьби та повсякденна активність. В опитувальному листі було представлено 10 питань (5 запитань – біль у спокої та при ходьбі, 1 запитання – максимальна відстань, що може пройти пацієнт та 4 запитання – повсякденна активність). Оцінка кожного питання в балах підсумовувалась та встановлювалась важкість захворювання: легкий ОА – 1-4, помірний ОА – 5-7, тяжкий ОА – 8-10, дуже тяжкий ОА – 11-12, вкрай тяжкий >12 балів [51, 125].

Оцінка інтенсивності болю та функціонального стану колінних суглобів та ефективність проведеної терапії проводилась за допомогою розрахунку індексу WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index). Індекс WOMAC підраховується в результаті самостійного проходження пацієнтом тесту, що включає 24 запитання, які відображають вираженість больових відчуттів (5 питань), скутості (2 питання) та функціональної активності (17 питань). Питання представлені горизонтальною прямою, що має довжину 10 см (0 см – відсутні симптоми, 10 см – максимальна вираженість симптомів). На зазначеній прямій, під час опитування, пацієнт ставить позначку, що відповідає інтенсивності того або

іншого симптому. Розрахунок індексу WOMAC відбувається шляхом складання суми відповідей на вищевказані питання, з подальшим корегуванням враховуючи масштабний коефіцієнт [55, 196, 206].

Больовий опитувальник Мак-Гілла дає якісну характеристику болю в нижній частині спини (на сенсорному, емоційному рівні та по інтенсивності). Для описання болю, була запропоновано сімдесят вісім найбільш вживаних прикметників, розділених на 20 класів значення яких наростає. Перша група прикметників (з 1-го по 13-й клас) дає характеристику болю на сенсорному рівні, друга група (з 14-го по 18-й клас) – на емоційному рівні, третя група (з 19-го по 20-й клас) надає можливість визначати інтенсивність болю. Пацієнт повинен відмітити лише одне слово з запропонованого класу, яке дає найточніше відображення його больових відчуттів, у будь-якому з 20 класів, не обов'язково в кожному. Розраховуються два основні показники:

- перший – ранговий індекс болю (РІБ), представляє собою суму порядкових номерів слів, що були вибрані в класах зверху вниз або середньоарифметична величина порядкових номерів, що виражені в балах,
- другий – число обраних слів.

Результати опитування можуть служити для оцінки інтенсивності болю та психоемоційного стану пацієнта [98].

Опитувальник Роланда-Морріса дозволяє визначити порушення життєдіяльності пацієнта. В даний опитувальник включено 18 пунктів, де пацієнт відмічає твердження, що відображають його стан та скарги. Далі розраховується загальна кількість відмічених пацієнтом пунктів. Якщо хворий обрав більш ніж 7 пунктів, можна судити про порушену життєдіяльність [35].

Опитувальник Освестрі використовується при рецидивуючому хронічному болю в нижній частині спини. Опитувальник дає можливість у балах оцінювати вплив больових відчуттів на самообслуговування, ходьбу, переміщення у просторі, спроможність піднімати важкі предмети, сон, тривало сидіти і стояти, суспільне життя. Опитувальник включає 10 розділів (запитань), в кожному з яких 6 варіантів відповідей. Пацієнт відмічає в кожному розділі лише 1 варіант, що найбільше

відповідає його стану. В залежності від порядкового номеру квадрата (1,2,3,4,5,6) проставляє бали (0,1,2,3,4,5). Індекс розраховується шляхом складання суми балів 10 відповідей і множиться на 2. Максимальне значення досягає 50, а у відсотковому співвідношенні – 100 [35].

Крім загальноклінічних досліджень, всім пацієнтам проводили лабораторні методи дослідження, що включали у себе визначення загального аналізу крові та сечі, біохімічні показники крові (креатинін, холестерин, білірубін, АсАТ, АлАТ, сечова кислота, СРП, РФ). А також визначалися імунологічні показники: ІЛ-1 β (Bender Medsystems GmbH, Австрія), IGF-1 (DRG, Німеччина), NO (Sigma-Aldrich, США). Для біохімічного дослідження забір крові відбувався з ліктьової вени. Біохімічні та імунологічні дослідження проводилися на початку терапії та через 6 місяців після проведеного лікування.

Визначення імунологічних показників проводилось з використанням наборів реактивів, відповідно до інструкції, прикладеної до них, методом твердофазної ферментної аглютинації. Імуноферментний аналіз (ІФА) – діагностичний імунологічний метод, що дозволяє визначити якісний та кількісний склад різноманітних сполук, макромолекул, вірусів та ін. Основою методу ІФА є специфічна реакція антиген-антитіло. Цитокіни визначалися з використанням сироватки крові хворих, яка попередньо заморожувалася до -70°C , з наступним одномоментним визначенням їх рівнів в усіх хворих. За допомогою імуноферментного аналізатора Lab-line-100 (WestMedica, Австрія) проводився облік реакцій. Нормальними вважалися показники: NO – 1,80 - 4,80 мкмоль/л, IGF-1 – 150-300 нг/мл, ІЛ-1 – 0-11,2 пг/мл.

Визначення СРБ проводили за допомогою використання набору реактивів, призначений для кількісного визначення СРБ в сироватці крові хворого. Рівень С-реактивного білка до 5 мг/л вважався низьким, а вище 5 мг/л – підвищеним. Також визначали швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ). Визначення даного лабораторного показника крові проводилося методом Панченка, він є неспецифічним і характеризує співвідношення в плазмі білкових фракцій, в результаті чого виступає непрямую ознакою запалення.

На етапі відбору усім хворим проводилася рентгенографія колінних суглобів у прямій (передньозадній) та боковій проекціях, використовуючи стаціонарний рентгенівський апарат SirescopCX (ВАТ "Київський завод реле та автоматики", Україна, 1999 р.). Також проводилося рентгенологічне дослідження хребта, для діагностики порушень постави, дегенеративних захворювань хребта, гриж міжхребцевих дисків і наслідків травм.

За допомогою класифікації Kellgren та Lawrence (1957) визначали стадію ураження колінних суглобів:

0 стадія – рентгенологічні зміни відсутні;

I стадія – сумнівні зміни (незначне звуження суглобової щілини, можливі крайові остеофіти);

II стадія – мінімальні прояви (поодинокі остеофіти, можливе звуження суглобової щілини менш ніж на 50%, маловиражений субхондральний остеосклероз);

III стадія – помірні прояви (множинні остеофіти, звуження суглобової щілини більш ніж на 50%, значний субхондральний остеосклероз, можливо незначна деформація епіфізів);

IV стадія – виражені зміни (великі остеофіти, виражене звуження суглобової щілини аж до її зникнення, виражений остеосклероз, визначена деформація епіфізів [23].

Стан кісткової тканини пацієнтам оцінювали за допомогою методу ультразвукової денситометрії променевої кістки з використанням приладу MiniOmni («Sunlight»).

З появою сучасних методик денситометрії, а саме однофотонної абсорбціометрії, ультразвукової денситометрії, двофотонної абсорбціометрії, рентгенівської денситометрії (DEXA), кількісної КТ та ін., відбулося значне вдосконалення діагностики остеопорозу та остеопенічного синдрому при ревматичних хворобах.

Принцип дослідження полягає у вимірюванні швидкості звуку при проходженні ультразвукової хвилі вздовж кістки. Швидкість залежить від щільності,

еластичності, архітектури кісткової тканини, товщини кортикального шару і, таким чином, є основою для оцінки міцності кістки. Показники швидкості звуку для кожної кістки порівнюються з нормальними показниками, з урахуванням статі, віку, етнічної групи. Дослідження абсолютно безпечне, неінвазивне і, на відміну від технології DEXA, а не пов'язане з радіаційним опроміненням. Також перевагами ультразвукової денситометрії є компактність, портативність, легкість обслуговування, а також, що найбільш важливо – висока точність (до 1,5%).

Таблиця 2.1.

Критерії остеопорозу ВООЗ на підставі визначення показників мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) (1994)

Класифікація	Опис
Нормальні показники	Показники МЩКТ більше 1 SD від середнього показника пікової кісткової маси молодій дорослій людині ($T > -1$)
Низька кісткова маса (остеопенія)	Показники МЩКТ більше 1 SD нижче середнього показника пікової кісткової маси, але не більше, ніж на 2,5 SD ($-2,5 < T \leq -1$)
Остеопороз	Показники МЩКТ нижче середнього показника пікової кісткової маси не більше, ніж 2,5 SD ($T \leq -2,5$)
Тяжкий (встановлений) остеопороз	Показники МЩКТ нижче середнього показника пікової кісткової маси не більше, ніж 2,5 SD ($T \leq -2,5$), при цьому відзначається один або більше переломів, зумовлених наявністю остеопорозу

Запис швидкості проходження ультразвуку при денситометрії проводиться за допомогою спеціального датчика. Отримані дані проходять обробку комп'ютерною системою і виводяться на екран у вигляді стандартного звіту. Комп'ютер розраховує необхідні показники: T-індекс і Z-індекс, на підставі яких можна зробити висновок про наявність остеопорозу та його тяжкість. T-показник показує відхилення МЩКТ здорових молодих людей у віці від 25 до 30 років від референтного значення, виражається в одиницях SD (стандартне відхилення від середнього рівня). Z-показник показує відхилення МЩКТ пацієнта від середнього показника у референтної групи практично здорових осіб відповідних за віком, також виражається в одиницях SD.

Всім хворим проводилося УЗД нирок, для діагностики сечокам'яної хвороби та інших ниркових патологій. Дослідження виконували за допомогою апарата Алока SSD 4000, використовуючи конвексний датчик UST-987. Проводилась оцінка розмірів, ехогенності, ехоструктури нирки, структури чашково-мискового комплексу, наявності конкрементів.

Проводилося вимірювання артеріального тиску механічним тонометром МТ-10, на обох руках, аускультативним методом, протягом всього дослідження. Тиск вимірювали у хворого в положенні сидячи.

2.2. Схема застосування лікарських комплексів

Згідно алгоритму ESCEO (Європейської спільноти з клінічних та економічних аспектів ОП та ОА) 2019 року лікування пацієнтів з остеоартритом пацієнтам призначали симптоматичні повільної дії протизапальні препарати, а саме глюкозамін сульфат, діацереїн, екстракт кореня імбиру. За наявності вираженого болювого синдрому за потребою хворі приймали НПЗП, тривалістю не більш як 2 тижні. Всім пацієнтам досліджуваних груп було рекомендовано дотримуватися дієти, за можливості нормалізувати масу тіла, виконувати фізичні вправи, кинути палити.

В залежності від проведеної терапії, всі хворі були розділені на 3 групи.

Пацієнтам I групи було призначено препарат діацереїн («ФЛЕКЦЕРИН», ПАТ «Київський вітамінний завод» номер реєстраційного посвідчення UA/12618/01/01) по 50 мг 2 рази на добу протягом 6-ти місяців. Розпочинали терапію з половини рекомендованої дози (50 мг 1 раз на добу) протягом перших 14 днів. У разі виникнення діареї – застосування діацереїну припиняли.

Пацієнтам II групи було призначено препарат глюкозамін сульфату («Сінарта», ПАТ «Фармак», номер реєстраційного посвідчення UA/12122/01/01) по 400 мг тричі на тиждень внутрішньом'язово протягом 2-х місяців, та протягом 4-х місяців приймали препарат у формі саше 1500 мг 1 раз на добу.

Пацієнтам III групи було призначено фітопрепарат стандартизованого екстракту кореня імбиру («Верта», ТОВ «ОМНІФАРМА КИЇВ») по 300 мг двічі на добу протягом 6 місяців.

2.3. Статистична обробка даних

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). Відповідно до закону нормального розподілу, дані клінічного дослідження перевіряли з використанням тесту Колмогорова-Смірнова. Так як оцінивши дані клінічного дослідження було отримано протиріччя, щодо нормальності дисперсії варіаційного ряду, було використано непараметричні методи статистики. Дані були описані за допомогою медіани і міжквартильного інтервалу (Me, IQR), а за умови нормального розподілу – середні арифметичні значення і стандартні похибки ($M \pm m$). Якісні дані представлені у вигляді $P \pm 95\%Ci$ (частота \pm довірчий інтервал). Використовуючи методи непараметричної статистики визначали відмінність між показниками в групах, для незалежних груп користувалися U-критерієм Манна-Уїтні, а для залежних груп – критерієм Вілкоксона. Розбіжності вважали статистично значущими у випадку $p < 0,05$. Досліджуючи взаємозв'язок якісних показників було використано аналіз таблиць спряженості.

2.4. Клінічна та рентгенологічна характеристика обстежених хворих

В дослідженні прийняло участь 134 пацієнти (88 жінок, 46 чоловіків), які хворіли на остеоартроз колінних суглобів та хребта. Пацієнти перебували на стаціонарному лікуванні у I терапевтичному відділенні КЗ «Київська міська клінічна лікарня №7» за період 2016-2019 роки.

Підґрунтям для встановлення діагнозу були скарги, анамнез захворювання, дані клінічних, лабораторних та інструментальних методів дослідження. Постановка діагнозу відповідає критеріям ACR, що прийняті у 1991 році.

В таблиці 2.2, та 2.3 наведено загальну характеристику обстежених хворих.

Загальна характеристика обстежених хворих

Показник	Me	IQR
Кількість хворих із них:	134	
чоловіки	46	
жінки	88	
Середній вік, роки	57,00	52,00 – 64,25
Середній індекс маси тіла, кг/м ²	30,46	27,37 – 34,58
Тривалість захворювання, роки	7,50	5,00 – 11,00

Загальна характеристика обстежених хворих

Показник	Градація	Частота			
		Абс.	P,%	m,%	95%CI,%
Стать	Чоловіки	46	34	4,1	8,0
	Жінки	88	66	4,1	8,0
Вага	Норма	47	35	4,1	8,1
	Надмірна	14	10	2,6	5,2
	Ожиріння 1 ст.	49	37	4,2	8,2
	Ожиріння 2 ст.	13	10	2,6	5,0
	Ожиріння 3 ст.	11	8	2,4	4,6
Тривалість	< 5 років	30	22	3,6	7,1
	5-10 років	65	49	4,3	8,5
	> 10 років	39	29	3,9	7,7
Стадія за Kellgren – Lawrence	I	21	16	3,1	6,2
	II	81	60	4,2	8,3
	III	32	24	3,7	7,2

Як видно із представлених даних серед пацієнтів переважали жінки – 66±4,1%, доля чоловіків скрадала 34±4,1% від загальної кількості обстежених хворих. Такі дані свідчать, що жінки хворіють на ОА значно частіше від чоловіків, що підтверджує світові дані про статеву вибіркковість ураження ОА.

Серед обстежених пацієнтів вік в середньому складав 57,00 (IQR 52,00 – 64,25) років, наймолодшому пацієнту було 30 років, найстаршому – 80 років. Відповідно

до робочої класифікації вікових періодів був проведений розподіл пацієнтів за віком, згідно якої пацієнтів віком від 25 до 44 років було віднесено до молодого віку, 44-60 – середнього віку, 60-75 – похилого віку, 75-90 – старечого віку. В групах дослідження переважали пацієнти середнього та похилого віку і їх частка складала $41\pm 4,2\%$ та $37\pm 4,2\%$ відповідно. $14\pm 3,0\%$ було включено пацієнтів молодого віку і $8\pm 2,3\%$ – старечого віку (табл.2.4.).

Таблиця 2.4

Розподіл обстежених осіб за статтю і віком

Стать	Вік роки											
	25-44			40-60			60-75			75-90		
	Число осіб											
	абс.	%	m	абс.	%	m	абс.	%	m	абс.	%	m
Чоловіча	9	7	2,2	17	13	2,9	20	15	3,1	0	0	0
Жіноча	10	8	2,3	38	28	3,9	30	22	3,6	10	8	2,3
Всього	19	14	3,0	55	41	4,2	50	37	4,2	10	8	2,3

Індекс маси тіла досліджених пацієнтів складав $30,46$ (IQR $27,37 - 34,58$) кг/м². Пацієнтів з нормальною вагою було $35\pm 4,1\%$, з надмірною вагою – $10\pm 2,6\%$, ожирінням 1 ст. – $37\pm 4,2\%$, ожирінням 2 ст. – $10\pm 2,6\%$, ожирінням 3 ст. – $8\pm 2,4\%$.

Тривалість захворювання становила $7,50$ (IQR $5,00 - 11,00$) років. У $22\pm 3,6\%$ пацієнтів тривалість захворювання не досягала 5-ти років, $49\pm 4,3\%$ пацієнтів хворіли протягом 5-10 років, а $29\pm 3,9\%$ – понад 10 років страждали на ОА.

Всі хворі були розділені на 3 групи, в залежності від проведеного лікування. Пацієнтам I групи було призначено діацереїн по 50 мг 2 рази на день протягом 6-ти місяців. Пацієнтам II групи було призначено глюкозамін сульфат по 400 мг 3 рази на тиждень внутрішньом'язово протягом 2-х місяців та протягом 4-х місяців приймали препарат у формі саше 1500 мг 1 раз на добу. Пацієнтам III групи було призначено фітопрепарат стандартизований екстракт кореня імбиру по 300 мг 2 рази на день протягом 6-ти місяців. Контроль ефективності терапії проводили через 6 та 12 місяців.

В таблиці 2.5 наведено загальну характеристику обстежених пацієнтів за групами дослідження. На основі представлених даних в таблиці 2.5, можна судити, що показники між трьома групами обстежених хворих статистично достовірно не відрізняються, це стосується віку, індексу маси тіла, тривалості захворювання пацієнтів, а також рівню мінеральної щільності кісткової тканини та сечової кислоти. А отже можна зробити висновок, що групи співставні за показниками на момент початку дослідження.

Таблиця 2.5

Загальна характеристика обстежених хворих по групах дослідження

Показник	Група I (n=65)		Група II (n=34)		Група III (n=35)	
	Me	IQR	Me	IQR	Me	IQR
Вік, роки	57,00	52,00 – 63,00	55,50	51,25 – 63,25	57,00	46,00 – 71,00
ІМТ, кг/м ²	30,12	27,28 – 33,70	31,22	27,06 – 34,68	30,12	28,20 – 34,37
Тривалість захворювання, роки	8,00	5,00 – 11,00	9,50	5,00 – 10,00	5,00	3,00 – 10,00
МЩКТ, T-індекс, SD	-1,40	-2,20 – 0,05	-1,70	-2,4 – -0,78	-1,60	-2,90 – -1,10
Сечова кислота, мкмоль/л	320,00	286,00 – 463,00	320,00	288,25 – 457,00	340,00	318,00 – 480,00

У дослідження було включено пацієнтів з ОА колінних суглобів I–III рентгенологічної стадії по Kellgren — Lawrence. Переважна більшість хворих мали II рентгенологічну стадію. Так, 16% хворих мали I стадію, 60% – II стадію, а 24% хворих мали III рентгенологічну стадію гонартрозу за класифікацією по Kellgren — Lawrence (табл.2.3). Розподіл спостережень за рентгенологічними стадіями у групах наведений у таблиці 2.6.

Розподіл спостережень за рентгенологічними стадіями по групах

Рентгенологічна стадія	Група I (n=65)			Група II (n=34)			Група III (n=35)		
	Абс.	P,%	m,%	Абс.	P,%	m,%	Абс.	P,%	m,%
I	7	11	3,8	9	26	7,6	7	20	6,8
II	40	62	6,0	19	56	8,5	22	63	8,2
III	18	28	5,6	6	18	6,5	6	17	6,4

В більшості хворих захворювання супроводжувалося вираженим больовим синдромом. При включенні пацієнтів у дослідження, середнє значення болю за шкалою ВАШ у спокої складало 31,50 (IQR 18,00 – 46,00) мм, а при ходьбі – 63,00 (IQR 45,00-75,25) мм. Тяжкість гонартрозу за даними альго-функціонального індексу Лекена склала 10,50 (IQR 7,00 – 13,00). Інтенсивність больових відчуттів у спокої і при рухах за сумарним індексом WOMAC складала 864,50 (IQR 618,00-1242,00) мм. Показники больових відчуттів за індексом WOMAC, ВАШ у спокої і при ходьбі, а також за опитувальником Лекена в трьох досліджених групах статистично значуще не відрізнялися. Детальна характеристика показників по групам пацієнтів зображена в табл. 2.7.

Таблиця 2.7

Показники суглобового синдрому за даними опитувальників ВАШ, WOMAC та Лекена на початку дослідження

Показник	Група I (n=65)		Група II (n=34)		Група III (n=35)	
	Me	IQR	Me	IQR	Me	IQR
Сумарний індекс WOMAC, мм (0-2400)	810,00	620,00 – 1177,00	863,00	628,50 – 1195,25	847,00	658,00 – 1082,00
Індекс Лекена, балів (0-25)	8,00	5,50 – 11,00	10,00	7,00 – 13,50	11,00	10,00 – 15,00
ВАШ у спокої, мм (0-100)	28,00	18,50 – 45,00	31,00	19,50 – 41,75	31,00	18,00 – 49,00
ВАШ при ходьбі, мм (0-100)	65,00	42,50 – 76,00	56,00	39,50 – 69,00	62,00	55,00 – 78,00

Також було оцінено показники болю в нижній частині спини за даними опитувальників ВАШ, Освестрі, Мак-Гілла та Роланда-Морріса, в результаті чого не було виявлено значимої різниці між ними в трьох групах пацієнтів (табл.2.8). Інтенсивність болю в спині за дами шкали ВАШ склала 53,50 (IQR 32,00-69,00). Якість життя пацієнта оцінена за допомогою опитувальника Освестрі становила 18,50 (IQR 11,00-29,00). Психоемоційний стан пацієнта на початку дослідження оцінений за допомогою опитувальника Мак-Гілла складав 9,00 (IQR 3,00-12,00). Оцінюючи показники опитувальника Роланда-Морріса, було виявлено його значення 6,00 (IQR 2,00-9,00).

Таблиця 2.8

Показники болю в нижній частині спини у пацієнтів на початку дослідження

Показник	Група I (n=50)		Група II (n=24)		Група III (n=25)	
	Me	IQR	Me	IQR	Me	IQR
ВАШ спина, мм (0-100)	57,00	39,00 – 69,00	60,50	47,25 – 79,50	57,00	43,50 – 68,00
Освестрі (0-60)	20,00	16,00 – 30,00	23,00	14,00 – 39,30	19,00	14,50 – 23,50
Мак-Гілла (0-20)	10,00	8,00 – 13,00	8,00	4,00 – 10,75	9,00	4,00 – 11,00
Роланда-Морріса (0-18)	8,00	5,00 – 12,00	7,00	1,25 – 8,75	6,00	3,00 – 8,00

Лабораторні показники у пацієнтів на початку дослідження перебували в межах норми та статистично значуще не відрізнялися між групами (табл. 2.9). Рівень СРБ в середньому у досліджуваних групах становив в 6,00 (IQR 4,00-8,00) мг/л, а рівень ШОЕ – 12,00 (IQR 8,75-16,00) мм/год та відповідали граничним показникам норми. Такі дані свідчать про наявність хронічного запалення у обстежених пацієнтів.

Лабораторні показники у хворих на початку дослідження

Показник	Група I (n=65)		Група II (n=34)		Група III (n=35)	
	Me	IQR	Me	IQR	Me	IQR
СРБ, мг/л	6,00	5,00 – 9,50	6,00	4,00 – 8,08	6,00	4,00 – 6,00
ШОЕ, мм/год	12,00	9,50 – 18,00	12,00	8,00 – 15,00	13,00	10,00 – 16,00
Білірубін, мкмоль/л	16,40	12,35 – 16,90	16,40	10,48 – 16,80	16,20	12,40 – 17,20
АЛТ, Од/л	0,20	0,13 – 0,30	0,20	0,10 – 0,30	0,24	0,18 – 0,31
АСТ, Од/л	0,24	0,18 – 0,28	0,23	0,13 – 0,28	0,24	0,22 – 0,32
Креатинін, мкмоль/л	90,00	78,00 – 101,00	89,00	82,00 – 97,25	95,00	77,00 – 110,00
Холестерин, ммоль/л	5,70	5,00 – 5,85	5,20	4,80 – 6,23	5,80	5,10 – 6,20
Глюкоза, ммоль/л	5,50	4,80 – 5,80	5,20	4,80 – 5,54	5,50	5,00 – 5,70

Що ж стосується імунологічних показників, на початку дослідження було виявлено підвищення рівня ІЛ-1 β 14,74 (IQR 5,04 – 23,00) пг/мл (порівнюючи з референтною величиною 0–11 пг/мл). Рівень NO 3,40 (IQR 2,26 – 4,76) мкмоль/л знаходився в діапазоні, що відповідав нормальним значенням (1,80 – 4,80 мкмоль/л). Знижений рівень IGF-1 – 134,00 (IQR 82,00 – 332,00) нг/мл (референтна величина 150 – 300 нг/мл), що свідчить про недостатній процес репарації в організмі. Підвищення рівня неспецифічних показників запалення (СРП та ШОЕ) та прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β) вказує на відповідність даних показників та кореляційний зв'язок між ними. Отримані дані свідчать про запальний процес у хворих з остеоартрозом, зниженою мінеральною щільністю кісткової тканини та гіперурикемією. Імунологічні показники та їх розподіл по групах пацієнтів представлено в таблиці 2.10.

Імунологічні показники у хворих на початку дослідження

Показник	Група I (n=65)		Група II (n=34)		Група III (n=35)	
	Me	IQR	Me	IQR	Me	IQR
IL-1, пг/мл	16,47	11,22 – 20,81	14,69	12,50 – 17,59	15,46	13,31 – 18,63
NO, мкмоль/л	3,20	2,15 – 4,60	3,67	2,55 – 5,22	3,41	2,28 – 4,78
IGF-1, нг/мл	134,00	92,00 – 290,50	130,85	83,82 – 259,63	138,00	76,04 – 341,50

Аналізуючи дані показників клінічних, лабораторних та інструментальних методів дослідження, не було виявлено суттєвої статистично значущої різниці у трьох групах дослідження.

Обстеження хворих проводилось через шість та дванадцять місяців. Для оцінки безпечності препаратів через чотири тижні після початку їх прийому усі хворі пройшли клініко-лабораторне обстеження. Істотних змін у результатах досліджень не виявлено, тому хворі продовжили лікування препаратами під подальшим динамічним спостереженням.

Дані, наведені в розділі, опубліковані в статтях:

1. 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.

2. 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.

3. 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.

4. 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.

5. 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.

6. 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.

7. 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.

8. 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.

9. 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.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІЧНІ, РЕНТГЕНОЛОГІЧНІ ТА ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ ОСТЕОАРТРОЗУ У ХВОРИХ З ОЖИРІННЯМ ТА ГПЕРУРИКЕМІЄЮ

Ожиріння – найбільш розповсюджене хронічне захворювання у світі, що досягає масштабу неінфекційної епідемії. Особливий інтерес представляє взаємозв'язок остеоартрозу та ожиріння.

Проаналізувавши показники ІМТ хворих, що були включені в дослідження виявилось, що у 73 пацієнтів було ожиріння, 14 – мали нормальну вагу і 47 – надірну вагу. Тож пацієнтів було розподілено на 2 групи. До першої групи було включено 61 пацієнт (27 жінок і 34 чоловіка) з нормальною та надмірною вагою, до другої групи – 73 пацієнта (54 жінки і 19 чоловіків) з ожирінням.

Таблиця 3.1

Загальна характеристика обстежених хворих

Показник	Група I (n=61)		Група II (n=73)		Критерій Мана- Уїтні, U	Рівень значимості, p
	Me	IQR	Me	IQR		
Вік, роки	61,00	52,00 – 65,50	59,00	50,50 – 63,50	1927,0	0,180
Стать: Чоловіки Жінки	27 34		19 54			
ІМТ	24,23	22,23 – 26,01	34,20*	31,65 – 36,00	1891,0	0,0001
Тривалість ОА, роки	8,00	4,00 – 11,00	7,00	5,00 – 11,00	2126,0	0,651
Сечова кислота, мкмоль/л	320,00	289,50 – 425,50	360,00*	306,00 – 466,50	13,0	0,001
МЦКТ, г/см ²	0,85	0,75 – 0,99	0,85	0,74 – 0,93	1376,5	0,724

* - різниця вважається достовірною при $p < 0,05$.

Як видно з даних представлених в таблиці 3.1, вік пацієнів 1 групи становив 61,00 (IQR 52,00 – 65,50) рік, 2 групи – 59,00 (IQR 50,50 – 63,50) років, а показники статистично значуще не відрізнялися між собою. Тривалість захворювання в 2-х

групах також достовірно не відрізнялася і складала 8,00 (IQR 4,00 – 11,00) років в 1-й групі та 7,00 (IQR 5,00 – 11,00) років в 2-й групі.

Не відрізнялись і показники МЩКТ в групі пацієнтів з нормальною вагою та з ожирінням, як видно з даних наведених в таблиці 3.1.

Таблиця 3.2

Розподіл хворих за рентгенологічною стадією

Рентгенологічна стадія хвороби	Пацієнти							
	Група I (n=61)				Група II (n=73)			
	абс.	P,%	m,%	95%CI,%	абс.	P,%	m,%	95%CI,%
I	11	18	4,9	9,6	13	18	4,5	8,8
II	41	67	6,0	11,8	38	52	5,8	11,5
III	9	15	4,5	8,9	23	32	5,4	10,7

Виходячи з даних, наведених в таблиці 3.2, можна зробити висновок, що у пацієнтів з ожирінням більш тяжке ураження суглобів, враховуючи рентгенологічну стадію за класифікацією J.H. Kellgren та J.S. Lawrence. У пацієнтів обох груп переважала II рентгенологічна стадія і складала 67±6% в першій групі, та 52±5,8% в другій групі. По 18% хворих обох груп мали I рентгенологічну стадію. А III рентгенологічна стадія переважала у пацієнтів з групи, що мали ожиріння і становила 32±5,4% хворих, тоді як у пацієнтів без ожиріння – 15±4,4%. До того ж, був виявлений середній кореляційний зв'язок показників ІМТ та рентгенологічної стадії ($r=0,567$, $p<0,0001$). Тож можна зробити висновок, що ожиріння погіршує перебіг остеоартрозу колінних суглобів, а саме сприяє швидшому рентгенологічному прогресуванню захворювання.

Оцінивши рівень болю, обмеження рухливості та функціональної активності за даними індексу WOMAC було виявлено статистично значиму різницю показників між двома групами обстежених хворих. У пацієнтів 2-ї групи, що мали ожиріння відмічалися гірші показники порівняно з особами 1-ї групи, з нормальною вагою (табл. 3.3). Пацієнти I групи мали рівень болю 208,00 (IQR 127,00 – 269,50) мм, скутість вранці і протягом дня – 73,00 (IQR 36,00 – 103,00) мм, обмеження функціональної активності – 558,00 (IQR 369,00 – 784,50) мм і сумарний індекс

WOMAC – 814,00 (IQR 572,00 – 1102,00). У пацієнтів II групи рівень болю становив 229,00 (IQR 135,00 – 337,50) мм, скутість – 81,00 (IQR 53,00 – 131,00) мм, обмеження функціональної активності – 702,00 (IQR 417,50 – 917,50) мм, сумарний індекс WOMAC – 971,00 (IQR 642,50 – 1281,00) мм.

Таблиця 3.3

Показники суглобового синдрому за даними опитувальника WOMAC

Показник	I група (n=61)		II група (n=73)		Критерій Мана-Уїтні, U	Рівень значимості, p
	Me	IQR	Me	IQR		
WOMAC (біль), мм (0-500)	208,00	127,00 – 269,50	229,00*	135,00 – 337,50	1354	0,001
WOMAC(скутість), мм(0-200)	73,00	36,00 – 103,00	81,00*	53,00 – 131,00	1163	0,001
WOMAC (функціональна активність), мм(0-1700)	558,00	369,00 – 784,50	702,00*	417,50 – 917,50	895	0,001
Сумарний індекс WOMAC, мм (0-2400)	814,00	572,00 – 1102,00	971,00*	642,50 – 1281,00	998	0,001

* - різниця вважається достовірною при $p < 0,05$.

За допомогою опитувальника ВАШ, оцінювалася інтенсивність болю у спокої та при ходьбі, яка статистично значимо відрізнялася в двох групах обстежених хворих, при чому у пацієнтів з ожирінням показники були гіршими порівняно з особами, що мали нормальну вагу (табл. 3.4). В I групі інтенсивність болю ВАШ у спокої була 28,00 (IQR 16,00–45,50), а при ходьбі – 56,00 (IQR 41,00–75,00) мм. Пацієнти II групи мали інтенсивність болю ВАШ у спокої 34,00 (IQR 20,00–47,50), а при ходьбі – 68,00 (IQR 48,00–78,50) мм.

За допомогою опитувальника Лекена, було оцінено тяжкість гонартрозу, яка також значимо відрізнялася у пацієнтів двох груп (табл. 3.4). У хворих II групи ураження суглобів було більш важким порівняно з пацієнтами I групи. Індекс Лекена у пацієнтів I групи складав 9,00 (IQR 6,00–13,00), а в II групі – 11,00 (IQR 7,00–13,50) балів.

Показники суглобового синдрому за даними опитувальника ВАШ та Лекена

Показник	Група I (n=61)		Група II (n=73)		Критерій Мана- Уїтні, U	Рівень значимості, p
	Me	IQR	Me	IQR		
ВАШ у спокої, мм (0-100)	28,00	16,00 – 45,50	34,00*	20,00 – 47,50	1401	0,002
ВАШ при ходьбі, мм (0-100)	56,00	41,00 – 75,00	68,00*	48,00 – 78,50	1450	0,011
Індекс Лекена, Бали (0-25)	9,00	6,00 – 13,00	11,00*	7,00 – 13,50	1102	0,001

* - різниця вважається достовірною при $p < 0,05$.

При оцінці показників болю в нижній частині спини, а саме даних опитувальників ВАШ, Освестрі, Мак-Гілла та Роланда-Морріса, було виявлено, що показники їх статистично значимо не відрізнялися (табл. 3.5). Тож ожиріння не має суттєвого впливу на перебіг болю в нижній частині спини.

Показники болю в нижній частині спини у обстежених пацієнтів

Показник	Група I (n=61)		Група II (n=73)		Критерій Мана- Уїтні, U	Рівень значимості, p
	Me	IQR	Me	IQR		
ВАШ спина, мм (0-100)	57,50	39,50 – 69,00	57,50	45,00 – 73,50	1138,5	0,450
Освестрі (0-60)	20,00	13,25 – 27,25	20,00	16,00 – 37,00	1068,5	0,215
Мак-Гілла (0-20)	9,00	5,00 – 11,75	10,00	6,00 – 13,75	1037	0,114
Роланда-Морріса (0-18)	6,00	3,00 – 8,75	8,00	4,00 – 10,00	1103,5	0,317

*- різниця вважається достовірною при $p < 0,05$.

Проаналізувавши дані, наведені в таблиці 3.6, було виявлено, що більш виражений запальний процес спостерігався у пацієнтів 2-ї групи, що страждали на ОА та ожиріння. Такі висновки дозволяють зробити дані показників неспецифічних факторів запалення (ШОЕ) і прозапальних цитокінів (IL-1 та NO). У пацієнтів 2-ї

групи спостерігалися вищі показники ШОЕ, порівняно з I групою, і відповідно становили 14,00 (IQR 10,00 – 19,00) та 10,00 (IQR 8,00 – 15,00) мм/год. Показники оксиду азоту (NO) в I групі обстежених хворих становили 3,18 (IQR 2,20 – 4,58), в II групі – 3,72 (IQR 2,38–4,94) мкмоль/л, що також достовірно відрізняється в 2-х групах пацієнтів. Показники IL-1 в групі I становили 11,00 (IQR 5,09 – 23,50) пг/мл, а в групі II обстежених хворих – 12,63 (IQR 4,83–22,00) пг/мл і статистично значимо відрізняються між собою.

Таблиця 3.6

Показники запалення та імунологічні показники в обстежених хворих

Показник	Група I (n=61)		Група II (n=73)		Критерій Мана-Уїтні, U	Рівень значимості, p
	Me	IQR	Me	IQR		
СРБ, мг/л	6,00	4,00 – 6,00	6,00	6,00 – 11,00	1808	0,062
ШОЕ, мм/год	10,00	8,00 – 15,00	14,00*	10,00 – 19,00	1631	0,037
IL-1, пг/мл	11,00	5,09 – 23,50	12,63*	4,83– 22,00	1589	0,040
NO, мкмоль/л	3,18	2,20 – 4,58	3,72*	2,38– 4,94	1116	0,010
IGF-1, нг/мл	158,00	104,00 – 352,00	240,00	152,00– 369,00	1304	0,081

*- різниця вважається достовірною при $p < 0,05$.

Проаналізувавши біохімічні показники, було виявлено, що більшість з них статистично значимо не відрізнялися між двома групами обстежених хворих, і їх рівні знаходилися в межах вікової норми. Дані наведені в таблиці 3.7. Хоча різниця все ж таки спостерігалася в середньому рівні холестерину, що підтверджує наявність метаболічних порушень, а також особливості харчування у пацієнтів з ожирінням.

Біохімічні показники у пацієнтів в залежності від ІМТ

Показник	Група I (n=61)		Група II (n=73)		Критерій Мана-Уїтні, U	Рівень значимості, p
	Me	IQR	Me	IQR		
Білірубін, мкмоль/л	16,20	10,30 – 17,00	16,40	12,40 – 16,80	1739,5	0,113
АЛТ, Од/л	0,20	0,13 – 0,28	0,21	0,14 – 0,30	1787,5	0,170
АСТ, Од/л	0,24	0,18 – 0,28	0,24	0,18 – 0,32	1771,5	0,149
Креатинін, мкмоль/л	92,00	78,50 – 98,50	89,00	78,00 – 107,00	1719	0,107
Холестерин, ммоль/л	5,40	4,95 – 6,20	5,70*	5,50 – 6,20	1411	0,002
Глюкоза, ммоль/л	5,20	5,00 – 5,90	5,50	5,00 – 6,00	1914	0,160

* - різниця вважається достовірною при $p < 0,05$.

Останнім часом все більше уваги почали приділяти взаємозв'язку ОА з гіперурикемією. Фундаментальні епідеміологічні та експериментальні дослідження довели значну роль сечової кислоти як незалежного фактору ризику розвитку кардіоваскулярної і ниркової патології, особливо у пацієнтів з діабетом, гіпертензією або СН. Окремі дослідження показали, що сечова кислота (як антиоксидант) є біологічно активною, але може індукувати оксидативний стрес, ендотеліальну дисфункцію, запалення і вазоспазм [28].

Гіперурикемія – підвищення сироваткового рівня сечової кислоти, при якому в фізіологічних умовах відбувається її кристалізація, - більше 360 мкмоль/л [54], показник єдиний для осіб обох статей.

В ході дослідження було виявлено, що у 49 пацієнтів із 134, рівень сечової кислоти був вище норми, із них 32 пацієнти мали ожиріння. Саме тому ми вирішили дослідити вплив гіперурикемії на перебіг та клінічні прояви суглобового синдрому у хворих на ОА колінних суглобів та хребта з ожирінням.

Пацієнтів було розподілено на 2 підгрупи в залежності від рівня сечової кислоти в крові. До I підгрупи було включено 41 хворий (28 жінок і 13 чоловіків), які мали рівень сечової кислоти менше 360 мкмоль/л, до II підгрупи – 32 пацієнти (26 жінок та 6 чоловіків), рівень сечової кислоти яких перевищував норму.

Вік пацієнтів першої підгрупи (56,00 (IQR 48,00 – 66,00)) статистично значимо не відрізнявся від другої (55,00 (IQR 52,00 – 62,00)). Теж саме стосується і індексу маси тіла – показники не мали значимої різниці. Тривалість захворювання була дещо більша у пацієнтів з гіперурикемією, хоч статистично значимої різниці між показниками 2-х підгруп не було (табл. 3.8).

Таблиця 3.8

Загальна характеристика обстежених хворих на ОА з ожирінням

Показник	Підгрупа I (n=41)		Підгрупа II (n=32)		Критерій Мана- Уїтні, U	Рівень значимості, p
	Me	IQR	Me	IQR		
Вік, роки	56,00	48,00 – 66,00	55,00	52,00 – 62,00	1842,5	0,417
Стать: Чоловіки Жінки	13 28		6 26			
ІМТ	33,00	31,60 – 36,00	34,00	32,32 – 36,00	1796,0	0,171
Тривалість ОА, роки	7,00	4,50 – 10,00	8,00	5,00 – 12,00	1884,5	0,363
Сечова кислота, мкмоль/л	314,00	278,00 – 326,00	489,50*	460,75 – 543,50	13,0	0,001

* - різниця вважається достовірною при $p < 0,05$.

Під час аналізу рівня болю, обмеження рухливості та функціональної активності за даними індексу WOMAC було виявлено статистично значиму різницю показників між двома групами обстежених хворих. Пацієнти з гіперурикемією мали значно гірші показники порівняно з особами, що мали нормальний рівень сечової кислоти (табл. 3.9). У пацієнтів I підгрупи рівень болю становив 188,00 (IQR 118,00 – 322,50) мм, скутість вранці і протягом дня – 62,00 (IQR 47,50 – 89,50) мм, обмеження функціональної активності – 462,00 (IQR 401,00 – 747,50) мм і сумарний

індекс WOMAC – 775,00 (IQR 551,50 – 1102,50). У пацієнтів II підгрупи рівень болю становив 272,00 (IQR 175,00 – 367,25) мм, скутість – 117,00 (IQR 64,75 – 140,00) мм, обмеження функціональної активності – 903,50 (IQR 710,50 – 975,25) мм, сумарний індекс WOMAC – 1278,00 (IQR 1075,00 – 1419,00) мм.

Таблиця 3.9

Показники суглобового синдрому за даними опитувальника WOMAC у хворих на ОА з ожирінням

Показник	Підгрупа I (n=41)		Підгрупа II (n=32)		Критерій Мана-Уїтні, U	Рівень значимості, p
	Me	IQR	Me	IQR		
WOMAC (біль), мм (0-500)	188,00	118,00 – 322,50	272,00*	175,00 – 367,25	470	0,039
WOMAC (скутість), мм (0-200)	62,00	47,50 – 89,50	117,50*	64,75 – 140,00	364	0,001
WOMAC (функціональна активність), мм (0-1700)	462,00	401,00 – 747,50	903,50*	710,50 – 975,25	286	0,001
Сумарний індекс WOMAC, мм (0-2400)	775,00	551,50 – 1102,50	1278,00*	1075,00 – 1419,00	293	0,001

* - різниця вважається достовірною при $p < 0,05$.

Інтенсивність болю у спокої та при ходьбі за даними шкали ВАШ в двох групах обстежених хворих статистично значимо відрізнялася, при чому у пацієнтів з гіперурикемією показники були гіршими порівняно з особами, що мали нормальний рівень сечової кислоти (табл. 3.10). В I підгрупі інтенсивність болю ВАШ у спокої була 25,00 (IQR 15,50 – 45,00), а при ходьбі – 64,00 (IQR 42,50 – 79,50) мм. Пацієнти II підгрупи мали інтенсивність болю ВАШ у спокої 42,50 (IQR 26,75 – 49,75), а при ходьбі – 71,00 (IQR 65,00 – 79,50) мм. Тяжкість гонартрозу за даними індексу Лекена також значимо відрізнялася у пацієнтів двох підгруп (табл. 3.10). У хворих з гіперурикемією ураження суглобів було більш важким порівняно з пацієнтами, що мали нормальний рівень сечової кислоти. Індекс Лекена у пацієнтів I підгрупи в

середньому складав 8,00 (IQR 7,00 – 12,00), а в II підгрупі – 13,00 (IQR 11,00 – 15,00) балів.

Таблиця 3.10

Показники суглобового синдрому за даними опитувальника ВАШ та Лекена у хворих на ОА з ожирінням

Показник	Підгрупа I (n=41)		Підгрупа II (n=32)		Критерій Мана-Уїтні, U	Рівень значимості, p
	Me	IQR	Me	IQR		
ВАШ у спокої, мм (0-100)	25,00	15,50 – 45,00	42,50*	26,75 – 49,75	457,5	0,027
ВАШ при ходьбі, мм (0-100)	64,00	42,50 – 79,50	71,00*	65,00 – 79,50	462,5	0,031
Індекс Лекена, Бали (0-25)	8,00	7,00 – 12,00	13,00*	11,00 – 15,00	337,5	0,001

* - різниця вважається достовірною при $p < 0,05$.

Що ж стосується показників болю в нижній частині спини, а саме даних опитувальників ВАШ, Освестрі, Мак-Гілла та Роланда-Морріса, так показники їх статистично значимо не відрізнялися. Дані наведені в таблиці 3.11.

Таблиця 3.11

Показники болю в нижній частині спини у обстежених пацієнтів у хворих на ОА з ожирінням

Показник	Підгрупа I (n=41)		Підгрупа II (n=32)		Критерій Мана-Уїтні, U	Рівень значимості, p
	Me	IQR	Me	IQR		
ВАШ спина, мм (0-100)	58,00	38,50 – 69,00	57,50	45,00 – 72,00	1138,5	0,418
Освестрі (0-60)	20,00	14,50 – 25,00	22,00	17,00 – 28,50	1895	0,174
Мак-Гілла (0-20)	11,00	5,75 – 13,00	10,50	5,25 – 13,50	1247,5	0,965
Роланда-Морріса (0-18)	6,00	3,50 – 10,00	8,00	4,75 – 10,00	1114,5	0,327

*- різниця вважається достовірною при $p < 0,05$.

В результаті проведеного дослідження було виявлено, що більш виражений запальний процес був у пацієнтів, що страждали на ОА у поєднанні з гіперурикемією. Такі висновки можна зробити за даними показників неспецифічних факторів запалення (СРБ та ШОЕ) і прозапальних цитокінів (ІЛ-1 та NO), що можна спостерігати в таблиці 3.12. Рівень СРБ в I підгрупі обстежених хворих (6,00 (IQR 4,00 – 8,15)) був статистично значимо вище ніж у пацієнтів II підгрупи (7,00 (6,00 – 11,50)). Значно більші показники ШОЕ, що виходили за межі норми, спостерігалися у пацієнтів II підгрупи порівняно з I підгрупою, і відповідно становили 15,00 (IQR 10,00 – 18,75) та 12,00 (IQR 10,00 – 15,50) мм/год. Середнє значення оксиду азоту (NO) в I підгрупі обстежених хворих становило 3,10 (IQR 1,95 – 4,02) в II підгрупі – 4,79 (IQR 3,80 – 6,55) мкмоль/л, що також достовірно більше у пацієнтів з гіперурикемією. Відомо, що ІЛ-1 є центральним медіатором запальної відповіді при гіперурикемії [88, 90]. Такі дані підтверджуються високим рівнем прозапальних цитокінів ІЛ-1 (14,00 (IQR 6,30 – 26,00)) в підгрупі пацієнтів, що мали гіперурикемію. А от показники ІЛ-1 у пацієнтів, що мали нормальний рівень сечової кислоти, знаходились в межах норми і складали 10,90 (IQR 4,17 – 20,50) пг/мл.

Таблиця 3.12

Показники запалення та імунологічні показники в обстежених хворих у хворих на ОА з ожирінням

Показник	Підгрупа I (n=41)		Підгрупа II (n=32)		Критерій Мана-Уїтні, U	Рівень значимості, p
	Me	IQR	Me	IQR		
СРБ, мг/л	6,00	4,00 – 8,15	7,00*	6,00 – 11,50	1386,5	0,004
ШОЕ, мм/год	12,00	10,00 – 15,50	15,00*	10,00 – 18,75	1510,5	0,026
ІЛ-1, пг/мл	10,09	4,17 – 20,50	14,00*	6,30 – 26,00	1512	0,031
NO, мкмоль/л	3,10	1,95 – 4,02	4,79*	3,80 – 6,55	921	0,001
IGF-1, нг/мл	150,00	93,00 – 299,00	139,00	86,87 – 256,00	1304	0,081

*- різниця вважається достовірною при $p < 0,05$.

Дослідивши біохімічні показники, було виявлено, що більшість з них статистично значимо не відрізнялися між двома групами обстежених хворих, і їх рівні знаходилися в межах вікової норми. Дані наведені в таблиці 3.13. Проте різниця все ж таки спостерігалася в середньому рівні креатиніну та холестерину. Одним з важливих факторів, що відіграють роль у виникненні гіперурикемії є зниження функції нирок, про що може свідчити підвищений рівень креатиніну порівняно з групою пацієнтів, що мали нормальний рівень сечової кислоти [147, 192]. З іншого боку, добре відомо, що гіперурикемія призводить до зниження функції нирок, а також було доведено зв'язок між підвищенням рівня сечової кислоти і ризиком розвитку хронічної ниркової недостатності [95, 110, 111].

Таблиця 3.13

Біохімічні показники у пацієнтів в залежності від рівня сечової кислоти у хворих на ОА з ожирінням

Показник	Підгрупа I (n=41)		Підгрупа II (n=32)		Критерій Мана-Уїтні, U	Рівень значимості, p
	Me	IQR	Me	IQR		
Білірубін, мкмоль/л	16,00	10,90 – 17,80	16,80	13,70 – 18,50	1458,5	0,073
АЛТ, Од/л	0,20	0,11 – 0,29	0,21	0,18 – 0,31	1765,5	0,160
АСТ, Од/л	0,24	0,16 – 0,28	0,24	0,21 – 0,32	1781,5	0,169
Креатинін, мкмоль/л	88,00	76,00 – 96,00	97,00*	84,00 – 111,00	456,5	0,026
Холестерин, ммоль/л	5,30	4,90 – 6,10	5,90*	5,27 – 6,27	477	0,046
Глюкоза, ммоль/л	5,30	4,90 – 6,00	5,50	5,40 – 5,80	1837	0,143

* - різниця вважається достовірною при $p < 0,05$.

Вищий рівень холестерину у пацієнтів II підгрупи показує зв'язок з метаболічним синдромом і може бути обумовлений впливом сечової кислоти на розвиток хронічного субклінічного запалення в жировій тканині, що підтверджується рядом досліджень [53]. Зв'язок між гіперурикемією та

метаболічним синдромом, зокрема з його класичними компонентами – абдомінальним ожирінням, гіпертригліцеридемією, гіперглікемією і артеріальною гіпертензією, що доведено рядом досліджень [64].

Підсумувавши результати проведеного дослідження було виявлено, що пацієнти на остеоартроз з ожирінням мали більш виражену рентгенологічну стадію, в порівнянні з пацієнтами на ОА з нормальною вагою. Показники клінічного обстеження показали, що пацієнти на остеоартроз з ожирінням та супутньою гіперурикемією відрізнялися більш тяжким перебігом ОА, а саме інтенсивністю болю та обмеженістю функціональної активності за даними опитувальників ВАШ та WOMAC, а також більш тяжким ураженням колінних суглобів за індексом Лекена. Хворі на остеоартроз у поєднанні з ожирінням та гіперурикемією мали більш виражений запальний процес, за даними СРБ, ШОЕ, NO, IL -1. Було продемонстровано негативний вплив гіперурикемії на креатинін та холестерин в крові. А отже, враховуючи отримані дані необхідно планувати диференційований підхід до лікування пацієнтів на остеоартроз з ожирінням та гіперурикемією.

Дані, наведені в розділі, опубліковані в статтях:

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. 49-52.

2. 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.

3. 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.

4. 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.

РОЗДІЛ 4

КЛІНІЧНІ, РЕНТГЕНОЛОГІЧНІ ТА ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ ОСТЕОАРТРОЗУ У ХВОРИХ ЗІ ЗНИЖНОЮ МІНЕРАЛЬНОЮ ЩІЛЬНІСТЮ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ

На сьогодні значна увага приділяється питанням лікування захворювань опорно-рухової системи, пов'язаних з враженням кісткової системи, такими як остеоартроз та остеопороз, які по своїй розповсюдженості конкурують з серцево-судинними захворюваннями і часто приводять до втрати працездатності та інвалідності. Остеоартроз та остеопороз – одні з найбільш розповсюджених захворювань серед пацієнтів похилого віку, що значно погіршують якість життя і навіть зменшують його тривалість у хворих [17]. Вивчення зв'язку між остеопорозом і ревматичними хворобами викликає значний інтерес не тільки у ревматологів, а й фахівців інших галузей медицини [21].

З метою вивчення впливу зниження МЩКТ на ОА, 100 хворих (60 жінок і 40 чоловіків), у віці від 34 до 80 років, в залежності від показника мінеральної щільності кісткової тканини було розділено на 3 групи. До першої групи включено хворих на остеоартроз з нормальною МЩКТ, друга група включала хворих з остеопенією, третя – з остеопорозом. Загальна характеристика обстежених хворих представлена в таблиця 4.1.

З таблиці 4.1. видно, що серед обстежених хворих переважають жінки, їх частка становить 60%, тоді як чоловіків, що страждають на ОА – 40%. Вік пацієнтів, що були включені в дослідження складав 56,00 (IQR 43,00–65,00) років в 1 групі, 55,00 (IQR 52,00–61,00) в 2 групі та 57,00 (IQR 52,50–58,25) років в третій групі. Тривалість захворювання становила 7,00 (IQR 3,00–10,00) років в групі 1, 6,00 (IQR 5,00–10,00) років в групі 2 та 8,00 (IQR 5,25–12,25) років в групі 3. Для порівняння різниці показників в 3-х групах використовувався критерій Краскела-Уоллеса, в результаті чого було виявлено, що тривалість захворювання та вік пацієнтів статистично значимо не відрізняється в 3-х групах, тож можна вважати їх співставними (табл. 4.1).

Загальна характеристика обстежених хворих

Показник	1 група (n=32)		2 група (n=38)		3 група (n=30)	
	Me	IQR	Me	IQR	Me	IQR
Вік, роки	56,00	43,00 – 65,00	55,00	52,00 – 61,00	57,00	52,50 – 58,25
Стать: Чоловіки Жінки	12 20		19 19		9 21	
Тривалість ОА, роки	7,00	3,00 – 10,00	6,00	5,00 – 10,00	8,00	5,25 – 12,25
Індекс маси тіла, кг/м ²	30,39	26,43 – 33,08	32,11	29,35 – 36,00	30,62	29,35 – 36,00

*- для порівняння використовували критерій Краскела-Уоллеса, вважається статистично значущою при $p < 0,05$.

Не було відзначено і статистично значимої різниці показників ІМТ в 3-х групах пацієнтів (табл 4.1). В першій групі ІМТ становив 30,32 (IQR 26,43–33,08) кг/м², в 2-й – 32,11 (IQR 29,35–36,00) кг/м² і в 3-й – 30,62 (IQR 29,35–36,00) кг/м². Також не було виявлено кореляційного зв'язку між ІМТ пацієнтів та зниженням МЦКТ ($r=0,163$, $p=0,092$). Такі дані свідчать на користь того, що індекс маси тіла не впливає на МЦКТ.

Залежність рентгенологічної стадії ОА від зниження МЦКТ

МЦКТ	Стадія за Kellgren – Lawrence			Сума
	I	II	III	
Норма	6	24	2	32
Остеопенія	3	29	6	38
Остеопороз	0	20	10	30
Всього	9	73	18	100

Як видно з таблиці спряженості 4.2., зниження МЦКТ є фактором ризику виявлення більш виражених рентгенологічних змін ($\chi^2_4 = 12,85$, $p = 0,013$). У пацієнтів з нормальною мінеральною щільністю кісткової тканини переважала I та II

рентгенологічна стадія за Kellgren – Lawrence, а у пацієнтів з остеопорозом та остеопенією – II та III стадія. Такі дані свідчать про більш тяжкий перебіг ОА у хворих зі зниженою МЦКТ.

Таблиця 4.3

Показники суглобового синдрому в залежності від МЦКТ

Показник	1 група (n=32)		2 група (n=38)		3 група (n=30)	
	Me	IQR	Me	IQR	Me	IQR
ВАШ у спокої, мм (0-100)	14,50	4,25 – 20,25	26,00*	21,50 – 31,00	40,00**	31,75 – 47,25
ВАШ при ходьбі, мм (0-100)	51,00	34,75 – 61,00	59,00*	52,50 – 65,00	79,00**	68,25 – 87,25
Індекс Лекена, бали (0-25)	6,00	5,00 – 12,00	9,00*	8,00 – 12,50	13,50**	11,00 – 15,00

*- для порівняння 2 груп даних використовували критерій Мана-Уїтні, вважається статистично значущою при $p < 0,05$, порівнюючи 2 з 1 групою.

** - статистично значуща різниця при $p < 0,05$ порівнюючи 3 з 2 групою.

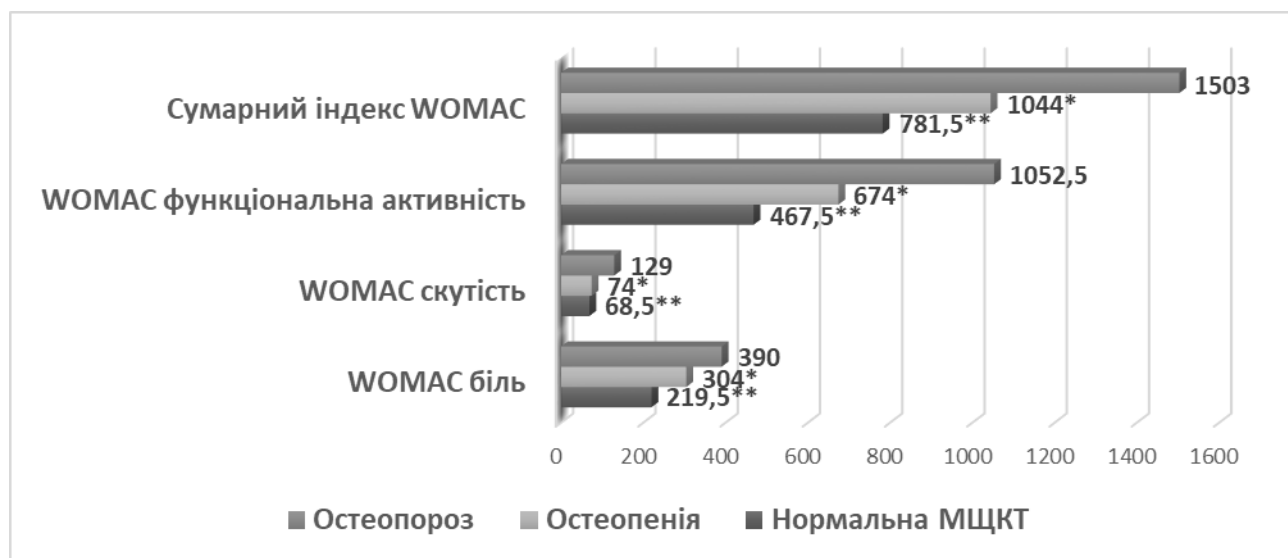
Аналізуючи інтенсивність болю за шкалою ВАШ, встановлено статистично значущу різницю між трьома групами пацієнтів. Найбільш виражена інтенсивність болю спостерігалась у пацієнтів з остеопорозом та остеопенією порівняно з нормальною МЦКТ (табл. 4.3). Інтенсивність болю статистично значимо залежить від МЦКТ по ВАШ у спокої ($\chi^2_2 = 40,80$ – критерій Краскела-Уоллеса, $p = 0,001$) та ВАШ при ходьбі ($\chi^2_2 = 22,28$ – критерій Краскела-Уоллеса, $p = 0,001$). Так, пацієнти з нормальною МЦКТ мали показники ВАШ у спокої 14,50 (IQR 4,25-20,25), ВАШ при ходьбі 51,00 (IQR 3,75-61,00), у пацієнтів з остеопенією ВАШ у спокої був 26,00 (IQR 21,50-31,00), ВАШ при ходьбі - 59,00 (IQR 52,50-65,00) відповідно, а у пацієнтів з остеопорозом – 40,00 (IQR 31,75-47,25) та 79,00 (IQR 68,25-87,25) відповідно.

За допомогою альго-функціонального індексу Лекена було оцінено тяжкість гонартрозу. Виявилось, що показники індексу Лекена в трьох групах статистично значуще відрізнялися. У пацієнтів з нормальною МЦКТ показники були кращими (6,0 (IQR 5,00-12,00)) ніж у пацієнтів з остеопенією (9,00 (IQR 8,00-12,50)), а у

пацієнтів з остеопорозом (13,50 (IQR 11,00-15,00) – гіршими ніж у пацієнтів з остеопенією (рис.4.1., табл. 4.4.). Що свідчить про більш важкий перебіг гонартрозу у пацієнтів зі зниженою МЦКТ. Що свідчить про залежність протікання гонартрозу від МЦКТ на статистично значущому рівні ($\chi^2_2 = 25,20$ – критерій Краскела-Уоллеса, $p = 0,001$) та відповідно більш важкий перебіг гонартрозу у пацієнтів зі зниженою МЦКТ.

Рисунок 4.1

Показники WOMAC в залежності від МЦКТ



*- для порівняння 2 груп даних використовували критерій Мана-Уїтні, вважається статистично значущою при $p < 0,05$, порівнюючи 2 з 1 групою.

** - статистично значуща різниця при $p < 0,05$ порівнюючи 3 з 2 групою.

При оцінці індексу WOMAC, також виявлено статистично значущу різницю показників серед пацієнтів з нормальною та зниженою МЦКТ ($\chi^2_2 = 35,27$ – критерій Краскела-Уоллеса, $p = 0,001$), як видно з табл. 4.4, рис. 4.1. Так, біль інтенсивнішим був у пацієнтів зі зниженою МЦКТ, а особливо у пацієнтів з остеопорозом. Скутість також найбільш вираженою була у пацієнтів з остеопорозом і дещо меншою з остеопенією. Обмеження функціональної активності найменшою мірою було виражено у пацієнтів 1 групи, більшою – в 2 групі і найбільшою в 3 групі обстежених пацієнтів.

Показники WOMAC в залежності від МЦКТ

Показник	1 група (n=32)		2 група (n=38)		3 група (n=30)	
	Me	IQR	Me	IQR	Me	IQR
WOMAC (біль), мм (0-500)	219,50	183,00 – 254,50	304,00*	232,00 – 381,50	390,00**	282,50 – 469,75
WOMAC(скутість), мм (0-200)	68,50	33,25 – 98,50	74,00*	49,00 – 107,00	129,00**	83,25 – 151,25
WOMAC (функціональна активність), мм (0-1700)	467,50	324,50 – 714,25	674,00*	428,00 – 830,50	1052,50**	734,00 – 1278,00
Сумарний індекс WOMAC, мм (0-2400)	781,50	569,25 – 1080,75	1044,00*	825,00 – 1277,5	1503,00**	1170,50 – 1876,25

*- для порівняння 2 груп даних використовували критерій Мана-Уїтні, вважається статистично значущою при $p < 0,05$, порівнюючи 2 з 1 групою.

** - статистично значуща різниця при $p < 0,05$ порівнюючи 3 з 2 групою.

Проаналізувавши інтенсивність болю в спині за показниками опитувальника ВАШ, поміж трьома групами пацієнтів, необхідно відзначити, що у пацієнтів зі зниженою МЦКТ статистично достовірно більш виражений біль ($\chi^2_2 = 9,776$ – критерій Краскела-Уоллеса, $p = 0,008$) ніж у пацієнтів з нормальною МЦКТ (табл. 4.5). При цьому у пацієнтів з остеопорозом спостерігався більш інтенсивний біль ніж з остеопенією.

За допомогою опитувальника Освестрі ми оцінили якість життя пацієнта. Виходячи з отриманих результатів (табл. 4.5) видно, що найгірша якість життя у пацієнтів з остеопорозом (37,0 (IQR 21,25-53,50)) та остеопенією (25,0 (IQR 17,50-28,50)) порівняно з нормальною МЦКТ (18,5 (IQR 7,50-23,75)) ($\chi^2_2 = 16,05$ – критерій Краскела-Уоллеса, $p = 0,001$).

Психоемоційний стан пацієнта оцінювався за допомогою опитувальника Мак-Гілла (табл. 4.5.). В ході дослідження було виявлено статистично достовірну різницю показників серед 3-х груп ($\chi^2_2 = 6,196$ – критерій Краскела-Уоллеса, $p = 0,045$): у пацієнтів з нормальною МЦКТ – 9,0 (IQR 3,25-11,50), з остеопенією – 10,0 (IQR 8,00-13,00), остеопорозом – 15,0 (IQR 12,00-17,75). За результатами

дослідження було відзначено, що психоемоційний стан гірший у пацієнтів зі зниженою МЩКТ, особливо у пацієнтів з остеопорозом (табл. 4.5).

Таблиця 4.5

Інтенсивність болю в нижній частині спини в залежності від МЩКТ

Показник	1 група (n=32)		2 група (n=38)		3 група (n=30)	
	Me	IQR	Me	IQR	Me	IQR
ВАШ спина, мм (0-100)	20,00	6,00 – 54,75	45,00*	39,00 – 50,00	69,00**	60,50 – 81,25
Освестрі (0-60)	18,50	7,50 – 23,75	25,00*	17,50 – 28,50	37,00**	21,25 – 53,50
Мак-Гілла (0-20)	9,00	3,25 – 11,50	10,00*	8,00 – 13,00	15,00**	12,00 – 17,75
Роланда-Морріса (0-18)	5,50	3,00 – 8,75	8,00*	5,50 – 10,00	12,00**	10,00 – 14,00

*- для порівняння 2 груп даних використовували критерій Мана-Уїтні, вважається статистично значущою при $p < 0,05$, порівнюючи 2 з 1 групою.

** - статистично значуща різниця при $p < 0,05$ порівнюючи 3 з 2 групою.

Оцінивши показники опитувальника Роланда-Морріса (табл. 4.5), виявлено статистично достовірну різницю показників серед пацієнтів трьох груп ($\chi^2_2 = 10,93$ – критерій Краскела-Уоллеса, $p = 0,004$). У пацієнтів 1 групи були найкращі результати (5,5 (IQR 3,00-8,75)), гіршими були результати в другій групі (8,00 (IQR 5,50-10,10)), а найгіршими – в третій (12,00 (IQR 10,00-14,00)). Це означає, що рівень життєдіяльності у пацієнтів зі зниженою МЩКТ значно гірший ніж у пацієнтів з нормальною МЩКТ.

При аналізі показників запального процесу між пацієнтами з нормальною і зниженою МЩКТ, було виявлено статистично достовірну різницю цих показників. Як видно з табл. 4.6, найбільш виражений запальний процес спостерігався у пацієнтів з остеопорозом, про що свідчать більш високі рівні ШОЕ, СРБ, IL-1, NO, та знижений рівень IGF-1. Менш вираженим запальний процес був у пацієнтів з остеопенією, порівнюючи з пацієнтами з нормальною МЩКТ. У пацієнтів 1 групи рівень СРБ становив 4,00 (IQR 4,00 – 6,00), 2 групи – 6,00 (IQR 6,00 – 8,00), 3 групи – 17,00 (IQR 6,00 – 23,25) мг/л, дані показники статистично значимо відрізнялися в 3-х

групах ($\chi^2_2 = 20,83$ – критерій Краскела-Уоллеса, $p = 0,001$). Значима різниця спостерігалася і в показниках ШОЕ ($\chi^2_2 = 20,78$ – критерій Краскела-Уоллеса, $p = 0,001$): в групі 1 показник ШОЕ складав 13,00 (IQR 8,25 – 17,00), групі 2 – 14,00 (IQR 10,00 – 18,00), групі 3 – 20,50 (IQR 15,00 – 24,25) мм/год. Рівень ІЛ-1 також відрізнявся поміж 3-х груп дослідження ($\chi^2_2 = 7,133$ – критерій Краскела-Уоллеса, $p = 0,028$), в групі 1 показник становив 18,00 (IQR 11,00 – 37,50), групі 2 – 27,00 (IQR 3,00 – 40,50), групі 3 – 31,73 (IQR 19,75 – 54,17) пг/мл. Також спостерігався більш високий рівень NO у пацієнтів з остеопорозом, в 1 групі він складав 2,80 (IQR 1,70 – 6,00), 2 групі – 3,80 (IQR 2,00 – 6,70), 3 групі – 5,80 (IQR 2,85 – 8,36) мкмоль/л ($\chi^2_2 = 13,49$ – критерій Краскела-Уоллеса, $p = 0,001$). Різниця спостерігалася і в рівні IGF-1 ($\chi^2_2 = 9,892$ – критерій Краскела-Уоллеса, $p = 0,007$), показник якого в групі 1 був 189,00 (IQR 102,00 – 300,00), групі 2 – 124,00 (IQR 93,50 – 285,00), групі 3 – 119,00 (IQR 89,00 – 240,00) нг/мл.

Таблиця 4.6

Показники запалення у хворих на ОА в залежності від МЦКТ

Показник	1 група (n=32)		2 група (n=38)		3 група (n=30)	
	Me	IQR	Me	IQR	Me	IQR
СРБ, мг/л	4,00	4,00 – 6,00	6,00*	6,00 – 8,00	17,00*	6,00 – 23,25
ШОЕ, мм/год	13,00	8,25 – 17,00	14,00	10,00 – 18,00	20,50*	15,00 – 24,25
ІЛ-1, пг/мл	18,00	11,00 – 37,50	27,00*	3,00 – 40,50	31,73*	19,75 – 54,17
NO, мкмоль/л	2,80	1,70 – 6,00	3,80	2,00 – 6,70	5,80**	2,85 – 8,36
IGF-1, нг/мл	189,00	102,00 – 300,00	124,00*	93,50 – 285,00	119,00*	89,00 – 240,00

*- для порівняння 2 груп даних використовували критерій Мана-Уїтні, вважається статистично значущою при $p < 0,05$, порівнюючи 2 з 1 групою.

** - статистично значуща різниця при $p < 0,05$ порівнюючи 3 з 2 групою.

Що ж стосується біохімічних показників крові обстежених пацієнтів – не було виявлено статистично достовірної різниці серед трьох груп обстежених хворих (табл. 4.7).

Таблиця 4.7

Біохімічні показники в залежності від МЦКТ

Показник	1 група (n=32)		2 група (n=38)		3 група (n=30)	
	Me	IQR	Me	IQR	Me	IQR
Білірубін, мкмоль/л	14,00	12,00 – 17,00	16,20	13,450 – 19,400	17,75	12,93 – 21,20
АЛТ, Од/л	22,00	18,00 – 27,75	22,00	18,00 – 28,00	23,50	18,75 – 29,00
АСТ, Од/л	24,00	20,00 – 28,00	23,00	20,00 – 25,50	26,00	20,75 – 32,75
Креатинін, мкмоль/л	94,50	88,00 – 100,75	94,00	88,00 – 97,50	99,50	91,50 – 107,25
Холестерин, ммоль/л	5,55	4,95 – 5,78	5,75	5,20 – 6,33	4,80	4,25 – 5,45
Глюкоза, ммоль/л	5,05	4,65 – 5,50	5,20	5,05 – 5,60	5,30	4,60 – 5,60
Сечова кислота, мкмоль/л	317,17	254,75 – 343,75	321,3	267,5 – 364,00	343,77	324,50 – 399,00

*- для порівняння 2 груп даних використовували критерій Мана-Уїтні, вважається статистично значущою при $p < 0,05$.

В результаті проведеного дослідження було виявлено, що пацієнти на остеоартроз зі зниженою МЦКТ мають більш тяжкий перебіг ОА. За рентгенологічними ознаками вони мають більш тяжке ураження колінних суглобів за класифікацією Kellgren – Lawrence. Виявлено, що у пацієнтів з остеопенією більш виражена інтенсивність болю в колінних суглобах та спині у спокої та при ходьбі, порівняно з нормальною МЦКТ, а при остеопорозі значно більша порівняно з нормальною МЦКТ та остеопенією. У пацієнтів з остеопенією та остеопорозом, порівняно з нормальною МЦКТ, більш виражений біль, скутість, а також знижена функціональна активність в колінних суглобах. Хворі зі зниженою МЦКТ мають значно гірший психоемоційний стан, якість життя та життєдіяльність, у порівнянні з

пацієнтами з нормальною МЩКТ. Доведено, що у хворих зі зниженою мінеральною щільністю кісткової тканини більш інтенсивно виражений запальний процес (за даними показників ШОЕ, СРБ, ІЛ-1, NO, IGF-1) ніж у пацієнтів з нормальною МЩКТ.

Дані, наведені в розділі, опубліковані в статтях:

1. 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.

2. 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.

3. 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.

4. 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.

5. 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.

РОЗДІЛ 5

КЛІНІЧНІ, РЕНТГЕНОЛОГІЧНІ ТА ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ ОСТЕОАРТРОЗУ У ХВОРИХ З УРАЖЕННЯМ ХРЕБТА

Остеоартроз колінних суглобів та хребта є актуальною проблемою сучасної медицини, оскільки призводить до суттєвого зниження якості життя пацієнтів, в тому числі у осіб молодого та середнього працездатного віку, що має велике соціально-економічне значення даної проблеми.

З метою вивчення особливостей перебігу та клінічних проявів суглобового синдрому у хворих на ОА з ураженням та без ураження хребта, 134 хворих (88 жінок і 46 чоловіків), у віці від 30 до 80 років, було розділено на 2 групи в залежності від наявності клінічних та рентгенологічних проявів ураження хребта. До групи I було включено пацієнтів з ОА колінних суглобів та хребта, до групи II – з ОА колінних суглобів без ураження хребта.

Пацієнти з ураження хребта мали значимо більший вік, у пацієнтів I групи він складав 61 (IQR 54,00 – 65,75) років, у пацієнтів II групи – 48 (IQR 43,00 – 58,00) років. Аналогічна ситуація спостерігається і з тривалістю захворювання на ОА. У пацієнтів I групи тривалість захворювання становила 10,00 (IQR 5,00 – 11,00) років, у II групи ж – 4,50 (IQR 3,00 – 7,25) років. Такі дані свідчать що ураження хребта частіше спостерігається у пацієнтів більш старших вікових груп, з більшою тривалістю захворювання (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

Загальна характеристика обстежених хворих

Показник	Група I (n=100)		Група II (n=34)		Критерій Мана- Уїтні, U	Рівень значимості, p
	Me	IQR	Me	IQR		
Вік, роки	61,00	54,00 – 65,75	48,00*	43,00 – 58,00	908,5	0,0001
ІМТ	30,12	27,29 – 34,23	31,36	27,33 – 34,63	1578	0,5
Тривалість ОА, роки *	10,00	5,00 – 11,00	4,50	3,00 – 7,25	847	0,0001

* - різниця вважається достовірною при $p < 0,05$.

Серед пацієнтів обох груп переважали жінки, так до I групи було включено 70 жінок та 30 чоловіків, до II групи – 18 жінок, 16 чоловіків. Індекс маси тіла серед пацієнтів обох груп статистично достовірно не відрізнявся (табл. 5.1), складав 30,12 (IQR 27,29 – 34,23) в групі I та 31,36 (IQR 27,33 – 34,63) в групі II. Не було виявлено й кореляційного зв'язку між ІМТ і ураженням хребта та інтенсивністю болю в спині ($r=0,038$, $p=0,700$). Тож можна зробити висновок, що надмірна вага пацієнтів не впливає на ураження хребта та інтенсивність болю в спині.

При розподілі пацієнтів за рентгенологічною стадією, в обох групах обстежених хворих переважала II рентгенологічна стадія. В групі I прийняло участь $12 \pm 3,2\%$ пацієнтів з I стадією, $58 \pm 4,9\%$ - з II стадією і $30 \pm 4,6\%$ - з III рентгенологічною стадією за класифікацією J.H. Kellgren та J.S. Lawrence. В той час як в групі II обстежених хворих, не було пацієнтів з III стадією, а $35 \pm 8,2\%$ та $65 \pm 8,2\%$ відповідно мали I та II рентгенологічну стадію. Такі дані свідчать про більш тяжке ураження суглобів в групі пацієнтів, що мали ураження хребта (табл. 5.2).

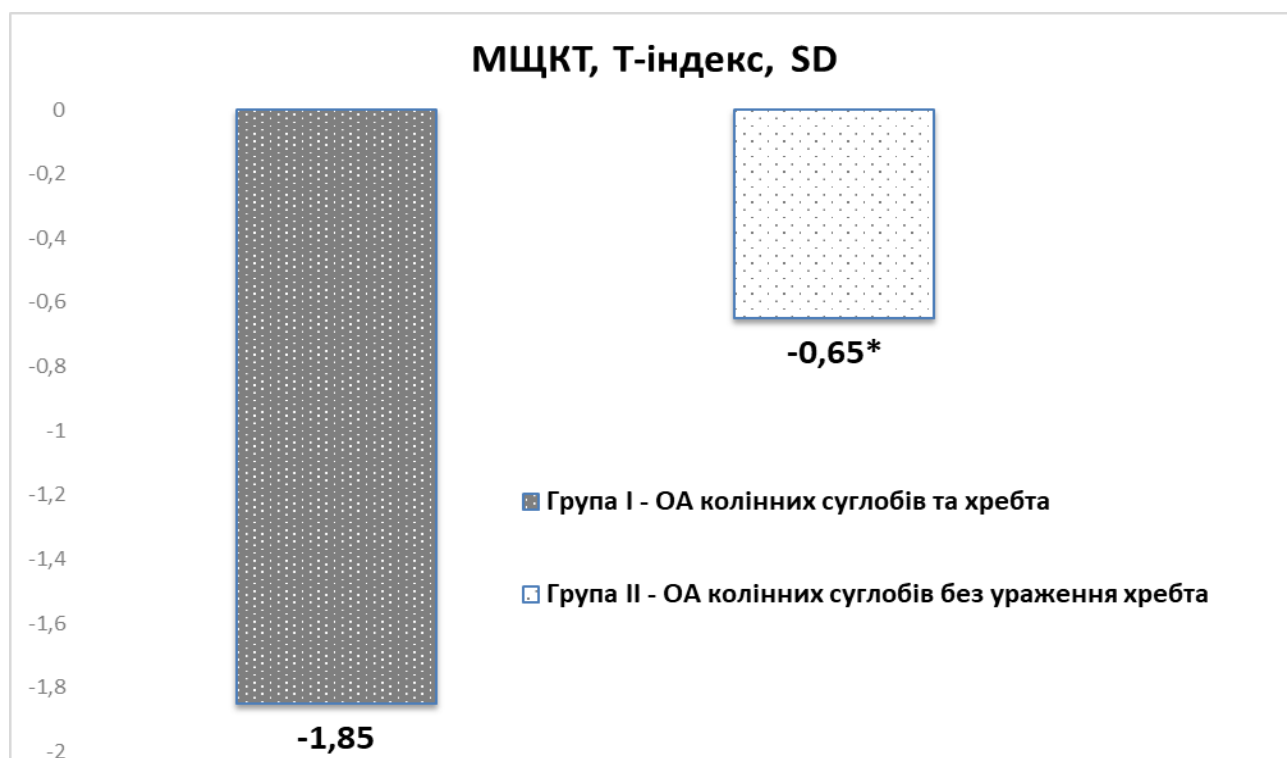
Таблиця 5.2

Розподіл хворих за рентгенологічною стадією

Рентгенологічна стадія хвороби	Пацієнти							
	Група I (n=100)				Група II (n=34)			
	абс.	P,%	m,%	95%CI,%	абс.	P,%	m,%	95%CI,%
I	12	12	3,2	6,4	12	35	8,2	16,1
II	58	58	4,9	9,7	22	65	8,2	16,1
III	30	30	4,6	9,0	0	0	0	0

Оцінивши МЩКТ, було виявлено, що у пацієнтів з OA колінних суглобів без ураження хребта, в середньому показники знаходилися в межах норми і становили -1,85 (IQR -2,92 – -1,18), в той час як у пацієнтів з ураженням хребта більшість хворих мали остеопенію та остеопороз, а показники їх склали -0,65 (IQR -1,5 – -1,25). Рівень МЩКТ в двох групах статистично значимо відрізнявся ($U = 462,50$, $p = 0,0001$). Такі дані свідчать про вплив МЩКТ на перебіг та важкість OA (рис. 5.1).

Показники МЦКТ в залежності від ураження хребта



* - різниця вважається достовірною при $p < 0,05$.

Аналізуючи рівень болю, обмеження рухливості та функціональної активності за даними індексу WOMAC була показана значима різниця показників між двома групами обстежених хворих, а саме значне переважання їх у пацієнтів з ОА колінних суглобів та ураженням хребта. Так, хворі з ураженням хребта мали сумарний індекс WOMAC 1022,00 (IQR 769,00 – 1281,50), а без ураження хребта – 330,00 (IQR 235,75 – 531,75). У пацієнтів I групи рівень болю становив 246,50 (IQR 173,25 – 336,25) мм, скутість вранці і протягом дня – 88,50 (IQR 48,00 – 127,50) мм, а обмеження функціональної активності – 712,00 (IQR 456,75 – 910,00) мм. Відповідно у пацієнтів II групи рівень болю становив 131,50 (IQR 173,25 – 336,25) мм, скутість – 57,00 (IQR 41,25 – 75,75) мм, а обмеження функціональної активності – 330,00 (IQR 235,75 – 531,75) мм (табл. 5.3).

Показники індексу WOMAC в залежності від ураження хребта

Показник	Група I (n=100)		Група II (n=34)		Критерій Мана- Уїтні, U	Рівень значимості, p
	Me	IQR	Me	IQR		
WOMAC (біль), мм (0-500)	246,50	173,25 – 336,25	131,50*	100,25 – 174,50	753,00	0,0001
WOMAC (скутість), мм (0-200)	88,50	48,00 – 127,50	57,00*	41,25 – 75,75	1139,50	0,004
WOMAC (функціональна активність), мм (0-1700)	712,00	456,75 – 910,00	330,00*	235,75 – 531,75	679,50	0,0001
Сумарний індекс WOMAC, мм (0-2400)	1022,00	769,00 – 1281,50	510,00*	415,50 – 792,75	629,50	0,0001

* - різниця вважається достовірною при $p < 0,05$.

Тяжкість гонартрозу за даними індексу Лекена, у пацієнтів з ураженням хребта також переважала порівняно з показниками у пацієнтів, що не мали ураження хребта і становили 11,00 (IQR 7,00 – 14,00) в I групі, а 7,00 (IQR 5,00 – 9,25) – в II групі обстежених пацієнтів (табл. 5.4).

Показники суглобового синдрому в залежності від ураження хребта

Показник	Група I (n=100)		Група II (n=34)		Критерій Мана- Уїтні, U	Рівень значимості, p
	Me	IQR	Me	IQR		
ВАШ у спокої, мм (0-100)	37,00	22,25 – 48,75	18,50*	11,50 – 26,50	856,50	0,0001
ВАШ при ходьбі, мм (0-100)	69,00	54,25 – 78,75	44,00*	31,75 – 59,50	805,50	0,0001
Індекс Лекена, Бали (0-25)	11,00	7,00 – 14,00	7,00*	5,00 – 9,25	899,50	0,0001

* - різниця вважається достовірною при $p < 0,05$.

Аналогічна ситуація спостерігалася при оцінці рівню болю у спокої та фізичній активності, за даними опитувальника ВАШ (табл. 5.4). Пацієнти I групи мали більш виражений біль як у спокої, так і при ходьбі, порівняно з пацієнтами II групи, що мали лише ураження колінних суглобів. В I групі ВАШ у спокої становив 37,00 (IQR 2,25 – 48,75), при ходьбі – 69,00 (IQR 54,25 – 78,75), а у пацієнтів II групи відповідно 18,50 (IQR 11,50 – 26,50) та 44,00 (IQR 31,75 – 59,50).

Таблиця 5.5

Показники запалення в залежності від ураження хребта

Показник	Група I (n=100)		Група II (n=34)		Критерій Мана-Уїтні, U	Рівень значимості, p
	Me	IQR	Me	IQR		
СРБ, мг/л	6,00	6,00 – 8,68	5,00*	4,00 – 6,00	1151,5	0,003
ШОЕ, мм/год	12,50	10,00 – 18,00	10,00*	8,00 – 14,00	1285	0,033
ІЛ-1, пг/мл	13,70	6,00 – 23,75	6,41*	2,33 – 19,00	1258,5	0,024
NO, мкмоль/л	3,87	2,78 – 5,06	2,25*	1,71 – 3,39	830	0,0001
IGF-1, нг/мл	120,25	72,95 – 353,00	253,00	212,50 – 365,00	1196,50	0,122

* - різниця вважається достовірною при $p < 0,05$.

Оцінивши показники запалення у пацієнтів двох груп, а саме рівень неспецифічних показників запалення (СРБ та ШОЕ), прозапальних цитокінів (ІЛ-1 та NO), було виявлено статистично значиму їх різницю (табл. 5.5). При чому більш виражений запальний процес спостерігався у хворих з ОА колінних суглобів та ураженням хребта, порівняно з особами, що мали лише ОА колінних суглобів. У більшості пацієнтів I групи показники СРБ перевищували норму і в середньому відповідали верхній границі норми – 6,00 (IQR 6,00 – 8,68) мг/л, тоді як у пацієнтів групи II – знаходилися в межах нормальних значень і складали 5,00 (IQR 4,00 – 6,00) мг/л. Середній показник ШОЕ в першій групі обстежених хворих становив 12,50 (IQR 10,00 – 18,00) мм/год, тоді як в другій групі – 10,00 (IQR 8,00 – 14,00) мм/год.

Схожа картина спостерігалася і з показниками прозапальних цитокінів. Рівень IL-1 у пацієнтів групи I значно перевищував його порівняно з пацієнтами групи II і складала відповідно 13,70 (IQR 6,00 – 23,75) та 6,41 (IQR 2,33 – 19,00) пг/мл. Показники NO в першій групі обстежених хворих (3,87 (IQR 2,78 – 5,06) мкмоль/л) також були вищі у порівнянні з другою групою (2,25 (IQR 1,71 – 3,39) мкмоль/л). Що ж стосується протизапальних цитокінів IGF-1, можна відстежити, що рівень його в групі I обстежених пацієнтів був нижче норми 120,25 (IQR 72,95 – 453,00) нг/мл, а в групі II – в межах нормальних значень 253,00 (IQR 212,50 – 465,00) нг/мл. Проте статистично значимої різниці між показниками протизапальних цитокінів обох груп не було виявлено.

Таблиця 5.6

Біохімічні показники в залежності від ураження хребта

Показник	Група I (n=100)		Група II (n=34)		Критерій Мана- Уїтні, U	Рівень значимості, p
	Me	IQR	Me	IQR		
Білірубін, мкмоль/л	16,40	12,40 – 17,15	15,90	11,83 – 16,80	1408	0,134
АЛТ, Од/л	0,20	0,13 – 0,30	0,22	0,17 – 0,28	1568	0,496
АСТ, Од/л	0,24	0,18 – 0,28	0,24	0,18 – 0,28	1678,5	0,912
Креатинін, мкмоль/л	93,00	87,00 – 109,75	84,00	75,00 – 95,00	1170,5	0,007
Холестерин, ммоль/л	5,70	5,10 – 6,20	5,50	4,90 – 6,20	1568,5	0,501
Глюкоза, ммоль/л	5,00	4,80 – 5,50	5,40	5,00 – 6,00	1460	0,063
Сечова кислота, мкмоль/л	316,50	310,00 – 381,50	301,00	277,25 – 335,25	1328,5	0,061

* - різниця вважається достовірною при $p < 0,05$.

Більшість біохімічних показників в обстежених пацієнтів на момент включення в дослідження відповідали віковим нормам і не мали статистично значимої різниці між двома групами (табл. 5.6).

В результаті дослідження було виявлено, що пацієнти з остеоартрозом колінних суглобів з ураження хребта порівняно з особами без ураження хребта, мали більш тяжкий перебіг захворювання: інтенсивніший біль, скутість та знижену функціональну активність, про що свідчать показники опитувальників ВАШ, WOMAC та Лекена. У пацієнтів з поєднанням остеоартрозу колінних суглобів та хребта, порівняно з ізольованим ураженням колінних суглобів, спостерігалось більш тяжке ураження суглобів, враховуючи рентгенологічну стадію за Kellgren – Lawrence. Пацієнти з остеоартрозом колінних суглобів та хребта мали значно гірші показники мінеральної щільності кісткової тканини в порівнянні з особами, що мали ізольований гонартроз. У хворих з клінічними та рентгенологічними проявами ураження хребта більш інтенсивно виражений запальний процес, за даними показників ШОЕ, СРБ, ІЛ-1 та NO.

Дані, наведені в розділі, опубліковані в статтях:

1. 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.

РОЗДІЛ 6

ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ ОСТЕОАРТРОЗУ У ХВОРИХ З ОЖИРІННЯМ, ГІПЕРУРИКЕМІЄЮ ТА ОСТЕОПОРОЗОМ

6.1. Ефективність діацереїну при лікуванні остеоартрозу

Обґрунтування вибору тактики лікування пацієнтів із ОА досить складне питання сьогодення. На фоні стимуляції факторів росту, важливу роль в даному процесі відіграє процес нейтралізації прозапальних цитокінів та вільних радикалів. До симптоматичних препаратів повільної дії SYSADOA включають глюкозамін, хондроїтин, діацереїн та неомилені сполуки сої/авокадо, які підтверджуються різними ступенями даних клінічної ефективності [63].

В останні роки отримані важливі результати, які відображають механізми препарату SYSADOA – діацереїну, який показав, ефективність при лікуванні гонартрозу [136, 167, 219], поліпшення клінічних симптомів захворювання та структурно-модифікуючий ефект. Діацереїн – похідне реїну (речовина з сімейства антрохінонів) - алколоїда, виділеного з ревеню [16]. Це пероральний препарат для лікування пацієнтів з ОА, що діє як інгібітор ІЛ-1 і його патологічних ефектів.

З метою вивчення ефективності діацереїну було проведено дослідження за участю 65 пацієнтів (26 чоловіків та 39 жінок), що страждали на остеоартроз, віком від 32 до 75 років, I-III рентгенологічної стадії по Kellgren – Lawrence. Пацієнти приймали діацереїн в дозі 50 мг двічі на добу протягом 6 місяців. Терапію починали половиною звичайної дози (тобто 50 мг/добу) протягом першого тижня та припиняли лікування у разі розвитку діареї. Зважаючи на виражений больовий синдром, на початку лікування у деяких хворих виникала необхідність призначення НПЗП, оскільки діацереїн має уповільнений початок дії, із симптоматичним поліпшенням через 2-4 тижнів від початку лікування і клінічно значущим покращенням через 4-6 тижнів.

Загальна характеристика обстежених хворих наведена в розділі II таблиці 2.5. Вік пацієнтів склав 57,00 (IQR 52,00 – 63,00) років, середня тривалість захворювання – 8,00 (IQR 5,00 - 11,00) років. Індекс маси тіла хворих, що були включені в дослідження становив 30,12 (IQR 27,28 – 33,70) кг/м².

В ході дослідження було виявлено, що у пацієнтів з ОА на фоні лікування на 51% зменшився біль в колінних суглобах, на 47% – скутість та на 51% покращилась функціональна активність. Як видно з таблиці 6.1 показники WOMAC до та після лікування мали статистично значиму різницю. Так, на початку дослідження у пацієнтів WOMAC біль становив 251,00 (IQR 158,00 – 348,00), WOMAC скутість – 66,00 (IQR 44,00– 128,00), WOMAC функціональна активність 466,00 (IQR 384,00– 794,00) та сумарний індекс WOMAC – 810,00 (IQR 620,00 – 1177,00) мм. Через 6 місяців, тобто на при кінці лікування, WOMAC біль складав 122,00 (IQR 87,50 – 177,50), WOMAC скутість – 35,00 (IQR 18,00 – 66,00), WOMAC функціональна активність 228,00 (IQR 180,50 – 408,50), а сумарний індекс WOMAC – 414,00 (IQR 286,50 – 637,00) мм.

Таблиця 6.1

Динаміка показників WOMAC на фоні лікування діацерейном

Показник	До лікування		Після лікування		Рівень значимості, р
	Me	IQR	Me	IQR	
WOMAC (біль), мм (0-500)	251,00	158,00 – 348,00	122,00* (-51%)	87,50 – 177,50	0,001
WOMAC (скутість), мм (0-200)	66,00	44,00 – 128,00	35,00* (-47%)	18,00 – 66,00	0,001
WOMAC (функціональна активність), мм (0-1700)	466,00	384,00 – 794,00	228,00* (-51%)	180,50 – 408,50	0,001
Сумарний індекс WOMAC, мм (0-2400)	810,00	620,00 – 1177,00	414,00* (-49%)	286,50 – 637,00	0,001

* - для оцінки даних використовували критерій Вілкоксона, вважається достовірною при $p < 0,05$.

Інтенсивність больового синдрому у спокої зменшилась на 46%, а при ходьбі на 51%, як видно за даними опитувальника ВАШ, показники якого також статистично значимо змінилися (табл. 6.2). На початку лікування показники ВАШ у спокої становили 28,00 (IQR 18,50 – 45,00) і через 6 місяців – 15,00 (IQR 8,00 – 26,00). ВАШ при ходьбі у пацієнтів при включення в дослідження складав 65,00 (IQR 42,50 – 76,00), а наприкінці лікування – 32,00 (IQR 18,50 – 44,00).

Динаміка показників ВАШ та Лекена на фоні лікування діацерейном

Показник	До лікування		Після лікування		Рівень значимості, р
	Me	IQR	Me	IQR	
ВАШ у спокої, мм (0-100)	28,00	18,50 – 45,00	15,00* (-46%)	8,00 – 26,00	0,001
ВАШ при ходьбі, мм (0-100)	65,00	42,50 – 76,00	32,00* (-51%)	18,50 – 44,00	0,001
Індекс Лекена, бали (0-25)	8,00	5,50 – 11,00	4,00* (-50%)	2,00 – 6,00	0,001

* - для оцінки даних використовували критерій Вілкоксона, вважається достовірною при $p < 0,05$.

Оцінивши важкість гонартрозу за показниками індексу Лекена (табл. 6.2), було виявлено статистично значиму їх різницю. Показники його на початку лікування були 8,00 (IQR 5,50 – 11,00), а через 6 місяців – 4,00 (IQR 2,00 – 6,00) мм.

Динаміка показників болю в нижній частині спини на фоні лікування діацерейном

Показник	До лікування		Після лікування		Рівень значимості, р*
	Me	IQR	Me	IQR	
ВАШ спина, мм (0-100)	57,00	39,00 – 69,00	43,00* (-25%)	30,00 – 61,00	0,001
Овестрі (0-60)	20,00	16,00 – 30,00	16,00* (-20%)	11,00 – 25,00	0,001
Мак-Гілла (0-20)	10,00	8,00 – 13,00	8,00* (-20%)	6,00 – 12,00	0,001
Роланда-Морріса (0-18)	8,00	5,00 – 12,00	6,00* (-25%)	4,00 – 8,00	0,001

* - для оцінки даних використовували критерій Вілкоксона, вважається достовірною при $p < 0,05$.

Показники болю в нижній частині спини також статистично значимо знижувалися (табл. 6.3). Так, інтенсивність болю в нижній частині спини в процесі лікування, за даними опитувальника ВАШ, зменшилася на 25%, і становила 57,00 (IQR 39,00 – 69,00) на початку лікування та 43,00 (IQR 30,00 – 61,00) – через 6

місяців. Показник опитувальника Освестрі на початку лікування був 20,00 (IQR 16,00 – 30,00), через 6 місяців – 16,00 (IQR 11,00 – 25,00), тож якість життя у пацієнтів покращилася на 20%, як видно з таблиці 6.3. Аналізуючи якісну характеристику болю за допомогою опитувальника Мак-Гілла, було виявлено, що у пацієнтів на 20% зменшилась інтенсивність болю, а також покращився психоемоційний стан. Даний показник при включення в дослідження становив 10,00 (IQR 8,00 – 13,00), а після лікування – 8,00 (IQR 6,00 – 12,00). Також була відмічена позитивна динаміка показників Роланда-Морріса, що складала 8,00 (IQR 5,00 – 12,00) на початку лікування і 6,00 (IQR 4,00 – 8,00) – після його закінчення, з чого можна судити, що у пацієнтів на 25% покращилася життєдіяльність пацієнтів.

Таблиця 6.4

Динаміка показників запалення на фоні лікування діацерейном

Показник	До лікування		Після лікування		Рівень значимості, p*
	Me	IQR	Me	IQR	
СРБ, мг/л	6,00	5,00 – 9,50	5,00*	4,00 – 7,50	0,001
ШОЕ, мм/год	12,00	9,50 – 18,00	9,00*	6,00 – 16,50	0,001
ІЛ-1, пг/мл	16,47	11,22 – 20,81	10,70*	7,00 – 18,00	0,001
NO, мкмоль/л	3,20	2,15 – 4,60	2,00*	1,20 – 3,25	0,001
IGF-1, нг/мл	134,00	92,00 – 290,50	190,00*	100,00 – 360,00	0,001

* - для оцінки даних використовували критерій Вілкоксона, вважається достовірною при $p < 0,05$.

В ході лікування було виявлено статистично значиму різницю неспецифічних показників запалення (СРБ та ШОЕ), а також прозапальних (ІЛ-1 та NO) та протизапальних цитокінів (IGF-1) (табл. 6.4). Показники СРБ знизилися з 6,00 (IQR 5,00 – 9,50) до 5,00 (IQR 4,00 – 7,50) мг/л, ШОЕ – з 12,00 (IQR 9,50 – 18,00) до 9,00 (IQR 6,00 – 6,50) мм/год. На початку лікування показники ІЛ-1 становили 23,00 (IQR 14,00 – 36,00) і 15,00 (IQR 7,00 – 32,00) пг/мл – наприкінці, а NO відповідно – 3,20 (IQR 2,15 – 4,60) та 2,00 (IQR 1,20 – 3,25) мкмоль/л. Рівень протизапального

цитокіну IGF-1 підвищився з 134,00 (IQR 92,00 – 290,50) до 190,00 (100,00 – 360,00) нг/мл. Такі дані свідчать, що діацерейн володіє вираженими протизапальними, проанаболічними властивостями та здатний підвищувати процеси регенерації у хворих на ОА.

Також було виявлено статистично значиме зниження сечової кислоти (табл. 6.5), яка становила 320,00 (IQR 286,00 – 463,00) на початку лікування та 304,00 (IQR 270,00 – 337,00) мкмоль/л – наприкінці. Це можна пояснюється тим, що при застосуванні діацерейну, відбувається пригнічення ІЛ-1, а він в свою чергу, активуючи інфламасоми підвищує загибель клітин і виведення, внаслідок їх руйнування, сечової кислоти [81].

Таблиця 6.5

Динаміка біохімічних показників на фоні лікування діацерейном

Показник	До лікування		Після лікування		Рівень значимості, p*
	Me	IQR	Me	IQR	
Білірубін, мкмоль/л	16,40	12,35 – 16,90	16,10	12,10 – 16,80	0,264
АЛТ, Од/л	0,20	0,13 – 0,30	0,21	0,15 – 0,30	0,693
АСТ, Од/л	0,24	0,18 – 0,28	0,24	0,19 – 0,32	0,792
Креатинін, мкмоль/л	90,00	78,00 – 101,00	89,00	79,00 – 98,00	0,062
Холестерин, ммоль/л	5,70	5,00 – 6,20	5,40	4,80 – 5,95	0,065
Глюкоза, ммоль/л	5,50	5,00 – 5,85	5,10*	4,70 – 5,50	0,001
Сечова кислота, мкмоль/л	320,00	286,00 – 463,00	304,00*	270,00 – 337,00	0,001

* - для оцінки даних використовували критерій Вілкоксона, вважається достовірною при $p < 0,05$.

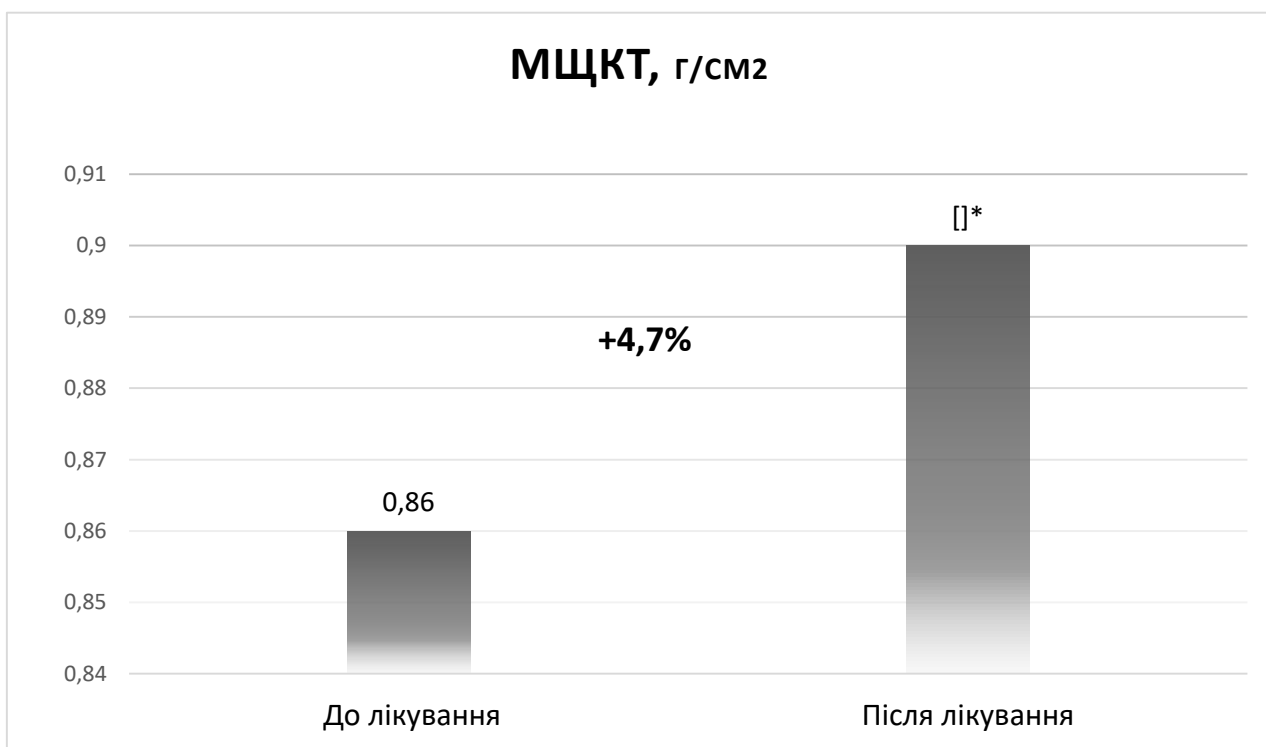
В результаті дослідження, на фоні лікування діацерейном було виявлено статистично значиме зниження глюкози крові (табл. 6.5). Рівень глюкози на початку лікування становив 5,50 (IQR 5,00 – 5,85), а наприкінці – 5,10 (IQR 4,70 – 5,50) ммоль/л. Такі дані можуть бути пов'язані зі зменшенням рівня прозапальних

цитокинів (IL-1 β), що беруть участь в процесі апоптозу β -клітин підшлункової залози, внаслідок чого знижується секреція інсуліну, що призводить до розвитку гіперглікемічного стану [176]. Вище було описано властивості діацереїну впливати на анаболічні цитокини, а саме IGF-1, який є структурним аналогом інсуліну і має ряд спільних з ним властивостей. В дослідженні було виявлено статистично значиме його підвищення, що, скоріш за все, було пов'язано із рівнем інсуліну і вплинуло на рівень глюкози у сироватці крові.

Оцінивши результати МЩКТ до та після лікування діацереїном, було виявлено достовірне ($p=0,001$) підвищення даного показника з 0,86 (IQR 0,78 – 1,01) до 0,90 (IQR 0,81 – 1,03), тобто на 4,7% (рис. 6.1). Отримані дані свідчать про позитивний ефект діацереїну на метаболізм кісткової тканини.

Рисунок 6.1

Динаміка показників МЩКТ на фоні лікування діацереїном



* - для оцінки даних використовували критерій Вілкоксона, вважається достовірною при $p<0,05$.

Рядом досліджень було показано, що діацереїн, завдяки своїм протизапальним, антикатаболічним та проанаболічним властивостям, впливає не лише на перебіг остеоартрозу, а й на стан мінеральної щільності кісткової тканини [165, 168, 172].

При оцінці впливу діацереїну на субхондральну кістку було виявлено, що на клітинних біомаркерах, залежно від дози він гальмує вивільнення вітаміну Д-3-індукованого остеокальцину. Це цікаво, оскільки спостерігаються аномально підвищені рівні остеокальцину в субхондральній кістці хворих на ОА, і вважається, що остеокальцин бере участь у локальній модуляції формування кісток. Зокрема, остеокальцин затримує формування/мінералізацію кісток [143]. Дослідження впливу діацереїну на виживання та диференціювання остеокластів показало, що вони ефективно блокують не тільки виживання зрілих остеокластів, але й диференціацію та розповсюдження преостеокластів у зрілі остеокласти, остаточним ефектом є зменшення кількості остеокластів. Це може бути пов'язано з їх впливом на PGE2, рівні якого, під впливом діацереїну збільшуються у багатьох типах клітин, включаючи субхондральні кісткові остеобласти [170]. В той час як при ОА субхондральні кісткові остеобласти експресують низький рівень PGE2 і посилюють утворення остеокластів, підвищений рівень PGE2, під впливом препарату, гальмує резорбцію кісткової тканини [122]. Також даний ефект може бути пов'язаний покращенням функціональної активності пацієнтів, а збільшення фізичних навантажень, як відомо, мають позитивний ефект на перебіг остеопорозу, а саме підвищують рівень МЦКТ.

Отже діацереїн показав достовірну клінічну ефективність, що проявилась в зниженні больових відчуттів, скутості та обмеження функціональної активності, за даними показників опитувальників ВАШ, Лекена та WOMAC. До того ж, за даними імунологічних та показників запалення, спостерігалось зниження NO, IL-1, СРБ, ШОЕ та підвищення IGF-1. Крім того, у пацієнтів, що приймали діацереїн, було виявлено зниження рівня сечової кислоти та глюкози, а також підвищення МЦКТ.

6.1.1. Ефективність діацереїну при лікуванні остеоартрозу у хворих з ожирінням

Великий інтерес представляє взаємозв'язок остеоартрозу та ожиріння, а також динаміка лікування ОА у хворих з ожирінням. Тож в ході дослідження було виявлено динаміку лікування у хворих з нормальною вагою та ожирінням. Пацієнтів

було розподілено на 2 групи, в залежності від ІМТ. До групи I було віднесено пацієнтів з нормальною вагою, до групи II – з ожирінням.

Таблиця 6.6

Динаміка суглобових індексів у хворих на ОА з ожирінням при лікуванні діацерейном

Показник		Група 1 (n=30)		Група 2 (n=35)	
		Me	IQR	Me	IQR
WOMAC (біль), мм (0-500)	До лікування	230,50	171,50 – 312,75	268,00	147,00 – 372,00
	Після лікування	115,00* (-50%)	99,75 – 201,25	153,00* (-42%)	88,00 – 278,00
WOMAC (скутість), мм (0-200)	До лікування	65,00	36,00 – 108,00	67,00	48,00 – 131,00
	Після лікування	36,00* (-45%)	14,75 – 88,75	40,00* (-40%)	22,00 – 89,00
WOMAC (функціональна активність), мм (0-1700)	До лікування	459,50	358,25 – 698,75	483,00	416,00 – 818,00
	Після лікування	231,50* (-50%)	165,00 – 528,00	290,00* (-40%)	208,00 – 541,00
Сумарний індекс WOMAC, мм (0-2400)	До лікування	781,00	574,50 – 1053,75	811,00	631,00 – 1180,00
	Після лікування	395,00* (-49%)	323,50 – 811,25	495,00* (-39%)	313,00 – 828,00
ВАШ у спокої, мм (0-100)	До лікування	25,00	16,75 – 45,25	32,00	20,00 – 45,00
	Після лікування	11,50* (-54%)	5,00 – 32,50	18,00* (-44%)	10,00 – 31,00
ВАШ при ходьбі, мм (0-100)	До лікування	56,00	40,50 – 73,00	72,00	45,00 – 81,00
	Після лікування	28,00* (-50%)	20,25 – 54,00	41,00* (-43%)	19,00 – 55,00
Індекс Лекена, бали (0-25)	До лікування	8,00	5,00 – 12,25	11,00	6,00 – 14,00
	Після лікування	3,90* (-51%)	2,00 – 7,25	6,10* (-45%)	3,00 – 7,00

* - для оцінки даних використовували критерій Вілкоксона, вважається достовірною при $p < 0,05$.

Як видно з таблиці 6.6. у пацієнтів з ожирінням спостерігалася гірша динаміка лікування порівняно з пацієнтами, що мали нормальну вагу, за даними опитувальника WOMAC. У пацієнтів 1-ї групи біль зменшився на 50%, скутість на 45%, а функціональна активність покращилась на 50%. В той же час у пацієнтів 2-ї групи біль зменшився на 42%, скутість на 40% і функціональна активність покращилась на 40%.

Було відмічено і значиму різницю показників опитувальника ВАШ та Лекена (табл. 6.6). Так, у пацієнтів 1 групи ВАШ у спокої зменшився на 54%, при ходьбі – на 50%, а в 2 групі ВАШ у спокої зменшився на 44%, а при ходьбі – на 43%. Індекс Лекена в 1 групі зменшився на 51%, в 2-й – на 45%. Тож було виявлено, що хворі з нормальною вагою реагували на лікування краще ніж пацієнти з ожирінням.

Таблиця 6.7

Динаміка показників запалення у хворих на ОА з ожирінням при лікуванні діацерейном

Показник		Група 1 (n=30)		Група 2 (n=35)	
		Me	IQR	Me	IQR
СРБ, мг/л	До лікування	6,00	4,00–6,50	7,00	6,00–12,00
	Після лікування	4,00* (-33%)	2,75–6,00	6,00* (-14%)	4,00–8,00
ШОЕ, мм/год	До лікування	10,00	7,00–15,75	14,00	11,00–18,00
	Після лікування	6,00* (-40%)	6,00–12,75	10,00* (-29%)	8,00–8,00
ІЛ-1, пг/мл	До лікування	14,50	9,00–19,25	18,00	14,00–23,00
	Після лікування	7,75* (-53%)	6,00–15,00	11,00* (-39%)	8,00–19,00
NO, мкмоль/л	До лікування	3,16	2,18–4,38	3,40	2,00–4,60
	Після лікування	2,00* (-37%)	1,10–3,23	2,60* (-24%)	1,30–4,00
IGF-1, нг/мл	До лікування	131,00	97,50–289,00	138,00	88,00– 291,00
	Після лікування	192,50* (+47%)	99,75–340,00	182,00* (+31%)	100,50– 370,00

* - для оцінки даних використовували критерій Вілкоксона, вважається достовірною при $p < 0,05$.

Оцінивши неспецифічні показники запалення (СРБ та ШОЕ), а також імунологічні показники (IL-1, NO та IGF-1) на фоні лікування діацереїном, було виявлено, що динаміка лікування в групі пацієнтів з ожирінням також була гіршою, порівняно з пацієнтами, що мали нормальну вагу (табл. 6.7).

Підсумувавши вищенаведені дані, можна зробити висновок, що у пацієнтів з ожирінням не лише важчий перебіг захворювання на остеоартроз, а й значно гірша динаміка лікування, порівнюючи з пацієнтами, що мали нормальну вагу тіла.

6.1.2. Ефективність діацереїну при лікуванні остеоартрозу у хворих з гіперурикемією

Проблема вибору ефективної терапії у хворих на ОА завжди була досить складною. Пацієнти з ОА зазвичай віком старше 40 років, а отже, мають не одне супутнє захворювання, а отже при їх лікуванні важливо враховувати вплив препаратів, які застосовуються для терапії ОА на показники пуринового, вуглеводного, ліпідного обмінів та можливість їх безпечного застосування у осіб з коморбідною патологією.

Доведено, що підвищений рівень сечової кислоти в крові значно погіршує перебіг остеоартрозу. Для дослідження впливу рівня сечової кислоти на динаміку лікування ОА, на прикладі діацереїну, було проведено дослідження за участю 65 хворих. Пацієнтів було розподілено на 2 групи, в залежності від рівня сечової кислоти. До першої групи було включено 45 пацієнтів з нормальним рівнем сечової кислоти, до другої – 20 хворих з гіперурикемією.

У пацієнтів на остеоартроз з гіперурикемією динаміка лікування була гіршою порівняно з особами, що мали нормальний рівень сечової кислоти, як видно з показників опитувальників WOMAC, ВАШ та Лекена. Результати наведено в таблиці 6.8. У хворих з нормальним рівнем сечової кислоти, за даними опитувальника WOMAC, біль зменшився на 53%, скутість – на 54%, а обмеження функціональної активності – на 51%, в той час як у пацієнтів з гіперурикемією біль зменшився на 47%, скутість – на 40%, а обмеження функціональної активності – на 32%. Сумарний індекс WOMAC у пацієнтів першої групи зменшився на 57%, другої – на 35%.

Динаміка суглобового синдрому у хворих на остеоартроз з гіперурикемією на фоні лікування діацереїном

Показник		1 група (n=45)		2 група (n=20)	
		Me	IQR	Me	IQR
WOMAC (біль), мм (0-500)	До лікування	226,00	144,00 – 294,50	382,00	234,75 – 438,50
	Після лікування	106,00* (-53%)	78,50 – 147,50	203,00* (-47%)	142,25 – 265,75
WOMAC (скутість), мм (0-200)	До лікування	54,00	40,50 – 83,00	129,50	70,75 – 146,00
	Після лікування	25,00* (-54%)	16,50 – 41,50	78,00* (-40%)	42,25 – 83,50
WOMAC (функціональна активність), мм (0-1700)	До лікування	430,00	369,00 – 542,00	822,00	518,75 – 981,75
	Після лікування	209,00* (-51%)	162,00 – 273,50	559,00* (-32%)	309,50 – 711,00
Сумарний індекс WOMAC, мм (0-2400)	До лікування	775,00	572,00 – 887,00	1319,00	847,00 – 1520,00
	Після лікування	337,00* (-57%)	266,50 – 447,50	853,50* (-35%)	515,50 – 1026,00
ВАШ у спокої, мм (0-100)	До лікування	25,00	16,00 – 45,00	34,00	24,25 – 45,00
	Після лікування	12,00* (-52%)	5,50 – 24,00	20,00* (-41%)	14,25 – 27,00
ВАШ при ходьбі, мм (0-100)	До лікування	56,00	37,50 – 76,00	72,00	56,25 – 74,00
	Після лікування	30,00* (-46%)	16,50 – 38,50	41,50* (-42%)	31,25 – 49,75
Індекс Лекена, Бали (0-25)	До лікування	7,00	5,00 – 8,50	12,00	9,50 – 14,00
	Після лікування	3,00* (-57%)	2,00 – 5,00	7,00* (-42%)	5,00 – 10,00

* - для оцінки даних використовували критерій Вілкоксона, різниця вважається достовірною при $p < 0,001$.

За показниками опитувальника ВАШ, у пацієнтів з нормальним рівнем сечової кислоти інтенсивність болю у спокої зменшилась на 52%, при ходьбі – на 46%, а у пацієнтів з гіперурикемією – на 41% та 42% відповідно. Динаміка лікування за показниками індексу Лекена також була гіршою у хворих з гіперурикемією. У

пацієнтів першої групи індекс Лекена зменшився на 57%, а другої – на 42% (табл. 6.8).

На фоні терапії діацереїном у пацієнтів з гіперурикемією гіршою була і динаміка лікування болю в нижній частині спини, за даними опитувальників ВАШ, Мак-Гілла та Освестрі (табл. 6.9). Інтенсивність болю у хворих з гіперурикемією зменшилась на 5%, а в осіб з нормальним рівнем сечової кислоти – на 27%. Якість життя, за даними опитувальника Освестрі покращилась на 30%. Оцінивши показник Мак-Гілла було виявлено, що у хворих з нормальним рівнем сечової кислоти психоемоційний стан покращився на 30%, а з гіперурикемією – на 17%.

Таблиця 6.9

Динаміка показників болю в нижній частині спини у хворих на ОА з гіперурикемією на фоні лікування діацереїном

Показник		Група 1 (n=45)		Група 2 (n=20)	
		Me	IQR	Me	IQR
ВАШ спини, мм (0-100)	До лікування	56,50	23,75 – 62,75	58,00	45,00 – 72,00
	Після лікування	41,00* (-27%)	18,25 – 54,50	55,00* (-5%)	38,00 – 66,00
Освестрі (0-60)	До лікування	18,50	13,25 – 23,75	30,00	18,00 – 42,00
	Після лікування	13,00* (-30%)	9,25 – 17,75	26,00* (-13%)	16,00 – 40,00
Мак-Гілла (0-20)	До лікування	10,00	6,50 – 13,00	12,00	9,00 – 16,00
	Після лікування	7,00* (-30%)	4,25 – 11,00	10,00* (-17%)	8,00 – 14,00
Роланда-Морріса (0-18)	До лікування	6,50	4,00 – 11,75	8,00	8,00 – 12,00
	Після лікування	5,00* (-23%)	2,25 – 7,75	6,00* (-25%)	5,00 – 9,00

* - для оцінки даних використовували критерій Вілкоксона, вважається достовірною при $p < 0,001$.

Аналогічна картина спостерігається і в динаміці імунологічних (IL-1, NO, IGF-1) та неспецифічних показників запалення (СРБ), що видно з таблиці 6.10. Краща динаміка лікування спостерігалася у пацієнтів з нормальним рівнем сечової кислоти,

порівняно з особами, що мали гіперурикемію. Показник СРБ у пацієнтів з нормальним рівнем сечової кислоти, на фоні лікування діацереїном, зменшився на 33%, а з гіперурикемією – на 25%. Динаміка ШОЕ не відрізнялася у пацієнтів двох груп, показник знизився на 20%, проте добре видно, що у пацієнтів з нормальним рівнем сечової кислоти, рівень ШОЕ знаходиться в межах норми, тоді як з гіперурикемією – здебільшого вище норми.

Таблиця 6.10

Динаміка показників запалення у хворих на остеоартроз з гіперурикемією на фоні лікування діацереїном

Показник		1 група (n=45)		2 група (n=20)	
		Me	IQR	Me	IQR
СРБ, мг/л	До лікування	6,00	4,00 – 8,00	12,00	6,00 – 17,00
	Після лікування	4,00** (-33%)	2,50 – 6,00	9,00* (-25%)	4,25 – 15,00
ШОЕ, мм/год	До лікування	10,00	8,00 – 15,00	15,00	12,00 – 19,00
	Після лікування	8,00** (-20%)	6,00 – 12,00	12,00* (-20%)	9,00 – 18,75
ІЛ-1, пг/мл	До лікування	22,00	11,00 – 32,00	35,50	17,25 – 62,75
	Після лікування	15,00** (-32%)	7,00 – 26,00	31,50** (-11%)	11,25 – 54,25
НО, мкмоль/л	До лікування	2,80	1,85 – 3,80	4,70	3,65 – 7,00
	Після лікування	1,80** (-36%)	1,00 – 2,35	3,05** (-35%)	2,00 – 4,90
IGF-1, нг/мл	До лікування	134,00	101,50 – 316,00	131,85	91,25 – 286,25
	Після лікування	173,00** (+29%)	141,50 – 300,00	148,00** (+12%)	123,75 – 283,50

* - для оцінки даних використовували критерій Вілкоксона, вважається достовірною при $p < 0,05$.

** - для оцінки даних використовували критерій Вілкоксона, вважається достовірною при $p < 0,001$.

Рівень прозапального цитокіну ІЛ-1 в групі 1 знизився на 32%, в групі 2 – лише на 11%, що свідчить про більш виражений протизапальний ефект діацереїну у

пацієнтів з нормальним рівнем сечової кислоти, порівняно з гіперурикемією (табл. 6.10). Кращі регенераторні властивості діацереїн проявив у хворих на ОА з нормальним рівнем сечової кислоти, порівняно з гіперурикемією, що видно з кращої динаміки протизапального цитокіну IGF-1, який в першій групі досліджуваний пацієнтів підвищився на 29%, в другій – на 12%.

Таблиця 6.11

Динаміка біохімічних показників у хворих на ОА колінних суглобів з гіперурикемією на фоні лікування діацереїном

Показник		Група 1 (n=45)		Група 2 (n=20)	
		Me	IQR	Me	IQR
Білірубін, мкмоль/л	До лікування	16,20	10,90 – 16,80	16,80	13,95 – 18,40
	Після лікування	16,10	11,85 – 16,80	16,20	12,33 – 17,85
АЛТ, Од/л	До лікування	0,20	0,11 – 0,30	0,21	0,17 – 0,32
	Після лікування	0,20	0,11 – 0,30	0,27	0,20 – 0,32
АСТ, Од/л	До лікування	0,24	0,16 – 0,28	0,24	0,21 – 0,32
	Після лікування	0,23	0,17 – 0,31	0,26	0,23 – 0,32
Креатинін, мкмоль/л	До лікування	89,00	76,00 – 94,00	99,50	89,25 – 111,75
	Після лікування	88,00	76,50 – 97,00	95,00	89,00 – 100,00
Холестерин, ммоль/л	До лікування	5,30	5,00 – 6,20	5,80	5,28 – 6,18
	Після лікування	5,20	4,65 – 6,00	5,70	5,30 – 5,90
Глюкоза, ммоль/л	До лікування	5,20	4,80 – 5,85	5,60	5,50 – 5,95
	Після лікування	5,10*	4,65 – 5,50	4,95*	4,70 – 5,45
Сечова кислота, мкмоль/л	До лікування	306,00	278,00 – 326,00	504,50	463,25 – 570,50
	Після лікування	287,00*	241,00 – 311,00	389,50*	331,00 – 417,50

* - для оцінки даних використовували критерій Вілкоксона, вважається достовірною при $p < 0,001$.

Оцінивши біохімічні показники поміж двох груп досліджуваних хворих (табл. 6.11), не було виявлено значимої різниці в їх динаміці. В обох групах статистично значимо знижувався рівень сечової кислоти та глюкози крові.

У пацієнтів в двох групах відрізнялася і динаміка показників МЩКТ. У хворих з нормальним рівнем сечової кислоти МЩКТ з 0,89 (IQR 0,84 – 1,07) г/см² статистично значимо підвищилась до 0,92 (IQR 0,86 – 1,10) г/см², тобто на 3,4% (p=0,001), а з гіперурикемією – на 2,7%, з 0,74 (IQR 0,64 – 0,88) г/см² до 0,76 (IQR 0,66 – 0,91) г/см² (p=0,008). Такі дані свідчать не лише про вплив сечової кислоти на стан кісткової тканини, а й на динаміку лікування остеопорозу у пацієнтів з ОА.

Тож можна зробити висновок, що у пацієнтів з більш тяжким перебігом ОА відмічався підвищений рівень сечової кислоти і супроводжувався більшою вираженістю болю, скутістю суглобів та обмеженістю функціональної активності. До того ж, динаміка лікування була гірша у пацієнтів з гіперурикемією, порівняно з хворими на ОА, що мали нормальний рівень сечової кислоти. А в дослідженні Крилової А.С. [19] було доведено, що застосування гіпоурикемічних препаратів покращує перебіг та динаміку лікування у пацієнтів на ОА з супутньою гіперурикемією.

6.1.3. Ефективність діацереїну при лікуванні остеоартрозу у хворих зі зниженою мінеральною щільністю кісткової тканини

Питанням лікування захворювань опорно-рухової системи, пов'язаних з ураженням кісткової системи, такими як остеоартроз та остеопороз, на сьогодні приділяється значна увага, так як по своїй розповсюдженості вони конкурують з серцево-судинними захворюваннями і часто приводять до втрати працездатності та інвалідності. У зв'язку з цим розглядаються нові напрямки терапії цих захворювань, а саме призначення SYSADOA пацієнтам на ОА з супутнім зниженням мінеральної щільності кісткової тканини.

З метою вивчення ефективності діацереїну у хворих на ОА зі зниженою мінеральною щільністю кісткової тканини, було проведено дослідження за участю 65 хворих. Пацієнтів було розділено на 3 групи, в залежності від мінеральної щільності кісткової тканини. До першої групи було включено пацієнтів з

нормальним рівнем МЦКТ, до другої – з остеопенією, а до третьої – з остеопорозом. Показники оцінювалися до лікування та через 6 місяців лікування препаратом діацереїн.

Таблиця 6.12

Динаміка показників WOMAC у хворих на ОА зі зниженою МЦКТ при лікуванні діацереїном

Показник		Група 1 (n=26)		Група 2 (n=24)		Група 3 (n=15)	
		Me	IQR	Me	IQR	Me	IQR
WOMAC (біль), мм (0-500)	До лікування	158,00	132,75 – 211,00	294,50	229,00 – 348,00	386,00	333,00 – 465,00
	Після лікування	77,50* (-51%)	65,75 – 106,25	147,50* (-50%)	111,00 – 178,75	208,00* (-46%)	158,00 – 262,00
WOMAC (скутість), мм (0-200)	До лікування	54,00	39,00 – 70,75	80,00	44,00 – 131,00	128,00	66,00 – 140,00
	Після лікування	26,50* (-51%)	13,75 – 38,50	40,50* (-49%)	18,00 – 71,25	76,00* (-41%)	33,00 – 82,00
WOMAC (функціональна активність), мм (0-1700)	До лікування	427,50	308,50 – 470,00	510,00	416,00 – 794,00	943,00	736,00 – 1224,00
	Після лікування	172,00* (-60%)	93,25 – 216,25	257,00* (-50%)	206,75 – 414,25	679,00* (-28%)	350,00 – 790,00
Сумарний індекс WOMAC, мм (0-2400)	До лікування	635,50	455,75 – 781,00	887,00	769,75 – 1127,25	1428,00	1257,00 – 1699,00
	Після лікування	280,50* (-56%)	190,50 – 343,50	447,50* (-50%)	381,25 – 623,75	960,00* (-33%)	614,00 – 1063,00

* - для оцінки даних використовували критерій Вілкоксона, вважається достовірною при $p < 0,05$.

Як видно з представлених даних в таблиці 6.12 у пацієнтів з нормальною МЦКТ динаміка лікування була кращою порівняно з пацієнтами, що мали остеопенію та остеопороз. Оцінивши показники WOMAC до та після лікування видно, що у пацієнтів з нормальною МЦКТ біль та скутість зменшилися на 51%, а

обмеження функціональної активності – на 60%. У пацієнтів з остеопенією біль зменшився на 50%, скутість – на 49%, а обмеження функціональної активності – на 50%. І нарешті у пацієнтів з остеопорозом біль зменшився на 46%, скутість – на 41%, а функціональна активність покращилась лише на 28%. Сумарний індекс WOMAC у пацієнтів з нормальною МЩКТ зменшився на 56%, з остеопенією – на 50% і з остеопорозом – на 33%. Різниця показників до та після лікування статистично значимо відрізнялася в усіх групах дослідження. А отже можна зробити висновок, що у пацієнтів з нормальною мінеральною щільністю кісткової тканини була найкраща динаміка лікування, трохи гірша у хворих з остеопенією і найгірша – з остеопорозом.

Таблиця 6.13

Динаміка суглобових індексів у хворих на ОА зі зниженою МЩКТ при лікуванні діацереїном

Показник		Група 1 (n=26)		Група 2 (n=24)		Група 3 (n=15)	
		Me	IQR	Me	IQR	Me	IQR
ВАШ у спокої, мм (0-100)	До лікування	16,50	12,00 – 21,00	44,50	25,75 – 56,00	45,00	34,00 – 56,00
	Після лікування	6,00* (-64%)	4,00 – 9,25	24,50* (-45%)	15,00 – 27,75	25,00* (-44%)	19,00 – 28,00
ВАШ при ходьбі, мм (0-100)	До лікування	35,50	31,00 – 48,75	76,00	65,75 – 87,00	73,00	67,00 – 81,00
	Після лікування	15,00* (-58%)	9,50 – 22,00	39,00* (-49%)	33,00 – 48,00	43,00* (-41%)	34,00 – 52,00
Індекс Лекена, бали (0-25)	До лікування	5,00	4,00 – 6,00	9,00	8,00 – 11,00	13,00	11,00 – 15,00
	Після лікування	2,00* (-60%)	2,00 – 3,00	5,00* (-44%)	4,00 – 6,00	8,00* (-38%)	6,00 – 10,00

* - для оцінки даних використовували критерій Вілкоксона, вважається достовірною при $p < 0,05$.

Була відмічена значима різниця показників опитувальника ВАШ та Лекена. Так, у пацієнтів 1 групи ВАШ у спокої зменшився на 64%, при ходьбі – на 58%, в 2 групі ВАШ у спокої зменшився на 45%, при ходьбі – на 49%, а у пацієнтів 3 групи відповідно – на 44% і 41% (табл. 6.13). Індекс Лекена в 1 групі зменшився на 60%, в 2-й – на 44%, а в 3-й – на 38% (табл. 6.13). Отож було виявлено, що хворі з

нормальною МЦКТ реагували на лікування краще ніж пацієнти зі зниженою МЦКТ.

Таблиця 6.14

Динаміка показників болю в нижній частині спини у хворих на ОА зі зниженою МЦКТ при лікуванні діацереїном

Показник		Група 1 (n=26)		Група 2 (n=24)		Група 3 (n=15)	
		Me	IQR	Me	IQR	Me	IQR
ВАШ спини, мм (0-100)	До лікування	29,00	12,00 – 65,50	56,50	45,00 – 62,00	69,00	54,00 – 76,00
	Після лікування	18,50** (-36%)	6,50 – 52,00	43,00** (-24%)	35,50 – 48,75	65,00* (-6%)	51,00 – 74,00
Овестрі (0-60)	До лікування	16,50	11,75 – 22,25	19,00	16,00 – 24,25	38,00	26,00 – 47,00
	Після лікування	10,50** (-36%)	7,50 – 15,50	15,50** (-18%)	12,00 – 19,50	38,00	24,00 – 44,00
Мак-Гілла (0-20)	До лікування	9,50	4,00 – 11,50	11,00	9,00 – 14,50	13,00	9,00 – 16,00
	Після лікування	5,50** (-42%)	2,00 – 8,50	7,50** (-32%)	6,00 – 11,00	12,00	9,00 – 16,00
Роланда-Морріса (0-18)	До лікування	6,00	3,25 – 8,75	8,00	5,25 – 11,00	12,00	8,00 – 13,00
	Після лікування	4,00** (-33%)	1,25 – 5,75	5,50** (-31%)	4,00 – 7,75	9,00* (-25%)	6,00 – 11,00

* - для оцінки даних використовували критерій Вілкоксона, вважається достовірною при $p < 0,05$.

** - для оцінки даних використовували критерій Вілкоксона, вважається достовірною при $p < 0,001$.

Вивчивши ефективність лікування діацереїном серед трьох досліджуваних груп, виявлено що у пацієнтів з нормальною МЦКТ та остеопенією статистично значуще зменшується біль в спині, порівняно з пацієнтами з остеопорозом, показники яких змінювалися не значимо (табл. 6.14). Також з наведених даних видно, що біль в спині за показниками ВАШ у пацієнтів з нормальною МЦКТ зменшився на 36%, з остеопенією – на 24%, а остеопорозом – лише на 6%. Якість життя, що була оцінена за показниками Овестрі, у пацієнтів з нормальною МЦКТ покращилася на 36%, а у хворих з остеопенією – на 18%. Зменшення інтенсивності

болю та покращення психоемоційного стану пацієнтів, за даними показників опитувальника Мак-Гілла, здебільшого спостерігалось у пацієнтів з нормальною МЩКТ (42%) та остеопенією (32%). Оцінивши динаміку показників опитувальника Роланда-Морріса, було виявлено, що в 1-й групі досліджуваних хворих життєдіяльність покращилася на 33%, в 2-й групі – на 31%, а в 3-й групі – на 25%.

Таблиця 6.15

Динаміка показників запалення у хворих на ОА зі зниженою МЩКТ при лікуванні діацерейном

Показник		Група 1 (n=26)		Група 2 (n=24)		Група 3 (n=15)	
		Me	IQR	Me	IQR	Me	IQR
СРБ, мг/л	До лікування	4,00	4,00 – 6,00	7,50	6,00 – 9,00	12,00	6,00 – 18,00
	Після лікування	3,00** (-25%)	2,00 – 4,00	6,00** (-20%)	5,00 – 6,75	10,00* (-17%)	5,00 – 16,00
ШОЕ, мм/год	До лікування	10,00	7,00 – 12,00	12,00	10,00 – 18,00	19,00	15,00 – 24,00
	Після лікування	6,00** (-40%)	6,00 – 9,00	9,00** (-25%)	7,25 – 16,50	18,00* (-5%)	12,00 – 22,00
ІЛ-1, пг/мл	До лікування	20,00	14,00 – 26,50	26,00	9,00 – 41,50	45,00	19,00 – 64,00
	Після лікування	12,00** (-40%)	6,75 – 20,50	14,50** (-44%)	7,00 – 31,75	38,00* (-16%)	18,00 – 55,00
НО, мкмоль/л	До лікування	2,40	1,80 – 3,45	3,18	2,00 – 4,48	4,60	3,60 – 6,50
	Після лікування	1,55** (-35%)	1,10 – 2,13	2,30** (-28%)	1,00 – 4,00	3,50* (-24%)	2,00 – 4,50
IGF-1, нг/мл	До лікування	158,00	93,50 – 342,50	145,00	89,00 – 279,50	125,70	67,00 – 189,00
	Після лікування	207,00** (+31%)	135,00 – 400,00	199,00** (+37%)	127,50 – 357,75	132,00* (+6%)	99,00 – 211,00

* - для оцінки даних використовували критерій Вілкоксона, вважається достовірною при $p < 0,05$.

** - для оцінки даних використовували критерій Вілкоксона, вважається достовірною при $p < 0,001$.

В результаті дослідження було виявлено статистично значиму різницю ШОЕ, СРБ та імунологічних показників (IL-1, NO, IGF-1). Проте найкраща динаміка спостерігалася у пацієнтів з нормальною МЩКТ, гірша – у хворих з остеопенією і найгірша – з остеопорозом (табл. 6.15). У пацієнтів 1 групи СРБ зменшилось на 25%, ШОЕ – на 40%, IL-1 – 40%, NO – 35%, в 2 групі СРБ знизилось на 20%, ШОЕ – на 25%, IL-1 – на 44%, NO – 28%, в той час як в 3 групі СРБ - на 17%, ШОЕ – лише на 5%, IL-1 – на 16% та NO – на 24%. Такі дані свідчать, що у пацієнтів з нормальною МЩКТ та остеопенією діацереїн проявив кращі протизапальні властивості, порівняно з хворими на ОА з остеопорозом. Теж саме стосується і регенераторних властивостей, за даними показника IGF-1, який в групі 1 підвищився на 31%, в групі 2 – на 37%, і в групі 3 – лише на 6%.

Дослідивши динаміку показників МЩКТ серед трьох груп, було виявлено статистично достовірне підвищення показників у хворих з нормальною МЩКТ ($p=0,032$) з 1,07 (IQR 0,96 – 1,13) г/см² до 1,09 (IQR 1,01 – 1,14) г/см² та остеопенією ($p=0,001$) з 0,85 (IQR 0,82 – 0,88) г/см² до 0,89 (IQR 0,84 – 0,91) г/см², в той час як у пацієнтів з остеопорозом, показники достовірно не змінювалися і становили 0,65 (IQR 0,56 – 0,73) г/см² на початку лікування і 0,66 (IQR 0,59 – 0,72) г/см² через 1 рік (рис. 6.2).

Рисунок 6.2



* - для оцінки даних використовували критерій Вілкоксона, вважається достовірною при $p<0,05$.

Динаміка біохімічних показників у хворих на ОА зі зниженою МЩКТ при лікуванні діацерейном

Показник		Група 1 (n=26)		Група 2 (n=24)		Група 3 (n=15)	
		Me	IQR	Me	IQR	Me	IQR
Білірубін, мкмоль/л	До лікування	14,50	10,28 – 16,80	16,60	10,70 – 18,10	16,80	16,20 – 18,50
	Після лікування	15,30	11,65 – 16,80	15,70	10,40 – 16,80	16,40	12,40 – 18,20
АЛТ, Од/л	До лікування	0,20	0,12 – 0,24	0,20	0,13 – 0,30	0,28	0,17 – 0,36
	Після лікування	0,22	0,10 – 0,29	0,20	0,14 – 0,30	0,25	0,20 – 0,31
АСТ, Од/л	До лікування	0,24	0,16 – 0,28	0,24	0,18 – 0,28	0,27	0,18 – 0,32
	Після лікування	0,23	0,18 – 0,32	0,24	0,19 – 0,28	0,28	0,22 – 0,32
Креатинін, мкмоль/л	До лікування	88,50	76,00 – 94,00	89,00	83,25 – 110,50	99,00	90,00 – 110,00
	Після лікування	84,50	74,00 – 92,00	93,50	84,25 – 100,00	95,00	78,00 – 100,00
Холестерин, ммоль/л	До лікування	5,20	4,88 – 5,90	5,60	5,10 – 6,20	6,00	5,70 – 6,30
	Після лікування	5,20	4,75 – 5,53	5,30	4,63 – 6,08	5,90	5,60 – 6,00
Глюкоза, ммоль/л	До лікування	5,50	5,00 – 6,00	5,30	5,00 – 5,50	5,60	5,30 – 5,80
	Після лікування	4,90*	4,60 – 5,50	5,00*	4,73 – 5,50	5,20*	4,80 – 5,60
Сечова кислота, мкмоль/л	До лікування	314,00	282,75 – 334,00	324,00	280,00 – 403,75	464,00	320,00 – 538,00
	Після лікування	300,00*	274,50 – 318,50	280,00*	265,25 – 337,50	325,00*	302,00 – 400,00

*- для оцінки даних використовували критерій Вілкоксона, вважається достовірною при $p < 0,05$.

** - для оцінки даних використовували критерій Вілкоксона, вважається достовірною при $p < 0,001$.

Що ж стосується біохімічних показників, то більшість з них були в нормі у пацієнтів до включення в дослідження і статистично значимо не змінювалися в

процесі лікування діацереїном. Різниця спостерігалася лише в рівнях глюкози та сечової кислоти (табл. 6.16).

В результаті проведеного дослідження можна зробити висновок, що у пацієнтів з нормальною МЩКТ динаміка лікування була кращою порівняно з пацієнтами, що мали остеопенію та остеопороз. Застосування SYSADOA, а саме діацереїну, у хворих на ОА призвело до збільшення МЩКТ та зміни в сторону нормалізації імунологічних показників та суглобового синдрому, більш виражено у хворих з нормальною МЩКТ і остеопенією в той час як у хворих з остеопорозом, імунологічні показники майже не змінювалися. Отже, у хворих на ОА з остеопенією можна обмежитися діацереїном, а хворим з остеопорозом бажано включати в терапію антиостеопоротичні препарати.

6.1.4. Ефективність діацереїну при лікуванні остеоартрозу у хворих з ураженням хребта

Підбір ефективної тактики лікування у хворих на остеоартроз колінних суглобів та хребта є актуальною проблемою сучасної медицини, оскільки дані захворювання призводять до суттєвого зниження якості життя пацієнтів, в тому числі у осіб молодого та середнього працездатного віку, у зв'язку з чим має велике соціально-економічне значення даної проблеми.

З метою підвищення ефективності лікування у хворих на ОА колінних суглобів та хребта було проведено дослідження за участю 65 хворих (40 жінок та 25 чоловіків). Пацієнтів було розподілено на 2 групи. До першої групи було включено 50 пацієнтів, що мали ознаки ураження хребта, до 2 групи – 15 пацієнтів без ураження хребта.

Оцінивши показники опитувальників ВАШ, WOMAC та Лекена у хворих на ОА до та після лікування діацереїном, було виявлено, що у пацієнтів без ураження хребта динаміка лікування була кращою порівняно з особами, що мали його ураження. Результати представлені в таблиці 6.17. Всі показники знижувалися статистично значуще, рівень значимості p складав менше 0,001.

Динаміка суглобових індексів у хворих на ОА колінних суглобів та хребта при лікуванні діацереїном

Показник		Група 1 (n=51)		Група 2 (n=14)	
		Me	IQR	Me	IQR
WOMAC (біль), мм (0-500)	До лікування	285,00	206,00 – 372,00	140,50	115,50 – 229,00
	Після лікування	143,00* (-50%)	104,00 – 188,00	77,00* (-45%)	64,25 – 94,50
WOMAC (скутість), мм (0-200)	До лікування	82,00	48,00 – 130,00	51,50	38,25 – 69,75
	Після лікування	40,00* (-51%)	22,00 – 76,00	23,00* (-55%)	11,75 – 36,75
WOMAC (функціональна активність), мм (0-1700)	До лікування	518,00	417,00 – 818,00	378,00	279,00 – 489,00
	Після лікування	262,00* (-49%)	202,00 – 476,00	139,00* (-63%)	73,25 – 241,50
Сумарний індекс WOMAC, мм (0-2400)	До лікування	856,00	687,00 – 1280,00	566,00	430,25 – 808,75
	Після лікування	445,00* (-48%)	329,00 – 754,00	244,00* (-57%)	158,25 – 397,50
ВАШ у спокої, мм (0-100)	До лікування	32,00	21,00 – 46,00	19,50	14,75 – 29,75
	Після лікування	19,00* (-41%)	10,00 – 27,00	7,00* (-64%)	5,00 – 14,25
ВАШ при ходьбі, мм (0-100)	До лікування	67,00	51,00 – 76,00	37,00	27,25 – 72,75
	Після лікування	34,00* (-49%)	26,00 – 44,00	11,00* (-70%)	8,00 – 33,75
Індекс Лекена, Бали (0-25)	До лікування	8,00	7,00 – 12,00	5,00	4,00 – 8,00
	Після лікування	5,00* (-38%)	3,00 – 7,00	2,00* (-60%)	1,00 – 3,00

* - для оцінки даних використовували критерій Вілкоксона, вважається достовірною при $p < 0,001$.

За даними показників опитувальника WOMAC, у пацієнтів 1 групи зменшилась скутість в колінних суглобах на 51% та покращилась функціональна активність на 49%; в 2-й групі скутість зменшилась на 55%, а функціональна активність

покращилась на 63%. Сумарний індекс WOMAC у хворих 1 групи зменшився на 48%, 2-ї ж групи – на 57%.

Інтенсивність болю, за даними опитувальника ВАШ, у спокої зменшилась на 41% у пацієнтів, що мали ураження хребта та на 64% – без його ураження, при ходьбі на 49% та 70% відповідно, що свідчить про кращу динаміку лікування у пацієнтів 2-ї групи. Важкість гонартрозу, враховуючи показники альго-функціонального індексу Лекена, зменшилась на 38% у пацієнтів 1-ї групи та на 60% – 2-ї групи.

Таблиця 6.18

Динаміка показників запалення у хворих на ОА колінних суглобів та хребта при лікуванні діацерейном

Показник		Група 1 (n=51)		Група 2 (n=14)	
		Me	IQR	Me	IQR
СРБ, мг/л	До лікування	6,00	6,00 – 12,00	6,00	4,00 – 6,00
	Після лікування	5,00** (-17%)	4,00 – 8,00	2,00* (-67%)	2,00 – 4,50
ШОЕ, мм/год	До лікування	12,00	9,00 – 19,00	11,50	9,50 – 14,25
	Після лікування	9,00** (-25%)	6,00 - 18,00	9,00* (-22%)	6,00 – 11,25
ІЛ-1, пг/мл	До лікування	23,00	12,00 – 43,00	23,50	15,50 – 28,75
	Після лікування	19,00** (-17%)	7,00 – 32,00	13,50** (-43%)	9,75 – 19,25
НО, мкмоль/л	До лікування	3,60	2,80 – 5,00	1,90	1,50 – 2,33
	Після лікування	2,30** (-36%)	1,60 – 4,00	1,15** (-39%)	0,88 – 1,58
IGF-1, нг/мл	До лікування	128,00	95,00 – 299,00	140,00	103,50 – 325,50
	Після лікування	154,00** (+20%)	99,00 – 300,00	169,00** (+21%)	123,50 – 400,00

* - для оцінки даних використовували критерій Вілкоксона, вважається достовірною при $p < 0,05$.

** - для оцінки даних використовували критерій Вілкоксона, вважається достовірною при $p < 0,001$.

Динаміка лікування за даними імунологічних (IL-1, NO, IGF-1) та неспецифічних показників запалення (СРБ) також була кращою у пацієнтів на ОА, що не мали ознак ураження хребта (табл. 6.18). Так, у пацієнтів 1-ї групи СРБ зменшився лише на 17%, тоді як в 2-й групі показник зменшився на 67%. Прозапальний цитокін IL-1 зменшився на 17% в першій групі та на 43% – в другій групі досліджених хворих, а NO на 36% та 39% відповідно. Динаміка показників протизапального цитокіну IGF-1 майже не відрізнялася в двох групах пацієнтів: в групі 1 рівень його підвищилися на 20%, а в групі 2 – на 21%.

Було виявлено позитивну динаміку, а саме статистично значиме підвищення рівня МЩКТ ($p=0,021$) у пацієнтів, що мали ОА колінних суглобів та хребта, що на початку лікування становив 0,84 (IQR 0,73 – 0,94) г/см², а через 1 рік – 0,86 (IQR 0,75 – 1,01) г/см². У пацієнтів 2 групи, що не мали ураження хребта, рівень МЩКТ до включення в дослідження був в межах норми і в процесі терапії не змінився, до лікування складав 1,12 (IQR 0,89 – 1,14) г/см² та після лікування – 1,12 (IQR 0,92 – 1,14).

Що ж стосується біохімічних показників, що були в межах нормальних значень до включення хворих у дослідження, суттєвої різниці в динаміці між двома групами пацієнтів не було виявлено, як видно з таблиці 6.19. В обох групах відзначалося зниження рівнів глюкози ($p=0,001$) з 5,40 (IQR 0,75 – 1,01) ммоль/л до 5,00 (IQR 4,70 – 5,50) ммоль/л в першій групі, а в другій групі – з 6,00 (IQR 5,00 – 6,00) ммоль/л до 5,35 (IQR 4,78 – 5,53) ммоль/л. Також у пацієнтів обох груп спостерігалось статистично значиме зниження рівня сечової кислоти ($p=0,001$). У хворих на остеоартроз колінних суглобів та хребта рівень сечової кислоти знизився з 327,00 (IQR 286,00 – 465,00) мкмоль/л до 310,00 (IQR 270,00 – 360,00) мкмоль/л, а у пацієнтів на остеоартроз колінних суглобів без ураження хребта з 310,00 (IQR 279,50 – 337,00) мкмоль/л до 303,00 (IQR 242,00 – 318,50) мкмоль/л. Такі дані підтверджують можливість та доцільність застосування діацереїну у пацієнтів з супутніми гіперглікемією та гіперурикемією.

**Динаміка біохімічних показників у хворих на ОА колінних суглобів та хребта
при лікуванні діацерейном**

Показник		Група 1 (n=51)		Група 2 (n=14)	
		Me	IQR	Me	IQR
Білірубін, мкмоль/л	До лікування	16,80	12,40 – 17,20	15,90	11,83 – 16,50
	Після лікування	16,20	11,80 – 17,20	14,95	12,20 – 16,43
АЛТ, Од/л	До лікування	0,20	0,10 – 0,30	0,24	0,21 – 0,29
	Після лікування	0,20	0,13 – 0,30	0,23	0,20 – 0,29
АСТ, Од/л	До лікування	0,24	0,16 – 0,28	0,24	0,24 – 0,29
	Після лікування	0,24	0,18 – 0,32	0,24	0,22 – 0,29
Креатинін, мкмоль/л	До лікування	93,00	86,00 – 110,00	83,50	75,75 – 94,25
	Після лікування	92,00	83,00 – 100,00	83,00	73,50 – 92,00
Холестерин, ммоль/л	До лікування	5,70	5,00 – 6,20	5,50	4,98 – 6,25
	Після лікування	5,50	4,90 – 6,00	5,15	4,58 – 5,95
Глюкоза, ммоль/л	До лікування	5,40	5,00 – 5,70	6,00	5,00 – 6,00
	Після лікування	5,00*	4,70 – 5,50	5,35*	4,78 – 5,53
Сечова кислота, мкмоль/л	До лікування	327,00	286,00 – 465,00	310,00	279,50 – 337,00
	Після лікування	310,00*	270,00 – 360,00	302,00*	242,00 – 318,50

* - для оцінки даних використовували критерій Вілкоксона, вважається достовірною при $p < 0,001$.

В ході дослідження виявилось, що у хворих, що страждали на остеоартроз колінних суглобів та хребта, перебіг захворювання та динаміка лікування діацерейном була гіршою порівняно з особами без ураження хребта. Терапія

діацереїном була значно ефективнішою у пацієнтів, що мали остеоартроз колінних суглобів без ураження хребта, а саме краща динаміка з зниженні скутості в колінних суглобів, інтенсивності болю та покращення функціональної активності. Також у пацієнтів на ОА без ураження хребта діацереїн показав вищу ефективність лікування запального процесу: інтенсивніше зниження рівня СРБ та імунологічних показників (IL-1, NO).

6.2. Ефективність глюкозамін сульфату при лікуванні остеоартрозу

Традиційно медикаментозна терапія при остеоартрозі (ОА) фокусувалася на методах лікування, які можуть зменшити вираженість або допомогти контролювати симптоми або принаймні забезпечити знеболювання. Алгоритм лікування остеоартрозу колінного суглобів та хребта, розроблений Європейським товариством по клінічним і економічним аспектам остеоартрозу і остеоартрозу (ESCEO), рекомендує симптоматичні повільної дії протизапальні препарати для лікування ОА (SYSADOA) в якості першої лінії терапії при ОА через їх здатність контролювати больовий синдром, покращувати функцію і уповільнювати розвиток структурних змін суглобів. Серед SYSADOA глюкозамін, ймовірно, є найбільш широко застосовуваним засобом [116]. Останнім часом SYSADOA, зокрема рецептурного глюкозаміну сульфату, запропоновано в якості першої лінії медикаментозної терапії хворих прогресуючим ОА для контролю симптомів у середньо- і довгостроковій перспективі [64]. SYSADOA демонструють ефективність в якості симптоматичного лікування, а також володіють потенціалом в забезпеченні хвороба-модифікуючого ефекту. Про це свідчать результати досліджень, в ході яких виявлено зниження експресії деяких медіаторів запалення і деградації, що в свою чергу впливало на вираженість болю та інших симптомів, а також сприяло більш повільній деградації хряща, таким чином запобігаючи прогресуванню захворювання [69].

Тож для вивчення ефективності глюкозаміну сульфату було проведено дослідження за участю 34 пацієнтів (14 чоловіків та 20 жінок), що страждали на остеоартроз, віком від 37 до 80 років, I-III рентгенологічної стадії по Kellgren – Lawrence. Пацієнти приймали глюкозамін сульфат у дозі 400 мг тричі на тиждень

внутрішньом'язово протягом 2 місяців, та протягом 4-х місяців – у формі саше 1500 мг 1 раз на добу. У зв'язку з вираженим больовим синдромом, на початку лікування у деяких хворих виникала необхідність призначення НПЗП, оскільки глюкозамін сульфат має уповільнений початок дії.

Загальна характеристика обстежених хворих наведена в таблиці 2.6. Вік пацієнтів складав 55,50 (IQR 51,25 – 63,25) років, тривалість захворювання – 9,50 (IQR 5,00 – 10,00) років. Індекс маси тіла пацієнтів, що були включені в дослідження становив 31,22 (IQR 27,06 – 34,68) кг/м². Як видно з даних наведених в таблиці 2.6, більшість пацієнтів мали II рентгенологічну стадію за Kellgren – Lawrence. 26±7,6% пацієнтів мали I стадію, 56±8,5% – II стадію та 18±6,5% – III рентгенологічну стадію за Kellgren – Lawrence (табл. 2.6).

Таблиця 6.20

Динаміка показників WOMAC на фоні лікування глюкозамін сульфатом

Показник	До лікування		Після лікування		Рівень значимості, p*
	Me	IQR	Me	IQR	
WOMAC (біль), мм (0-500)	265,00	157,25 – 363,75	153,50* (-42%)	92,75 – 255,25	0,001
WOMAC (скутість), мм (0-200)	75,00	40,75 – 123,50	47,50* (-37%)	19,00 – 94,75	0,001
WOMAC (функціональна активність), мм (0-1700)	472,00	369,75 – 825,50	283,00* (-40%)	193,75 – 556,00	0,001
Сумарний індекс WOMAC, мм (0-2400)	863,00	628,50 – 1195,25	526,00* (-39%)	387,00 – 880,25	0,001

* - для оцінки даних використовували критерій Вілкоксона, вважається достовірною при p<0,05.

В результаті проведеного дослідження було виявлено, що у пацієнтів з ОА на фоні лікування глюкозамін сульфатом, на 42% зменшився біль в колінних суглобах, на 37% – скутість та на 40% покращилась функціональна активність. З таблиці 6.20

видно, що показники опитувальника WOMAC до та після проведеного лікування мали статистично значиму різницю. Так, на початку дослідження у пацієнтів рівень показника WOMAC біль становив 265,00 (IQR 157,25 – 363,75), WOMAC скутість – 75,00 (IQR 40,75 – 123,50), WOMAC функціональна активність 472,00 (IQR 369,75 – 825,50) мм. Через 6 місяців, наприкінці лікування, WOMAC біль складав 153,50 (IQR 92,75 – 255,25), WOMAC скутість – 47,50 (IQR 19,00 – 94,75), WOMAC функціональна активність 283,00 (IQR 193,75 – 556,00) мм. Сумарний індекс WOMAC пацієнтів до включення в дослідження був 863,00 (IQR 628,50 – 1195,25) мм, а після проведеної терапії глюкозамін сульфатом – 526,00 (IQR 387,00 – 880,25) мм, тобто показник зменшився на 39%.

Таблиця 6.21

**Динаміка показників ВАШ та Лекена на фоні лікування
глюкозамін сульфатом**

Показник	До лікування		Після лікування		Рівень значимості, p*
	Me	IQR	Me	IQR	
ВАШ у спокої, мм (0-100)	31,00	19,50 – 41,75	18,50* (-40%)	4,75 – 28,00	0,001
ВАШ при ходьбі, мм (0-100)	56,00	39,50 – 69,00	36,50* (-35%)	20,75 – 51,00	0,001
Індекс Лекена, бали (0-25)	10,00	7,00 – 13,50	7,50* (-25%)	4,00 – 10,75	0,001

* - для оцінки даних використовували критерій Вілкоксона, вважається достовірною при $p < 0,05$.

При оцінці важкості гонартрозу за індексом Лекена (табл. 6.21), було виявлено статистично значиму різницю показників до включення пацієнтів в дослідження та після проведеної терапії глюкозамін сульфатом. Показники його на початку лікування були 10,00 (IQR 7,00 – 13,50), а через 6 місяців – 7,50 (IQR 4,00 – 10,75) мм, тобто зменшились на 25%. Інтенсивність больового синдрому у спокої зменшилась на 40%, а при ходьбі на 35%, як видно за даними опитувальника ВАШ, показники якого також статистично значимо змінилися (табл. 6.21). До включення в дослідження у пацієнтів показники ВАШ у спокої становили 31,00

(IQR 9,50 – 41,75), а через 6 місяців після призначення препарату – 18,50 (IQR 4,75 – 28,00) мм. ВАШ при ходьбі у пацієнтів при включення в дослідження складав 56,00 (IQR 39,50 – 69,00), а наприкінці лікування – 36,50 (IQR 20,75 – 51,00) мм.

В процесі лікування глюкозамін сульфатом, препарат показав хорошу ефективність в лікуванні болю в нижній частині спини, а саме зменшення інтенсивності болю, покращення якості життя, психоемоційного стану та життєдіяльності. Було виявлено статистично значиму різницю показників болю в нижній частині спини до та після лікування (табл. 6.22).

Таблиця 6.22

**Динаміка показників болю в нижній частині спини на фоні лікування
глюкозамін сульфатом**

Показник	До лікування		Після лікування		Рівень значимості, p*
	Me	IQR	Me	IQR	
ВАШ спина, мм (0-100)	60,50	47,25 – 79,50	32,50* (-46%)	24,25 – 40,50	0,001
Освестрі (0-60)	23,00	14,00 – 39,50	13,00* (-43%)	8,50 – 29,50	0,001
Мак-Гілла (0-20)	8,00	4,00 – 10,75	5,00* (-38%)	2,00 – 6,75	0,001
Роланда-Морріса (0-18)	7,00	1,25 – 8,75	3,00* (-57%)	1,00 – 4,00	0,001

* - для оцінки даних використовували критерій Вілкоксона, вважається достовірною при $p < 0,05$.

За даними опитувальника ВАШ, інтенсивність болю в нижній частині спини в процесі лікування зменшилася на 46%, і становила 60,50 (IQR 47,25 – 79,50) на початку лікування, та 32,50 (IQR 24,25 – 40,50) – через 6 місяців. Показник опитувальника Освестрі на початку лікування був 23,00 (IQR 14,00 – 39,50), через 6 місяців – 13,00 (IQR 8,50 – 29,50), тож якість життя у пацієнтів покращилася на 43%. Під час аналізу якісної характеристики болю за допомогою опитувальника Мак-Гілла, було виявлено, що у пацієнтів на 38% зменшилась інтенсивність болю, а

також покращився психоемоційний стан. Даний показник при включення в дослідження становив 8,00 (IQR 4,00 – 10,75), а після лікування – 7,00 (IQR 2,00 – 6,75). Також була відмічена позитивна динаміка показників Роланда-Морріса, що складала 7,00 (IQR 1,25 – 8,75) на початку лікування і 3,00 (IQR 1,00 – 4,00) – після його закінчення, з чого можна судити, що у пацієнтів покращилася життєдіяльність на 57%.

Таблиця 6.23

Динаміка показників запалення на фоні лікування глюкозамін сульфатом

Показник	До лікування		Після лікування		Рівень значимості, p*
	Me	IQR	Me	IQR	
СРБ, мг/л	6,00	4,00 – 8,08	4,00*	4,00 – 6,00	0,001
ШОЕ, мм/год	12,00	8,00 – 15,00	10,00*	8,00 – 12,50	0,022
ІЛ-1, пг/мл	14,69	12,50 – 17,59	12,38*	11,40 – 13,90	0,001
NO, мкмоль/л	3,67	2,55 – 5,22	2,53*	1,90 – 3,73	0,001
IGF-1, нг/мл	130,85	83,82 – 259,63	166,85*	100,73 – 395,00	0,001

* - для оцінки даних використовували критерій Вілкоксона, вважається достовірною при $p < 0,05$.

На фоні проведеної терапії було виявлено статистично значиму різницю неспецифічних показників запалення (СРБ та ШОЕ), а також прозапальних (ІЛ-1 та NO) та протизапальних цитокінів (IGF-1) (табл. 6.23). Показники СРБ знизилися з 6,00 (IQR 4,00 – 8,08) до 4,00 (IQR 4,00 – 6,00) мг/л, ШОЕ – з 12,00 (IQR 8,00 – 15,00) до 10,00 (IQR 8,00 – 12,50) мм/год. До включення в дослідження показники ІЛ-1 становили 14,69 (IQR 12,50 – 17,59) і 12,38 (IQR 11,40 – 13,90) пг/мл – наприкінці лікування. Рівень NO на початку лікування складав 3,67 (IQR 2,55 – 5,22), а через 6 місяців після початку прийому препарату – 2,53 (IQR 1,90 – 3,73) мкмоль/л. Рівень протизапального цитокіну IGF-1 підвищився з 130,85 (IQR 83,82 – 259,63) до 166,85 (IQR 100,73 – 395,00) нг/мл на фоні прийому глюкозаміну сульфату. Тож можна

зробити висновок, що глюкозамін сульфат має виражені протизапальні, проанаболічні властивості та здатний підвищувати процеси регенерації у хворих на ОА колінних суглобі та хребта.

Таблиця 6.24

Динаміка біохімічних показників на фоні лікування глюкозамін сульфатом

Показник	До лікування		Після лікування		Рівень значимості, р*
	Me	IQR	Me	IQR	
Білірубін, мкмоль/л	16,40	10,48 – 16,80	15,70	11,15 – 16,80	0,694
АЛТ, Од/л	0,20	0,10 – 0,30	0,20	0,10 – 0,30	0,329
АСТ, Од/л	0,23	0,13 – 0,28	0,24	0,14 – 0,32	0,729
Креатинін, мкмоль/л	89,00	82,00 – 97,25	88,50	79,50 – 98,00	0,055
Холестерин, ммоль/л	5,20	4,90 – 6,23	5,20	4,68 – 6,00	0,054
Глюкоза, ммоль/л	5,20	4,80 – 5,50	5,20	4,60 – 5,50	0,092
Сечова кислота, мкмоль/л	320,00	288,25 – 457,00	313,50	287,00 – 458,50	0,061

* - для оцінки даних використовували критерій Вілкоксона, вважається достовірною при $p < 0,05$.

Дослідивши біохімічні показники пацієнтів до включення в дослідження та на фоні проведеної терапії глюкозамін сульфатом, не було виявлено статистично значимої їх різниці, про що свідчать дані наведені в таблиці 6.24. Не було динаміки таких лабораторних показників, як білірубін, АЛТ, АСТ, креатиніну, сечової кислоти та глюкози, що у більшості пацієнтів були в нормі до включення у дослідження. Особливої уваги заслуговує відсутність підвищення глюкози в процесі лікування глюкозаміном сульфатом протягом 6-ти місяців. А отже можна судити про відсутність негативних проявів препарату на показники вуглеводного обміну, а також печінкових, ниркових проб та ліпідного профілю пацієнтів.

Також не було виявлено статистично значимої різниці показників МЩКТ, а отже в процесі лікування глюкозамін сульфатом, стан кісткової тканини не змінювався, тож препарат не має впливу на мінеральний обмін кісток. МЩКТ у пацієнтів до включення в дослідження становив 0,83 (IQR 0,76 – 0,92), а після лікування – 0,84 (IQR 0,76 – 1,03) г/см² (p=0,093).

В ході дослідження ефективності глюкозаміну сульфату в лікуванні остеоартрозу було виявлено виражений терапевтичний ефект (зниження болю за шкалою ВАШ та альгофункціональними індексами WOMAC і Лекена). Глюкозамін сульфат проявив високу ефективність при болю в нижній частині спини: зменшилась інтенсивність болю, покращилась якість життя пацієнтів, психоемоційний стан та життєдіяльність пацієнтів. В процесі лікування глюкозамін сульфатом виявлено виражений протизапальний ефект (за показниками СРБ, ІЛ-1, NO), а також анаболічний ефект (за рівнем IGF-1). Відсутність динаміки показників рівня білірубіну, АЛТ, АСТ, креатиніну, глюкози, сечової кислоти, що свідчить про безпеку застосування препарату у пацієнтів із супутньою патологією.

6.2.1. Ефективність глюкозамін сульфату при лікуванні остеоартрозу у хворих з ожирінням

Оцінивши ефективність лікування глюкозамін сульфату (табл. 6.25), за даними опитувальника WOMAC, у пацієнтів з ожирінням спостерігалася гірша динаміка лікування порівняно з пацієнтами, що мали нормальну вагу. У пацієнтів 1-ї групи біль зменшився на 43%, скутість на 38%, а функціональна активність покращилась на 41%. В той же час у пацієнтів 2-ї групи біль зменшився на 33%, скутість на 30% і функціональна активність покращилась на 31%.

Було виявлено і значиму різницю показників опитувальників ВАШ та Лекена (табл. 6.25). Так, у пацієнтів 1 групи ВАШ у спокої та при ходьбі зменшився на 44%, а в 2 групі ВАШ у спокої зменшився на 27%, а при ходьбі – на 32%. Індекс Лекена в 1 групі зменшився на 41%, в 2-й – на 23%. А отже, пацієнти з нормальною вагою мали кращу динаміку лікування ніж хворі з ожирінням.

**Динаміка суглобових індексів у хворих на ОА з ожирінням при лікуванні
глюкозамін сульфатом**

Показник		Група 1 (n=14)		Група 2 (n=20)	
		Me	IQR	Me	IQR
WOMAC (біль), мм (0-500)	До лікування	238,00	160,50– 325,75	275,00	155,00– 386,00
	Після лікування	135,00* (-43%)	92,25– 234,75	183,00* (-33%)	94,00– 291,00
WOMAC (скутість), мм (0-200)	До лікування	69,00	32,00– 112,00	77,00	46,00– 145,00
	Після лікування	43,00* (-38%)	17,25– 93,25	54,00* (-30%)	28,00– 95,00
WOMAC (функціональна активність),мм (0-1700)	До лікування	461,00	362,75– 687,25	494,00	409,00– 835,00
	Після лікування	270,00* (-41%)	176,00– 547,00	341,00* (-31%)	211,00– 564,00
Сумарний індекс WOMAC, мм (0-2400)	До лікування	801,50	318,25– 973,50	968,50	732,50– 1244,25
	Після лікування	462,00* (-42%)	212,75– 741,00	667,00* (-31%)	461,75– 990,75
ВАШ у спокої, мм (0-100)	До лікування	24,00	5,50– 28,75	35,00	10,00– 47,50
	Після лікування	13,50* (-44%)	2,75– 20,00	25,50* (-27%)	5,25– 35,00
ВАШ при ходьбі, мм (0-100)	До лікування	51,00	30,25– 55,75	75,50	45,75– 71,75
	Після лікування	28,50* (-44%)	17,75– 43,75	51,00* (-32%)	30,00– 54,00
Індекс Лекена, бали (0-25)	До лікування	8,50	4,50– 11,00	13,00	10,25– 15,75
	Після лікування	5,00* (-41%)	2,00– 5,75	10,00* (-23%)	7,00– 14,00

* - для оцінки даних використовували критерій Вілкоксона, вважається достовірною при $p < 0,05$.

При дослідженні неспецифічних показників запалення (СРБ та ШОЕ), а також імунологічних показників (IL-1, NO та IGF-1) при лікуванні глюкозамін сульфатом, було виявлено, що динаміка лікування в групі пацієнтів з ожирінням також була гіршою, порівняно з пацієнтами, що мали нормальну вагу (табл. 6.26).

**Динаміка показників запалення у хворих на ОА з ожирінням при лікуванні
глюкозамін сульфатом**

Показник		Група 1 (n=30)		Група 2 (n=35)	
		Me	IQR	Me	IQR
СРБ, мг/л	До лікування	5,00	4,00–6,00	6,00	6,00–9,13
	Після лікування	4,00* (-20%)	4,00–5,00	6,00	4,00–6,00
ШОЕ, мм/год	До лікування	10,00	6,50–14,25	12,00	8,50–19,00
	Після лікування	7,50* (-25%)	7,50–10,00	10,00* (-17%)	8,50–14,00
ІЛ-1, пг/мл	До лікування	13,37	8,02–17,72	15,15	9,13–18,63
	Після лікування	10,55* (-21%)	8,22–13,52	12,41* (-18%)	11,75–14,01
NO, мкмоль/л	До лікування	3,39	2,35–5,08	4,23	2,79–5,65
	Після лікування	2,16* (-36%)	1,48–2,98	3,13* (-26%)	1,99–3,84
IGF-1, нг/мл	До лікування	133,00	81,53–260,28	122,00	96,23– 262,50
	Після лікування	172,50* (+30%)	86,05–341,76	151,80* (+24%)	83,72– 395,00

* - для оцінки даних використовували критерій Вілкоксона, вважається достовірною при $p < 0,05$.

** - для оцінки даних використовували критерій Вілкоксона, вважається достовірною при $p < 0,001$.

В результаті проведеного лікування глюкозамін сульфатом протягом шести місяців, можна зробити висновок, що у хворих на остеоартроз з супутнім ожирінням більш важкий перебіг захворювання: інтенсивніший біль в суглобах у спокої та при ходьбі, більш виражена скутість та знижена функціональна активність, а також запальний процес, порівнюючи з пацієнтами, що мали нормальну вагу. До того ж, динаміка лікування у хворих з ожирінням погіршується порівняно з пацієнтами, що мали нормальний індекс маси тіла, за даними опитувальників ВАШ, WOMAC та Лекена, неспецифічних показників запалення та імунологічних показників.

6.3. Ефективність екстракту кореня імбиру при лікуванні остеоартрозу

Головні завдання в терапії остеоартрозу – сповільнити розвиток хвороби та зберегти структурну цілісність суглобового хряща, що веде до поліпшення якості життя та попередження інвалідизації [18]. Тож під час лікування ОА потрібно водночас вирішувати кілька важливих питань, серед яких, перш за все – зниження інтенсивності больових відчуттів та запального процесу, зменшення частоти загострень, сповільнення руйнування хряща, а також попередження прогресування функціональної недостатності суглобів [38].

Сучасні методи терапії ОА здебільшого направлені на зменшення симптомів хвороби. Призначення НПЗП, які відносяться до симптоматичних засобів швидкої дії, досить часто призводить до розвитку небажаних побічних ефектів, а саме несприятливих шлунково-кишкових випадків, гепато- та нефротоксичності. Препарати на основі лікарських рослин є прекрасною альтернативою НПЗП в терапії пацієнтів з ОА. Одним з таких препаратів є екстракт кореня імбиру, що володіє не тільки протизапальним та знеболюючим ефектами, але й структурномодифікуючими властивостями [149].

Фармакотерапевтичні ефекти екстракту кореня імбиру здійснюються здебільшого завдяки гідрокси-алоксифериліновим сполукам, найбільш важливими із них є гінгерол і шогаол, які володіють вираженим знеболюючим та протизапальним, а також вибірково призводять до інгібування ЦОГ-2, синтезу простагландину E₂, інтерлейкіну ІЛ-1, ІЛ-2, лейкотрієнів; активації синтезу ІЛ-4, ІЛ-10, внаслідок чого уповільнюється деструкція хрящової тканини, що індукована фактором некрозу пухлин- α [4].

Таким чином для вивчення ефективності екстракту кореня імбиру було проведено дослідження за участю 35 пацієнтів (7 чоловіків та 28 жінок), що страждали на остеоартроз, віком від 30 до 80 років, I-III рентгенологічної стадії по Kellgren – Lawrence. Пацієнти приймали фітопрепарат стандартизованого екстракту кореня імбиру у дозі 300 мг 2 рази на добу протягом 6-ти місяців. Враховуючи присутність вираженого больового синдрому, на початку лікування у

деяких хворих виникала необхідність призначення НПЗП, оскільки екстракт кореня імбиру має уповільнений початок дії.

В таблиці 2.5, розділу II, наведена загальна характеристика обстежених хворих. Вік пацієнтів склав 57,00 (IQR 46,00 – 71,00) років, тривалість захворювання – 5,00 (IQR 3,00 – 10,00) років. Індекс маси тіла пацієнтів, при включенні в дослідження становив 30,12 (IQR 28,20 – 34,37) кг/м². Аналізуючи дані наведені в таблиці 2.6, більшість пацієнтів мали II рентгенологічну стадію за Kellgren – Lawrence. I стадію мали 20±6,8%, II стадію – 63±8,2% і III рентгенологічну стадію – 17±6,4% пацієнтів (табл. 2.6).

Таблиця 6.27

Динаміка показників WOMAC на фоні лікування екстрактом кореня імбиру

Показник	До лікування		Після лікування		Рівень значимості, p*
	Me	IQR	Me	IQR	
WOMAC (біль), мм (0-500)	221,00	146,00 – 263,00	132,00* (-40%)	75,00 – 194,00	0,001
WOMAC (скутість), мм (0-200)	78,00	61,00 – 121,00	49,00* (-37%)	36,00 – 91,00	0,001
WOMAC (функціональна активність), мм (0-1700)	499,00	320,00 – 910,00	359,00* (-28%)	233,00 – 778,00	0,001
Сумарний індекс WOMAC, мм (0-2400)	847,00	658,00 – 1082,00	584,00* (-31%)	409,00 – 908,00	0,001

* - для оцінки даних використовували критерій Вілкоксона, вважається достовірною при p<0,05.

Оцінивши дані наведені в таблиці 6.27, в результаті проведеного дослідження було показано, що у пацієнтів з ОА на фоні лікування екстрактом кореня імбиру, на 40% зменшився біль в колінних суглобах, на 37% – скутість та на 28% покращилась функціональна активність. Оцінюючи динаміку показників індексу WOMAC було виявлено їх статистично значиме зниження. Показники опитувальника WOMAC до та після проведеної терапії мали статистично значиму різницю. На початку дослідження у пацієнтів рівень показника WOMAC біль становив 221,00 (IQR

146,00 – 263,00), WOMAC скутість – 78,00 (IQR 61,00 – 121,00), WOMAC функціональна активність 499,00 (IQR 320,00 – 910,00) мм. Через 6 місяців, наприкінці лікування, WOMAC біль складав 132,00 (IQR 75,00 – 194,00), WOMAC скутість – 49,00 (IQR 36,00 – 91,00), WOMAC функціональна активність 359,00 (IQR 233,00 – 778,00) мм. Сумарний індекс WOMAC пацієнтів до включення в дослідження був 847,00 (IQR 658,00 – 1082,00) мм, а після проведеного лікування екстрактом кореня імбиру – 584,00 (IQR 409,00 – 908,00) мм, тобто показник зменшився на 31%.

Аналізуючи показники важкості гонартрозу за індексом Лекена (табл. 6.28), було виявлено статистично значиму різницю показників до включення в дослідження пацієнтів та після проведеної терапії екстрактом кореня імбиру. На початку лікування індекс Лекена складав 11,00 (IQR 10,00 – 15,00), через 6 місяців – 7,00 (IQR 6,00 – 12,00) мм, а отже зменшився на 36%. До включення в дослідження у хворих показник ВАШ у спокої становив 31,00 (IQR 18,00 – 49,00), а через 6 місяців після призначення препарату – 19,50 (IQR 15,00 – 40,00) мм. ВАШ при ходьбі у пацієнтів при включення в дослідження складав 62,00 (IQR 55,00 – 78,00), а наприкінці лікування – 40,00 (IQR 29,00 – 66,00) мм, різниця показників була статистично значуща. Таким чином інтенсивність больового синдрому у спокої зменшилась на 37%, а при ходьбі на 35%, як видно за даними опитувальника ВАШ.

Таблиця 6.28

Динаміка показників ВАШ та Лекена на фоні лікування екстрактом кореня імбиру

Показник	До лікування		Після лікування		Рівень значимості, p*
	Me	IQR	Me	IQR	
ВАШ у спокої, мм (0-100)	31,00	18,00 – 49,00	19,50* (-37%)	15,00 – 40,00	0,001
ВАШ при ходьбі, Мм (0-100)	62,00	55,00 – 78,00	40,00* (-35%)	29,00 – 66,00	0,001
Індекс Лекена, бали (0-25)	11,00	10,00 – 15,00	7,00* (-36%)	6,00 – 12,00	0,001

* - для оцінки даних використовували критерій Вілкоксона, вважається достовірною при $p < 0,05$.

При вивченні впливу екстракту кореня імбиру на біль в нижній частині спини, було виявлено статистично значиме зменшення інтенсивності болю, покращення якості життя, психоемоційного стану та життєдіяльності (табл. 6.29). Інтенсивність болю в нижній частині спини в процесі лікування за показниками опитувальника ВАШ зменшилася на 44%, і становила 57,00 (IQR 43,50 – 68,00) на початку лікування, та 32,00 (IQR 22,00 – 41,50) – через 6 місяців. Показник опитувальника Освестрі на початку лікування був 19,00 (IQR 14,50 – 23,50), через 6 місяців – 15,00 (IQR 9,50 – 19,00), тож якість життя у пацієнтів покращилася на 21%. Якісна оцінка характеристики болю, що визначалася за допомогою опитувальника Мак-Гілла, показала що у пацієнтів на 44% зменшилась інтенсивність болю, а також покращився психоемоційний стан. Показник опитувальника Мак-Гілла при включення в дослідження становив 9,00 (IQR 4,00 – 11,50), а після лікування – 5,00 (IQR 3,00 – 7,50). За допомогою опитувальника Роланда-Морріса визначалося порушення життєдіяльності пацієнтів до та після лікування екстрактом імбиру, а саме була відмічена позитивна динаміка показників, що складали 6,00 (IQR 3,00 – 8,00) на початку лікування і 4,00 (IQR 2,00 – 6,00) – після його закінчення, тобто у пацієнтів покращилася життєдіяльність на 33%.

Таблиця 6.29

Динаміка показників болю в нижній частині спини на фоні лікування екстрактом кореня імбиру

Показник	До лікування		Після лікування		Рівень значимості, p*
	Me	IQR	Me	IQR	
ВАШ спина, мм (0-100)	57,00	43,50 – 68,00	32,00* (-44%)	22,00 – 41,50	0,001
Освестрі (0-60)	19,00	14,50 – 23,50	15,00* (-21%)	9,50 – 19,00	0,001
Мак-Гілла (0-20)	9,00	4,00 – 11,50	5,00* (-44%)	3,00 – 7,50	0,001
Роланда-Морріса (0-18)	6,00	3,00 – 8,00	4,00* (-33%)	2,00 – 6,00	0,001

* - для оцінки даних використовували критерій Вілкоксона, вважається достовірною при $p < 0,05$.

Після проведеного лікування екстрактом кореня імбиру, було виявлено статистично значиму різницю неспецифічних показників запалення (СРБ та ШОЕ), а також прозапальних цитокінів (ІЛ-1 та NO) (табл. 6.30). Показники СРБ знизилися з 6,00 (IQR 4,00 – 6,00) до 4,00 (IQR 4,00 – 4,00) мг/л, ШОЕ – з 13,00 (IQR 10,00 – 16,00) до 10,00 (IQR 8,00 – 15,00) мм/год. При включенні в дослідження показники ІЛ-1 у пацієнтів становили 15,46 (IQR 13,31 – 18,63) і 11,67 (IQR 6,97 – 15,97) пг/мл – наприкінці лікування. Рівень NO на початку лікування складав 3,41 (IQR 2,28 – 4,78), а через 6 місяців після початку прийому препарату – 1,90 (IQR 1,24 – 3,27) мкмоль/л. Рівень протизапального цитокіну IGF-1 підвищився з 138,00 (IQR 76,04 – 341,50) до 150,00 (IQR 96,70 – 400,00) нг/мл на фоні прийому екстракту кореня імбиру, проте статистично значущої різниці до та після лікування не було. Тож можна зробити висновок, що глюкозамін сульфат має виражені протизапальні властивості у хворих на ОА колінних суглобі та хребта.

Таблиця 6.30

Динаміка показників запалення на фоні лікування екстрактом кореня імбиру

Показник	До лікування		Після лікування		Рівень значимості, р*
	Me	IQR	Me	IQR	
СРБ, мг/л	6,00	4,00 – 6,00	4,00*	4,00 – 4,00	0,001
ШОЕ, мм/год	13,00	10,00 – 16,00	10,00*	8,00 – 15,00	0,001
ІЛ-1, пг/мл	15,46	13,31 – 18,63	11,67*	6,97 – 15,97	0,001
NO, мкмоль/л	3,41	2,28 – 4,78	1,90*	1,24 – 3,27	0,001
IGF-1, нг/мл	138,00	76,04 – 341,50	150,00	96,70 – 400,00	0,062

* - для оцінки даних використовували критерій Вілкоксона, вважається достовірною при $p < 0,05$.

В ході дослідження, на тлі лікування екстрактом кореня імбиру, не було виявлено статистично значущої динаміки таких лабораторних показників як білірубін, АЛТ, АСТ, креатиніну, сечової кислоти та глюкози, що у більшості

пацієнтів були в нормі до включення у дослідження (табл. 6.31). Тож можна судити про відсутність негативних проявів препарату на показники печінкових та ниркових проб, а також вуглеводного обміну пацієнтів. Крім того, в ході лікування було виявлено достовірне зниження холестерину в крові (табл. 6.31) у пацієнтів ОА. Даний ефект можливо обумовлений збільшенням панкреатичної ліпази та амілази, [173, 175] гальмуванням ліпідного гідролізу в кишковому тракті [95], зменшенням ліпідної пероксидази [132], посиленням перистальтики кишечника [97], підвищенням перетворення холестерину в жовчні кислоти. Підвищена активність печінкової холестерин-7-гідроксилази, ферменту, що обмежує швидкість в біосинтезі жовчних кислот, тим самим стимулює перетворення холестерину в жовчні кислоти, внаслідок чого з організму виводиться холестерин [42].

Таблиця 6.31

Динаміка біохімічних показників на фоні лікування екстрактом кореня імбиру

Показник	До лікування		Після лікування		Рівень значимості, p*
	Me	IQR	Me	IQR	
Білірубін, мкмоль/л	16,20	12,40 – 17,20	16,00	12,30 – 16,80	0,340
АЛТ, Од/л	0,24	0,18 – 0,31	0,23	0,18 – 0,30	0,618
АСТ, Од/л	0,24	0,22 – 0,32	0,24	0,21 – 0,32	0,209
Креатинін, мкмоль/л	95,00	77,00 – 110,00	92,00	77,00 – 100,00	0,069
Холестерин, ммоль/л	5,80	5,10 – 6,20	5,50*	5,00 – 5,90	0,001
Глюкоза, ммоль/л	5,50	5,00 – 5,70	5,30	4,80 – 5,50	0,076
Сечова кислота, мкмоль/л	340,00	318,00 – 480,00	333,00	311,00 – 424,00	0,060

* - для оцінки даних використовували критерій Вілкоксона, вважається достовірною при $p < 0,05$.

Крім того, пацієнти під час лікування екстрактом імбиру, відмічали зниження апетиту, нормалізацію стулу (у пацієнтів з хронічними закрепками), зменшення

втоми, підвищення функціональної активності. Також більшість з пацієнтів відмічали зниження ваги під час лікування екстрактом кореня імбиру. Саме тому було проаналізовано динаміку маси тіла пацієнтів до та після лікування, результати продемонстровано в таблиці 6.32.

В результаті було виявлено статистично значуще зниження ваги та індексу маси тіла (табл. 6.32). При включенні в дослідження вага пацієнтів становила 82,00 (IQR 74,00 – 90,00) кг, а наприкінці лікування – 80,00 (IQR 72,00 – 87,00) кг. Індекс маси тіла хворих на початку лікування складав 30,12 (IQR 28,20 – 34,37) кг/м², а через 6 місяців – 29,99 (IQR 27,05 – 32,42) кг/м². Ефект зниження маси тіла пацієнтів в ході лікування екстрактом кореня імбиру, може бути пояснений тим, що такі складові екстракту кореня імбиру як 6-гінгерол та 6-шогаол спричиняють пригнічення адипогенезу преадипоцитів та їх диференціювання, а також ліпідне накопичення у зрілих адипоцитах [177].

Таблиця 6.32

Динаміка ваги та ІМТ у пацієнтів до та після лікування екстрактом кореня імбиру

Показник	До лікування		Після лікування		Рівень значимості, p*
	Me	IQR	Me	IQR	
Вага, кг	82,00	74,00 – 90,00	80,00*	72,00 – 87,00	0,001
ІМТ, кг/м ²	30,12	28,20 – 34,37	29,99*	27,05 – 32,42	0,001

* - для оцінки даних використовували критерій Вілкоксона, вважається достовірною при p<0,05.

В процесі лікування екстрактом кореня імбиру не було виявлено статистично значимої різниці показників МЩКТ. МЩКТ у пацієнтів до включення в дослідження становила 0,84 (IQR 0,71 – 0,89), а після лікування – 0,85 (IQR 0,77 – 1,00) г/см² (p=0,087). Таким чином стан кісткової тканини не змінювався, а отже препарат не має впливу на мінеральний обмін кісток.

На основі отриманих результатів дослідження у пацієнтів з остеоартрозом колінних суглобів та хребта, що лікувалися екстрактом імбиру було встановлено зменшення інтенсивності болю, скутості, підвищення функціональної активності, покращення якості життя та психоемоційного стану пацієнтів. Проведена терапія показала виражений протизапальний ефект – зниження показників СРБ та ШОЕ, а також прозапальних цитокінів IL-1 та NO. Було виявлено також, плейотропний ефект екстракту імбиру відносно ліпідного обміну, зниження холестерину в крові, що в свою чергу має позитивний вплив у пацієнтів з супутньою ішемічною хворобою серця. В ході дослідження не було динаміки таких лабораторних показників, як білірубін, АЛТ, АСТ, креатиніну, сечової кислоти та глюкози, що свідчить про безпечність застосування препарату у пацієнтів із супутньою патологією. Крім того, більшість пацієнтів під час лікування екстрактом імбиру, відмічали зниження апетиту, нормалізацію стулу (у пацієнтів з хронічними закрепамми), зменшення втоми та маси тіла.

6.3.1. Ефективність екстракту кореня імбиру при лікуванні остеоартрозу у хворих з ожирінням

При дослідженні даних, наведених в таблиці 6.33, у пацієнтів, що мали нормальну вагу, динаміка лікування була кращою, порівняно з пацієнтами з ожирінням, за даними опитувальника WOMAC. Так, у пацієнтів 1-ї групи біль зменшився на 42%, скутість на 38%, а функціональна активність покращилась на 32%. В той же час у пацієнтів 2-ї групи біль зменшився на 35%, скутість на 34% і функціональна активність покращилась на 25%.

Достовірно значима різниця показників спостерігалася і при оцінці опитувальників ВАШ та Лекена (табл. 6.33). У пацієнтів 1 групи ВАШ у спокої зменшився на 41%, при ходьбі – на 38%, а в 2 групі ВАШ у спокої зменшився на 29%, а при ходьбі – на 32%. Індекс Лекена в групі 1 зменшився на 37%, в групі 2 – на 31%. Тож було виявлено, що пацієнти з нормальною вагою реагували на лікування краще ніж хворі з ожирінням.

Динаміка суглобових індексів у хворих на ОА з ожирінням при лікуванні екстрактом кореня імбиру

Показник		Група 1 (n=17)		Група 2 (n=18)	
		Me	IQR	Me	IQR
WOMAC (біль), мм (0-500)	До лікування	216,00	137,50 – 256,50	246,50	166,50 – 287,00
	Після лікування	126,00* (-42%)	81,50 – 176,00	161,00* (-35%)	61,25 – 195,25
WOMAC (скутість), мм (0-200)	До лікування	71,00	62,50 – 111,00	88,50	60,75 – 133,25
	Після лікування	44,00* (-38%)	36,50 – 77,00	58,50* (-34%)	35,75 – 95,25
WOMAC (функціональна активність), мм (0-1700)	До лікування	479,00	286,00 – 844,50	514,50	381,25 – 948,50
	Після лікування	325,00* (-32%)	190,00 – 605,50	384,50* (-25%)	268,50 – 864,75
Сумарний індекс WOMAC, мм (0-2400)	До лікування	815,00	606,00 – 1017,50	921,50	670,00 – 1098,75
	Після лікування	528,00* (-35%)	334,00 – 850,50	658,50* (-29%)	482,25 – 955,25
ВАШ у спокої, мм (0-100)	До лікування	28,00	17,00 – 50,00	34,00	19,50 – 49,75
	Після лікування	16,50* (-41%)	11,00 – 40,00	24,00* (-29%)	17,25 – 39,75
ВАШ при ходьбі, мм (0-100)	До лікування	58,00	44,50 – 74,50	69,00	57,00 – 78,50
	Після лікування	36,00* (-38%)	28,25 – 65,25	47,00* (-32%)	30,00 – 66,50
Індекс Лекена, бали (0-25)	До лікування	9,50	8,50 – 15,00	13,00	11,00 – 15,50
	Після лікування	6,00* (-37%)	4,00 – 11,50	9,00* (-31%)	6,50 – 12,25

* - для оцінки даних використовували критерій Вілкоксона, вважається достовірною при $p < 0,05$.

Як видно з таблиці 6.34, при лікуванні екстрактом кореня імбиру, динаміка неспецифічних показників запалення (СРБ та ШОЕ), а також імунологічних показників (ІЛ-1, NO) в групі пацієнтів з нормальною вагою також була кращою, порівняно з хворими з ожирінням.

Динаміка показників запалення у хворих на ОА з ожирінням при лікуванні екстрактом кореня імбиру

Показник		Група 1 (n=17)		Група 2 (n=18)	
		Me	IQR	Me	IQR
СРБ, мг/л	До лікування	6,00	4,00 – 6,00	6,00	4,00 – 6,00
	Після лікування	4,00* (-33%)	4,00 – 5,00	4,00* (-33%)	4,00 – 5,50
ШОЕ, мм/год	До лікування	11,00	7,75 – 16,25	13,00	10,00 – 18,00
	Після лікування	8,00* (-27%)	7,50 – 14,50	10,00* (-23%)	9,00 – 15,00
ІЛ-1, пг/мл	До лікування	14,56	14,11 – 16,17	16,85	15,91 – 18,91
	Після лікування	10,53* (-28%)	6,38 – 14,67	12,43* (-25%)	7,75 – 15,47
НО, мкмоль/л	До лікування	2,57	2,02 – 4,66	3,83	2,27 – 5,16
	Після лікування	1,75* (-32%)	1,19 – 3,03	2,87* (-25%)	1,52 – 3,68
IGF-1, нг/мл	До лікування	144,00	97,50 – 374,50	125,00	81,22 – 322,00
	Після лікування	166,00	102,10– 400,00	135,00	89,93 – 390,00

* - для оцінки даних використовували критерій Вілкоксона, вважається достовірною при $p < 0,05$.

** - для оцінки даних використовували критерій Вілкоксона, вважається достовірною при $p < 0,001$.

Тож в результаті проведеного лікування екстрактом кореня імбиру протягом 6-ти місяців було виявлено, що у пацієнтів з ожирінням, порівняно з пацієнтами, що мали нормальну вагу, спостерігався гірший перебіг захворювання, а також динаміка лікування, за даними опитувальників ВАШ, WOMAC та Лекена, імунологічними та неспецифічними показниками запалення.

Дані, наведені в розділі, опубліковані в статтях:

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. N.M. Shuba, T.S. Tymbaliuk, 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.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Важливою проблемою сучасної медицини, що призводить до суттєвого зниження якості життя пацієнтів, в тому числі у осіб молодого та середнього працездатного віку, є остеоартроз колінних суглобів та хребта, а отже має велике соціально-економічне значення. Зважаючи на те, що пацієнти з остеоартрозом частіше за все мають не одне коморбідне захворювання, вибір тактики лікування пацієнтів із ОА досить складне питання сьогодення. Традиційно медикаментозна терапія при остеоартрозі направлена на зменшення больових відчуттів та запального процесу, зниження частоти загострень, уповільнення деструкції хряща та розвитку функціональної недостатності суглобів. Європейським товариством по клінічним і економічним аспектам остеопорозу і остеоартрозу (ESCEO) було розроблено алгоритм лікування остеоартрозу, згідно якого симптоматичні повільної дії протизапальні препарати (SYSADOA) рекомендовані для лікування ОА в якості першої лінії терапії, через їх здатність контролювати больовий синдром, покращувати функцію і уповільнювати розвиток структурних змін суглобів. Серед симптоматичних препаратів повільної дії SYSADOA найбільш ефективними вважають глюкозамін сульфат, хондроїтин сульфат, діацереїн, екстракт кореня імбиру та неомилені сполуки сої/авокадо, які підтверджуються різними ступенями даних клінічної ефективності.

З метою розробки та обґрунтування шляхів підвищення ефективності лікування у хворих на остеоартроз колінних суглобів та хребта з супутньої патологією на підставі вивчення безпечності та впливу симптоматичних повільної дії протизапальних препаратів на окремі патогенетичні механізми, було проведено дослідження, яке тривало з 2016 по 2019 рр. В дослідження було включено 134 пацієнти (88 жінок, 46 чоловіків) віком від 30 до 80 років. Пацієнтів було розподілено на 3 групи, в залежності від проведеної терапії, наявності ожиріння та гіперурикемії, мінеральної щільності кісткової тканини. Для лікування хворих використовували препарати SYSADOA, а саме діацереїн, глюкозаміну сульфат, фітопрепарат стандартизованого екстракту кореня імбиру.

В роботі використовувалися такі методи дослідження: 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, печінкових та ниркових маркерів; 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.

З метою вивчення особливостей перебігу остеоартрозу у хворих з ожирінням, в ході дослідження пацієнтів було розподілено на 2 групи, в залежності від індексу маси тіла. До першої групи було включено пацієнтів з нормальною вагою, до другої групи – з ожирінням. В результаті було виявлено, що пацієнти на остеоартроз з ожирінням мали більш виражену рентгенологічну стадію, до того ж, був виявлений середній кореляційний зв'язок показників ІМТ та рентгенологічної стадії ($r=0,567$, $p<0,0001$). Показники клінічного обстеження показали, що пацієнти на остеоартроз з ожирінням та супутньою гіперурикемією відрізнялися більш тяжким перебігом ОА, а саме інтенсивністю болю на 21% у спокої ($U = 1401,00$, $p = 0,002$) і при ходьбі ($U = 1450,00$, $p = 0,011$), за даними опитувальників ВАШ та на 22% більш тяжким ураженням колінних суглобів за індексом Лекена ($U = 1102,00$, $p = 0,001$). Пацієнти з ожирінням, за даними показника WOMAC, мали на 10% інтенсивніший біль ($U = 1354,00$, $p = 0,001$), на 11% виражену скутість ($U = 1163,00$, $p = 0,001$) та на 26% нижчу функціональну активність ($U = 895,00$, $p = 0,001$). Хворі на остеоартроз у поєднанні з ожирінням мали більш виражений запальний процес, за даними СРБ ($U = 1808,00$, $p = 0,062$), ШОЕ ($U = 1631,00$, $p = 0,037$), NO ($U = 1116,00$, $p = 0,010$), IL -1 ($U = 1589,00$, $p = 0,040$).

Рівень сечової кислоти став ще одним критерієм для розподілу пацієнтів на підгрупи. В ході дослідження було виявлено, що у 37% пацієнтів рівень сечової кислоти був вище норми. Саме тому цільним було дослідити вплив гіперурикемії на перебіг та клінічні прояви суглобового синдрому у хворих на ОА колінних суглобів та хребта. В результаті було виявлено, що пацієнти на остеоартроз з гіперурикемією

мали більш виражену рентгенологічну стадію, в порівнянні з пацієнтами на ОА без гіперурикемії. Показники клінічного обстеження показали, що пацієнти на остеоартроз з ожирінням та гіперурикемією відрізнялися більш тяжким перебігом ОА, а саме більшою інтенсивністю болю у спокої ($U = 457,50$, $p = 0,027$) та при ходьбі ($U = 462,50$, $p = 0,031$), за даними опитувальника ВАШ, а також більш тяжким ураженням колінних суглобів за індексом Лекена ($U = 337,50$, $p = 0,001$). Хворі з гіперурикемією, за даними показника WOMAC, мали інтенсивніший біль ($U = 470,00$, $p = 0,039$), вираженішу скутість ($U = 364,00$, $p = 0,001$) та нижчу функціональну активність ($U = 286,00$, $p = 0,001$). Хворі на остеоартроз у поєднанні з гіперурикемією мали більш виражений запальний процес, за даними СРБ ($U = 1386,50$, $p = 0,004$), ШОЕ ($U = 1510,50$, $p = 0,026$), NO ($U = 921,00$, $p = 0,001$), IL-1 ($U = 1512,00$, $p = 0,031$). Було продемонстровано негативний вплив гіперурикемії на рівень креатиніну та холестерину в крові пацієнтів. У пацієнтів з гіперурикемією рівень креатиніну був вищим порівняно з особами, що мали нормальний рівень сечової кислоти ($U = 456,50$, $p = 0,026$), хоч в обох групах показники знаходилися в межах норми. Це можна пов'язати з тим, що гіперурикемія призводить до зниження функції нирок, а також рядом досліджень було доведено зв'язок між підвищенням рівня сечової кислоти і ризиком розвитку хронічної ниркової недостатності [104, 110, 154]. Вищий рівень холестерину ($U = 477,00$, $p = 0,046$) у пацієнтів з гіперурикемією показує зв'язок з метаболічним синдромом і може бути обумовлений впливом сечової кислоти на розвиток хронічного субклінічного запалення в жировій тканині. Зв'язок між гіперурикемією та метаболічним синдромом, зокрема з його класичними компонентами – абдомінальним ожирінням, гіпертригліцеридемією, гіперглікемією і артеріальною гіпертензією, що доведено рядом досліджень [53, 73, 118].

Розподіливши пацієнтів на групи за мінеральною щільністю кісткової тканини, було виявлено, що тяжкість гонартрозу залежить від її рівня. Зниження МЩКТ є фактором ризику виявлення більш виражених рентгенологічних змін ($\chi^2_4 = 12,85$, $p = 0,013$). За даними опитувальника ВАШ, виявлено, що у пацієнтів з остеопенією більш виражена інтенсивність болю в колінних суглобах та спині у спокої

($\chi^2_2 = 40,80$, $p = 0,001$) та при ходьбі ($\chi^2_2 = 22,28$, $p = 0,001$), порівняно з нормальною МЩКТ, а при остеопорозі значно більша порівняно з нормальною МЩКТ та остеопенією. У пацієнтів з остеопенією та остеопорозом, порівняно з нормальною МЩКТ, більш виражений біль, скутість, а також знижена функціональна активність в колінних суглобах, за даними опитувальника WOMAC ($\chi^2_2 = 35,27$, $p = 0,001$). За допомогою альго-функціонального індексу Лекена ($\chi^2_2 = 25,20$, $p = 0,001$) було виявлено залежність від зниження рівня МЩКТ більш важкого перебігу гонартрозу. Пацієнти зі зниженою МЩКТ мають значно гірший психоемоційний стан, якість життя та життєдіяльність, у порівнянні з пацієнтами з нормальною МЩКТ, що виявилось в результаті оцінки опитувальників Освестрі ($\chi^2_2 = 16,05$, $p = 0,001$), Ролланда-Морріса ($\chi^2_2 = 10,93$, $p = 0,004$) та Мак-Гілла ($\chi^2_2 = 6,196$, $p = 0,045$). У пацієнтів зі зниженою мінеральною щільністю кісткової тканини більш інтенсивно виражений запальний процес ніж у пацієнтів з нормальною МЩКТ, за даними показників ШОЕ ($\chi^2_2 = 20,78$, $p = 0,001$), СРБ ($\chi^2_2 = 20,83$, $p = 0,001$), ІЛ-1 ($\chi^2_2 = 7,133$, $p = 0,028$), NO ($\chi^2_2 = 13,49$, $p = 0,001$), IGF-1 ($\chi^2_2 = 9,892$, $p = 0,007$).

Також, в залежності від наявності клінічних та рентгенологічних проявів ураження хребта, пацієнтів було розділено на 2 групи. Було виявлено, що у хворих на ОА колінних суглобів з ураження хребта порівняно з особами без ураження хребта, на 36% мали більш тяжкий перебіг захворювання, за даними опитувальника Лекена ($U = 899,50$, $p = 0,0001$), на 50% інтенсивніший біль у спокої ($U = 856,50$, $p = 0,0001$) і на 36% – при ходьбі ($U = 805,50$, $p = 0,0001$), за показниками шкали ВАШ. У пацієнтів з ОА та ураженням хребта на 47% був інтенсивнішим біль ($U = 753,00$, $p = 0,0001$), на 36% - скутість ($U = 1139,50$, $p = 0,004$) і на 46% гірша функціональна активність ($U = 679,50$, $p = 0,0001$) порівняно з особами без ураження хребта, про що свідчать показники опитувальника WOMAC. У пацієнтів з поєднанням остеоартрозу колінних суглобів та хребта, порівняно з ізольованим ураженням колінних суглобів, спостерігалось більш тяжке ураження суглобів, враховуючи рентгенологічну стадію за Kellgren – Lawrence. Пацієнти з остеоартрозом колінних суглобів та хребта мали значно гірші показники мінеральної щільності кісткової тканини ($U = 462,50$, $p = 0,0001$) в порівнянні з

особами, що мали ізольований гонартроз. У хворих з клінічними та рентгенологічними проявами ураження хребта більш інтенсивно був виражений запальний процес, за даними показників ШОЕ ($U = 1285$, $p = 0,033$), СРБ ($U = 1151,50$, $p = 0,003$), IL-1 ($U = 1258,50$, $p = 0,024$) та NO ($U = 830$, $p = 0,0001$).

З метою вивчення ефективності симптоматичних повільної дії протизапальних препаратів, в залежності від проведеної терапії, пацієнтів було розділено на 3 групи. Одним з трьох препаратів, що використовувався в дослідженні, був діацереїн. Діацереїн показав достовірну клінічну ефективність, що проявилась в зниженні інтенсивності болю на 51%, скутості на 47% та підвищення функціональної активності на 51%, за даними показників опитувальника WOMAC ($p < 0,05$). За даними показника ВАШ інтенсивність болю у спокої зменшилась на 46%, а при ходьбі – на 51% ($p < 0,05$). До того ж, за даними імунологічних та показників запалення, спостерігалось зниження NO, IL-1, СРБ, ШОЕ та підвищення IGF-1. Також, в результаті оцінки опитувальників ВАШ, Освестрі, Мак-Гілла та Роланда-Морріса, було показано зниження в процесі лікування інтенсивності болю в нижній частині спини на 25%, покращення якості життя та психоемоційного стану на 20%, життєдіяльності на 25% ($p < 0,05$). Крім того, у пацієнтів, що приймали діацереїн, було виявлено зниження рівня сечової кислоти, а це можна пояснюється тим, що при застосуванні діацереїну, відбувається пригнічення IL-1, а він в свою чергу, активуючи інфламасоми підвищує загибель клітин і виведення, внаслідок їх руйнування, сечової кислоти [81]. В ході лікування діацереїном було виявлено зниження рівня глюкози крові, що може бути пов'язано зі зниженням прозапальних цитокінів (IL-1 β), що приймають участь в апоптозі β -клітин підшлункової залози, внаслідок чого зменшується секреція інсуліну та подальший розвиток гіперглікемії, а також властивостями діацереїну впливати на анаболічні цитокіни, а саме IGF-1, який є структурним аналогом інсуліну і має ряд спільних з ним властивостей [176]. Ще одним цікавим ефектом діацереїну виявилось підвищення МЩКТ на 4,7%, що свідчить про позитивний ефект препарату на метаболізм кісткової тканини. Рядом досліджень було показано, що діацереїн, завдяки своїм протизапальним, антикатаболічним та проанаболічним властивостям, впливає не лише на перебіг

остеоартрозу, а й на стан мінеральної щільності кісткової тканини [165, 168, 172]. Даний ефект може бути пов'язаний покращенням функціональної активності пацієнтів, а збільшення фізичних навантажень, як відомо, мають позитивний ефект на перебіг остеопорозу, а саме підвищують рівень МЩКТ. При оцінці впливу діацереїну на субхондральну кістку було виявлено, що на клітинних біомаркерах, залежно від дози він гальмує вивільнення вітамін Д-3-індукованого остеокальцину. Це цікаво, оскільки спостерігаються аномально підвищені рівні остеокальцину в субхондральній кістці хворих на ОА, і вважається, що остеокальцин бере участь у локальній модуляції формування кісток. Зокрема, остеокальцин затримує формування/мінералізацію кісток [143]. Дослідження впливу діацереїну на виживання та диференціювання остеокластів показало, що вони ефективно блокують не тільки виживання зрілих остеокластів, але й диференціацію та розповсюдження преостеокластів у зрілі остеокласти, остаточним ефектом є зменшення кількості остеокластів. Це може бути пов'язано з їх впливом на PGE2, рівні якого, під впливом діацереїну збільшуються у багатьох типах клітин, включаючи субхондральні кісткові остеобласти [170]. В той час як при ОА субхондральні кісткові остеобласти експресують низький рівень PGE2 і посилюють утворення остеокластів, підвищений рівень PGE2, під впливом препарату, гальмує резорбцію кісткової тканин [122].

Для оцінки впливу ожиріння на перебіг та лікування остеоартрозу, хворих, що приймали діацереїн було розподілено на 2 підгрупи, в залежності від індексу маси тіла. У пацієнтів, що мали ожиріння перебіг захворювання супроводжувався більш вираженою інтенсивністю болю, скутістю суглобів та обмеженістю функціональної активності ($p < 0,05$). До того ж, динаміка лікування була гірша у пацієнтів з ожирінням, порівняно з хворими на ОА, що мали нормальний рівень сечової кислоти. Сумарний індекс WOMAC у пацієнтів з нормальною вагою зменшився на 49%, а з ожирінням – на 39% ($p < 0,05$). У пацієнтів з нормальною вагою у спокої показник опитувальника ВАШ зменшився на 54%, при ходьбі – на 50%, з ожирінням – на 44% та 43% відповідно ($p < 0,05$). Індекс Лекена у пацієнтів з нормальною вагою зменшився на 51%, а з ожирінням – на 45% ($p < 0,05$). Гірша була і динаміка

неспецифічних показників запалення (ШОЕ та СРБ) та імунологічних показників (IL-1, NO, IGF-1).

В залежності від рівня сечової кислоти, для вивчення впливу гіперурикемії на перебіг ОА, виділяли ще 2 підгрупи пацієнтів в ході лікування діацереїном. Перебіг захворювання у пацієнтів, що мали підвищений рівень сечової кислоти супроводжувався більш вираженою інтенсивністю болю, скутістю суглобів та обмеженістю функціональної активності ($p < 0,05$). До того ж, динаміка лікування була гірша у пацієнтів з гіперурикемією, порівняно з хворими на ОА, що мали нормальний рівень сечової кислоти. Так, наприклад, за показниками опитувальника ВАШ, у пацієнтів з нормальним рівнем сечової кислоти інтенсивність болю у спокої зменшилась на 52%, при ходьбі – на 46%, а у пацієнтів з гіперурикемією – на 41% та 42% відповідно ($p < 0,05$). Сумарний індекс WOMAC у пацієнтів з нормальним рівнем сечової кислоти зменшився на 57%, а з гіперурикемією – на 35% ($p < 0,05$). Аналогічна картина спостерігається і в динаміці імунологічних (IL-1, NO, IGF-1) та неспецифічних показників запалення (СРБ).

В залежності від МЩКТ, під час лікування діацереїном пацієнтів було розподілено на 3 підгрупи. Було виявлено, що у пацієнтів з нормальною МЩКТ динаміка лікування була кращою порівняно з пацієнтами, що мали остеопенію та остеопороз. Так, наприклад сумарний індекс WOMAC у пацієнтів з нормальною МЩКТ зменшився на 56%, з остеопенією – на 50% і з остеопорозом – на 33% ($p < 0,05$). Індекс Лекена у пацієнтів з нормальною МЩКТ зменшився на 60%, остеопенією – на 44%, а остеопорозом – на 38% ($p < 0,05$). У пацієнтів з нормальною МЩКТ у спокої показник опитувальника ВАШ зменшився на 64%, при ходьбі – на 58%, з остеопенією – на 45% та 49%, а з остеопорозом – на 44% і 41% відповідно ($p < 0,05$). Виявлено що у пацієнтів з нормальною МЩКТ та остеопенією значуще зменшується біль в нижній частині спини, порівняно з пацієнтами з остеопорозом, показники яких змінювалися не значимо. Застосування діацереїну у хворих на ОА призвело до зміни в сторону нормалізації імунологічних показників та неспецифічних показників запалення, більш виражено у хворих з нормальною МЩКТ і остеопенією в той час як у хворих з остеопорозом, імунологічні показники

майже не змінювалися. Дослідивши динаміку показників МЩКТ серед трьох підгруп, було виявлено підвищення показників у хворих з нормальною МЩКТ ($p = 0,007$) та остеопенією ($p = 0,001$), в той час як у пацієнтів з остеопорозом, показники не змінювалися ($p = 0,362$).

Пацієнтів, що приймали діацереїн, також було розподілено на 2 підгрупи в залежності від наявності клінічних та рентгенологічних проявів ураження хребта. В ході дослідження виявилось, що у хворих, що страждали на остеоартроз колінних суглобів та хребта, перебіг захворювання та динаміка лікування діацереїном була гіршою порівняно з особами без ураження хребта. Сумарний індекс WOMAC у хворих з ураженням хребта зменшився на 48%, а без його ураження – на 57% ($p < 0,05$). Інтенсивність болю, за даними опитувальника ВАШ, у спокої зменшилась на 41% у пацієнтів, що мали ураження хребта та на 64% – без його ураження, при ходьбі на 49% та 70% відповідно ($p < 0,05$). Також у пацієнтів на ОА без ураження хребта діацереїн показав вищу ефективність лікування запального процесу: інтенсивніше зниження рівня СРБ та імунологічних показників (IL-1, NO).

В ході дослідження ефективності глюкозаміну сульфату в лікуванні остеоартрозу було виявлено виражений терапевтичний ефект: зниження болю за шкалою ВАШ на 40% у спокої та 36% при ходьбі, а також альгофункціональними індексами WOMAC на 37% і Лекена на 25% ($p < 0,05$). Глюкозамін сульфат проявив високу ефективність при болю в нижній частині спини: зменшилась інтенсивність болю на 46%, покращилась якість життя пацієнтів на 43%, психоемоційний стан на 38% та життєдіяльність пацієнтів на 67% ($p < 0,05$), за даними показників ВАШ, Освестрі, Мак-Гілла та Ролланда-Морріса. В процесі лікування глюкозамін сульфатом виявлено виражений протизапальний ефект (за показниками СРБ, IL-1, NO), а також анаболічний ефект (за рівнем IGF-1). Відсутність динаміки показників рівня білірубіну, АЛТ, АСТ, креатиніну, глюкози, сечової кислоти, що свідчить про безпеку застосування препарату у пацієнтів із супутньою патологією. Також не було виявлено динаміки показників МЩКТ, а отже препарат не має впливу на мінеральний обмін кісток.

Пацієнтів, що приймали фітопрепарат стандартизований екстракт кореня імбиру, було включено до 3-ї групи. На основі отриманих результатів дослідження у пацієнтів з остеоартрозом, що лікувалися екстрактом кореня імбиру було встановлено зменшення інтенсивності болю на 40%, скутості на 41% та підвищення функціональної активності на 25%, за даними опитувальника WOMAC ($p < 0,05$). Також було виявлено зменшення індексу Лекена на 31% та показників опитувальника ВАШ на 27% у спокої та 25% при ходьбі ($p < 0,05$). Оцінивши показники опитувальників ВАШ, Освестрі, Мак-Гілла та Ролланда-Морріса було показано виражений ефект в лікуванні болю в нижній частині спини: зменшення інтенсивності болю на 44%, покращення якості життя на 18%, психоемоційного стану на 44% та життєдіяльності пацієнтів на 33% ($p < 0,05$). Проведена терапія показала виражений протизапальний ефект – зниження показників СРБ та ШОЕ, а також прозапальних цитокінів IL-1 та NO. Було виявлено також, плейотропний ефект екстракту кореня імбиру відносно ліпідного обміну, зниження холестерину в крові, що в свою чергу має позитивний вплив у пацієнтів з супутньою ішемічною хворобою серця. Даний ефект скоріш за все обумовлений збільшенням панкреатичної ліпази та амілази, гальмуванням ліпідного гідролізу в кишковому тракті, зменшенням ліпідної пероксидази, посиленням перистальтики кишечника, підвищенням перетворення холестерину в жовчні кислоти, а підвищення активності печінкової холестерин-7-гідроксилази, ферменту, що обмежує швидкість в біосинтезі жовчних кислот, тим самим стимулює перетворення холестерину в жовчні кислоти, внаслідок чого з організму виводиться холестерин [42, 95, 97, 132, 173]. В ході дослідження не було динаміки таких лабораторних показників, як білірубін, АЛТ, АСТ, креатиніну, сечової кислоти та глюкози, що свідчить про безпечність застосування препарату у пацієнтів із супутньою патологією. Не змінювався і рівень МЩКТ, а отже препарат не має впливу на мінеральний обмін кісток. Більшість пацієнтів під час лікування екстрактом кореня імбиру, відмічали зниження апетиту, нормалізацію стулу (у пацієнтів з хронічними закрепками), зменшення втоми та маси тіла. Ефект зниження маси тіла пацієнтів в ході лікування екстрактом кореня імбиру, може бути пояснений тим, що складові екстракту кореня

імбиру здатні пригнічувати адипогенез преадипоцитів та їх диференціювання, а також ліпідне накопичення у зрілих адипоцитах [177].

Оцінивши ефективність трьох препаратів (діацереїну, глюкозамін сульфату, екстракту кореня імбиру) було виявлено, що в лікуванні гонартрозу найбільш ефективними був діацереїн, в тому числі у пацієнтів з ожирінням. Так, сумарний індекс WOMAC знизився на 49%, в той час як при лікуванні глюкозамін сульфатом – на 37%, а екстрактом кореня імбиру – на 31%. Аналогічна картина спостерігається і в динаміці показників ВАШ та Лекена. Проте в лікуванні болю в нижній частині спини ефективність діацереїну була незначною, порівняно з екстрактом кореня імбиру, а особливо глюкозамін сульфату. При лікуванні глюкозамін сульфатом інтенсивність болю в нижній частині спини, за даними показника ВАШ, зменшилась на 46%, екстрактом кореня імбиру – на 44%, а діацереїном – лише на 25%.

ВИСНОВКИ

В дисертаційній роботі висвітлено теоретичне узагальнення і нове вирішення наукового завдання з ефективності впливу симптоматичних повільної дії протизапальних препаратів на перебіг остеоартрозу колінних суглобів та хребта з ожирінням та гіперурикемією, а також зі зниженою мінеральною щільністю кісткової тканини та розроблено диференційований підхід до лікування даного захворювання.

1. Доведено, що пацієнти на остеоартроз з ожирінням та гіперурикемією мали більш тяжкий перебіг ОА, а саме на 29% інтенсивніший біль, на 46% скутість та на 47% обмеження функціональної активності за даними опитувальників ВАШ, WOMAC та Лекена ($p < 0,05$). Був виявлений середній кореляційний зв'язок показників ІМТ та рентгенологічної стадії ($r = 0,567$, $p < 0,0001$). Продемонстровано негативний вплив ожиріння та гіперурикемії на запальний процес (більш високий рівень СРБ, ШОЕ, ІЛ-1, NO) ($p < 0,05$). Динаміка лікування погіршувалася у пацієнтів з ожирінням та гіперурикемією, порівняно з хворими на ОА, що мали нормальний рівень сечової кислоти.

2. Виявлено, що знижена МЩКТ значно погіршує перебіг ОА: більш тяжке ураження колінних суглобів за рентгенологічними ознаками, на 36% інтенсивніший біль в колінних суглобах та спині у спокої та при ходьбі, на 33% скутість та на 46% знижена функціональна активність, а також значно гірший психоемоційний стан (на 28%), якість життя (на 40%) та життєдіяльність (на 45%) за даними опитувальників ВАШ, WOMAC, Лекена, Освестрі, Ролланда-Морріса і Мак-Гілла ($p < 0,05$). У пацієнтів зі зниженою МЩКТ активніше виражений запальний процес (за даними показників ШОЕ, СРБ, ІЛ-1, NO, IGF-1) ніж у пацієнтів з нормальною МЩКТ ($p < 0,05$). У пацієнтів зі зниженою МЩКТ погіршується динаміка лікування остеоартрозу, за даними опитувальників (ВАШ, WOMAC, Лекена, Освестрі, Ролланда-Морріса і Мак-Гілла), імунологічних та неспецифічних показників запалення (ШОЕ, СРБ, ІЛ-1, IGF-1, NO). Виявлено, що у пацієнтів з остеоартрозом колінних суглобів та хребта значно гірші показники МЩКТ в порівнянні з особами, що мали лише гонартроз без ураження хребта ($p < 0,05$). Показано, що пацієнти з

остеоартрозом колінних суглобів та хребта порівняно з особами без ураження хребта, мали більш тяжкий перебіг захворювання: на 47% інтенсивніший біль, на 36% скутість та на 46% знижену функціональну активність, за даними опитувальників ВАШ, WOMAC та Лекена ($p < 0,05$), активніший запальний процес (за даними показників ШОЕ, СРБ, IL-1 та NO). Застосування діацереїну у хворих на ОА призвело до збільшення МЦКТ у хворих з остеопенією ($p = 0,001$), в той час як у хворих з остеопорозом майже не змінювалася.

3. Діацереїн показав достовірну клінічну ефективність в лікуванні остеоартрозу колінних суглобів, в тому числі пацієнтів з супутнім ожирінням, що проявилась в зниженні больових відчуттів, скутості та обмеження функціональної активності, за даними показників опитувальників ($p < 0,05$), а також виражений протизапальний ефект (зниження NO, IL-1, СРБ, ШОЕ та підвищення IGF-1) ($p < 0,05$). Крім того, в ході лікування діацереїном, було виявлено зниження рівня сечової кислоти ($p = 0,001$) та глюкози ($p = 0,001$), а також підвищення МЦКТ ($p = 0,001$).

4. Глюкозамін сульфат показав ефективність в лікуванні остеоартрозу хребта: було виявлено виражений терапевтичний ефект за даними опитувальників ($p < 0,05$), зменшилась інтенсивність болю, покращилась якість життя пацієнтів, психоемоційний стан та життєдіяльність пацієнтів ($p < 0,05$). В процесі лікування глюкозамін сульфатом виявлено виражений протизапальний ефект (за показниками СРБ, IL-1, NO), а також анаболічний ефект (за рівнем IGF-1) ($p < 0,05$).

5. Екстракт кореня імбиру проявив ефективність в лікуванні остеоартрозу колінних суглобів та хребта: зменшення інтенсивності болю, скутості, підвищення функціональної активності, покращення якості життя та психоемоційного стану пацієнтів ($p < 0,05$), протизапальний ефект – зниження показників СРБ та ШОЕ, прозапальних цитокінів IL-1 та NO ($p < 0,05$), а також плеїотропний ефект – статистично значиме зниження холестерину в крові ($p = 0,001$) та зниження ваги пацієнтів ($p = 0,001$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Рекомендовано визначення мінеральної щільності кісткової тканини та рівня сечової кислоти сироватки крові з метою диференційованого вибору лікування у 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 глюкозамін 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 може впливати на вагу пацієнтів та рівень холестерину в крові.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Барскова В.Г., Елисеев М.С., Чикаленкова Н.А. Основные факторы полового диморфизма подагры (эстрогены и диуретики по сравнению с алкоголем и генетикой). Терапевтический архив., 2011. Т. 83. № 5. С. 57–61.
2. Бенца Т. М. Ожирение: современные подходы к рациональной терапии. Ліки України, 2019, №3 (229). С 6-11.
3. Благосклонная Я.В., Красильникова Е.И., Бабенко А.Ю. Ожирение и его потенциальная роль в развитии метаболического синдрома. Новые Санкт – Петербургские врачебные ведомости, 1998. Т. 4. №. 6. С. 43–48.
4. Борткевич О.П., Поскрипко Ю.А., Тимошенко О.Ю. Зинаксин с позиции доказательной медицины. Український ревматологічний журнал, 2007. №4(30). С. 1–4.
5. Головач И.Ю., Егудина Е. Д. Остеоартрит и подагра: доказательства взаимосвязи и возможные терапевтические вмешательства. Травма, 2019. Т. 20, № 3. С. 5-16.
6. Головач І.Ю. Остеоартроз і адипокіни: патогенетичні зв'язки, вплив на суглобовий хрящ та новітні терапевтичні цілі. Мистецтво лікування. 2011. № 8(84). С. 34-38.
7. Гончаров Н.П., Корякин М.В., Кацья Г.В. и др. Содержание лептина у мужчин с андрогенной недостаточностью и ожирением. Проблемы эндокринологии, 2000. Т. 46, №4. С. 6–9.
8. Дедух Н.В., Яковенчук Н.Н. Остеоартроз и остеопороз: сходство и различие. Журнал «Боль. Суставы. Позвоночник». 2013. № 1(09). 90.
9. Доценко Э. А., Юпатов Г. И., Чиркин А. А. Холестерин и липопротеины низкой плотности как эндогенные иммуномодуляторы. Иммунопатология, аллергология, инфектология., 2001. №. 3. С. 6–15.
10. Елисеев М.С., Барскова В.Г., Якунина И.Я., Насонова В.А. Диагноз подагра – противопоказание для назначения диуретиков. Фарматека. 2003. № 5. С. 67–70.

11. Елисеев М.С., Елисеева М.Е. Современные аспекты патогенеза и коррекции гиперурикемии, а также ассоциированных с ней состояний. Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 8. С. 32–40.
12. Елисеев М.С., Чикаленкова Н.А., Денисов И.С., Барскова В.Г. Факторы риска подагры: половые различия. Научно-практическая ревматология. 2011. Т. 49. № 6. С. 28–31.
13. Елисеева М.Е., Елисеев М.С., Цурко В.В. Факторы риска подагры в пожилом и старческом возрасте (предварительные данные). Доктор.Ру. 2011. № 7 (66). С. 42–44.
14. Зайцева ЕМ, Алексеева ЛИ, Насонов ЕЛ. Патогенез остеоартроза и обоснование применения стронция ранелата. Научно-практическая ревматология. 2013. № 51(6). С. 696–702.
15. Казимирко В.К., Коваленко В.Н., Мальцев В.И. Первичный (возрастзависимый, инволюционный) остеоартроз. К.: Морион. 2006. 176 с.
16. Каратеев А.Е. Достоинства и недостатки диацереина. Современная ревматология. 2014. № 4 (14). С.90-95
17. Коваленко В.Н. «2015 год в украинской кардиологии и ревматологии» Здоров'я України. 2016. №1 (44). С.5-7
18. Кратнов А. Е., Курылева К. В., Кратнов А. А. Связь первичного остеоартроза и метаболического синдрома по данным артроскопического и цитохимического исследований. Клиническая медицина. 2006. Т. 84. №. 6. С. 42–46.
19. Крилова А. С. Вивчення ефективності комбінації хондроїтин сульфата-4,6 та цитратного комплексу у пацієнтів з остеоартрозом та гіперурикемією. Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. 2015. Вип. 24(2). С. 153-160.
20. Лиля А.М. Остеоартроз: Проблема выбора нестероидных противовоспалительных препаратов. РМЖ., 2010. Т. 13. №. 24. С. 1597–1600.
21. Насонов Е. Л. Остеопороз и остеоартроз: взаимоисключающие или взаимодополняющие болезни? Consilium medicum. 2000. № 2(6). С. 248-250.

22. Насонова В. А., Елисеев М.С., Барскова В.Г. Влияние возраста на частоту и выраженность признаков метаболического синдрома у больных подагрой. Современная ревматология. 2007. Т. 1. № 1. С. 31–36.
23. Національний підручник з ревматології. В.М. Коваленко, Н.М. Шуба. К.: Моріон, 2013. 672 с.
24. Остеоартроз: Практическое руководство. В.М. Коваленко, О.П. Борткевич – К.: Моріон, 2003. – 588 с.
25. Остеоартроз: Практична настанова. 3-тє видання, доповнене, зі змінами./ В.М. Коваленко, О.П. Борткевич – К.: Моріон, 2010. – 605 с.
26. Поворознюк В. В. Заболевания костно-мышечной системы и возраст. Проблемы остеології. 2009. Т. 12, № 4. С. 6-15.
27. Поворознюк В. В., Дубецька Г. С. Особливості гіперурикемії в чоловіків та жінок старших вікових груп. Проблемы остеології. 2012. Т. 15, № 2. С. 30-33.
28. Регіональні особливості рівня здоров'я народу України: Аналіт.-статист. посібник. Під ред. В.М. Коваленко, В.М. Корнацького. Київ, 2011. 165с.
29. Соловьева И.В., Стребкова Е.А., Алексеева Л.И., Мкртумян А.М. Влияние снижения массы тела на клинические проявления остеоартроза коленных суставов. Остеопороз и остеопатии. 2017. Т. 20. №4. С.11-18. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo6790>
30. Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В. и др. Гиперурикемия и ее корреляты в российской популяции (результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014. № 10 (2). С. 153–159.
31. Шишкова В. Н., Ожирение и остеопороз. Остеопороз и остеопатии. 2011. 14(1). С. 21-26. <https://doi.org/10.14341/osteo2011121-26>
32. 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. N 3. С. 78-84.

33. 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.
34. Шуба Н. М., Тарасенко Т. Н. Особенности терапии гонартроза у пациентов со сниженной минеральной плотностью костной ткани. Ортопедия, травматология и протезирование. 2014. № 2. С. 51-57
35. Шуба Н.М. Біль в нижній частині спини важлива проблема для лікаря загальної практики; «Сімейна медицина». 2007. № 1, С. 11-16
36. Шуба Н.М., Воронова Т. Д., Дубкова А. Г., Крылова А. С. Выбор антигипертензивной терапии у больных с артериальной гипертензией и сопутствующими остеоартрозом и гиперурикемией. Ліки України. 2014. № 1 (177). С. 64-68.
37. Шуба Н.М., Воронова Т.Д., Тарасенко Т.М., Крылова А.С. Нові аспекти патогенезу остеоартрозу та шляхи корекції. Український ревматологічний журнал. 2012. № 1 (47). С. 51–58.
38. Якименко Е. А., Закатова Л. В., Кравчук О. Е. Изучение эффективности и безопасности применения Зинаксина в комплексной терапии больных остеоартрозом. Український терапевтичний журнал 2005. №1. С. 64-67.
39. Abramson S.B., Amin A. Blocking the effects of IL-1 in rheumatoid arthritis protects bone and cartilage. Rheumatology (Oxford), 2002. Vol.41. P. 972-980.
40. Abramson S.B., Attur M., Amin A.R. et al. Nitric oxide and inflammatory mediators in the perpetuation of osteoarthritis. Curr. Rheumatol. Rep., 2001. Vol.3. P. 535-541.
41. Al-Arfaj A.S. Hyperuricemia in Saudi Arabia. Rheumatol. Int., 2001. Vol. 20. № 2. P. 61–64.
42. Alizadeh-Navaei R, et al. Investigation of the effect of ginger on the lipid levels. A double blind controlled clinical trial. Saudi Med J., 2008. Vol.29 (9). 1280-1284.
43. Altinel L., Saritas Z.K., Kose K.C. et al. Treatment with unsaponifiable extracts of avocado and soybean increases TGF-beta1 and TGF-beta2 levels in canine joint fluid. Tohoku J. Exp. Med, 2007. Vol. 211(2). P. 181–186.

44. Altman R. et al. Effect of a Ginger extract on knee pain in patients with osteoarthritis. *Arthritis Rheum.*, 2001. Vol.44 N11. P.2531–2538
45. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Comprehensive Clinical Practice Guidelines for Medical Care of Patients with Obesity, 2016. URL: <https://www.aace.com/files/final-appendix.pdf>
46. Anderson D.M., Maraskovsky E., Billingsley W.L., et al. A homologue of the TNF receptor and its ligand enhance T-cell growth and dendritic-cell function. *Nature.*, 1997. Vol.390(6656). P. 175–179.
47. Antón F.M., García Puig J., Ramos T. et al. Sex differences in uric acid metabolism in adults: evidence for a lack of influence of estradiol-17 beta (E2) on the renal handling of urate. *Metabolism.*, 1986. Vol. 35.4. P. 343–348.
48. Atar A.I., Yılmaz O.C., Akın K. et al. Serum uric acid level is an independent risk factor for presence of calcium in coronary arteries: an observational case-controlled study. *Anadolu Kardiyol. Derg.*, 2013. Vol. 13. № 2. P. 139–145.
49. Aylelotte M.D., Schumacher BL, Kuettner KE. Heterogeneity of articular chondrocytes. In: Kuettner KE, Schleyerbach R, Peyron JG, editors. *Articular Cartilage and Osteoarthritis*. New York: Raven Press., 1992. P. 237–249.
50. Bader D. L., Salter D. M., Chowdhury T. T. Biomechanical Influence of Cartilage Homeostasis in Health and Disease. *Arthritis.*, 2011; 2011: 979032. doi: 10.1155/2011/979032
51. Bae S.C., Lee H.S., Yun H.R., Kim T.H., Yoo D.H., Kim S.Y. Cross-cultural adaptation and validation of Korean Western Ontario and McMaster universities (WOMAC) and Lequesne Osteoarthritis Indices for Clinical Research. *OSTEO CART.*, 2001. Vol. 9(8). P. 746-750.
52. Bailey AJ, Mansell JP, Sims TJ, Banse X. Biochemical and mechanical properties of subchondral bone in osteoarthritis. *Biorheology.*, 2004. Vol. 41(3–4). P. 349–358.
53. Baldwin W., McRae S., Marek G. et al. Hyperuricemia as a mediator of the proinflammatory endocrine imbalance in the adipose tissue in a murine model of the metabolic syndrome. *Diabetes.*, 2011. Vol. 60. № 4. P. 1258–1269.

54. Bardin T., Richette P. Definition of hyperuricemia and gouty conditions. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2014. Vol. 26. № 2. P. 186–191
55. Bellamy N., Wilson C., Hendrikz J., Whitehouse S.L., Patel B., Dennison S., Davis T. Osteoarthritis Index delivered by mobile phone (m-WOMAC) is valid, reliable, and responsive. *Clin Epidemiol.*, 2011. Vol. 64(2). P.182-190.
56. Bellomo G., Venanzi S., Verdura C. et al. Association of uric acid with change in kidney function in healthy normotensive individuals. *Am. J. Kidney Dis.*, 2010. Vol. 56. № 2. P. 264–272.
57. Benito M.J., Veale D.J., FitzGerald O., W.B. van den Berg, Bresnihan B. Synovial tissue inflammation in early and late osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.*, 2005. Vol. 64(9). P. 1263-1267.
58. Bijlsma J.W. Textbook on Rheumatic Diseases Eular. *BMJ*, 2013. 1302 p.
59. Bijlsma JW, Berenbaum F, Lafeber FP. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet.*, 2011. Vol. 377(9783). P. 2115–2126.
60. Bjordal JM, Klovning A, Ljunggren AE, Slordal L. Short-term efficacy of pharmacotherapeutic interventions in osteoarthritic knee pain: a metaanalysis of randomised placebo-controlled trials. *Eur J Pain.*, 2007. Vol. 11. P. 125–138.
61. Bouic P.J. The role of phytosterols and phytosterolins in immune modulation: a review of the past 10 years. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2001. Vol. 4(6). P. 471-475.
62. Boumediene K., Felisaz N., Bogdanowicz P. et al. AVOCADO/-SOYA unsaponifiables enhance the expression of transforming growth factor β 1 and β 2 in cultured articular chondrocytes. *Arthritis Rheum.*, 1999. Vol. 42(1). P. 148–156.
63. Bruyere O, Honvoa G, Veronesec 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. P. 1-14.
64. Bruyere O., Cooper C., Pelletier J.P. et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin. Arthritis Rheum.*, 2014. Vol. 44. P. 253–263.

65. Buckwalter J.A., Roughley P.J., Rosenberg L.C. Age-related changes in cartilage proteoglycans: quantitative electron microscopic studies. *Microsc Res Tech.*, 1994. Vol. 28(5). P. 398–408.
66. Caspi D., Lubart E., Graff E. et al. The effect of mini-dose aspirin on renal function and uric acid handling in elderly patients. *Arthritis Rheum.*, 2000. Vol. 43. № 1. P. 103–108.
67. Chan T.F., Couchourel D., Abed E., et al. Elevated Dickkopf-2 levels contribute to the abnormal phenotype of human osteoarthritic osteoblasts. *J Bone Mineral Res.*, 2011. Vol. 26(7). P. 1399–1410.
68. Chhana A., Lee G., Dalbeth N. Factors influencing the crystallization of monosodium urate: a systematic literature review. *BMC Musculoskelet. Disord*, 2015. Vol. 16. ID 296.
69. Chiusaroli R., Piepoli T., Zanelli T. et al. Experimental pharmacology of glucosamine sulfate. *Int. J. Rheumatol.*, 2011. Vol. 2011. Article ID 939265. doi:10.1155/2011/939265
70. Christensen R., Bartels E.M., Astrup A. et al. Symptomatic efficacy of avocado- soybean unsaponifiables (ASU) in osteoarthritis (OA) patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoarth. Cartilage*, 2008. Vol. 16(4). P. 399–408.
71. Chubinskaya S, Kuettner KE, Cole AA. Expression of matrix metalloproteinases in normal and damaged articular cartilage from human knee and ankle joints. *Lab Invest.*, 1999. Vol. 79(12). P. 1669–1677.
72. Cicero A.F., Rosticci M., Fogacci F. et al. High serum uric acid is associated to poorly controlled blood pressure and higher arterial stiffness in hypertensive subjects *Eur. J. Intern. Med.*, 2017. Vol. 37. P. 38–42.
73. Cicero A.F.G., Fogacci F., Giovannini M. et al. Serum uric acid predicts incident metabolic syndrome in the elderly in an analysis of the Brisighella Heart Study. *Sci. Rep.*, 2018. Vol. 8. № 1. ID 11529
74. Conen D., Wietlisbach V., Bovet P. et al. Prevalence of hyperuricemia and relation of serum uric acid with cardiovascular risk factors in a developing country. *BMC Public Health.*, 2004. Vol. 4. ID 9.

75. Corry D.B., Eslami P., Yamamoto K. et al. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin-angiotensin system. *J. Hypertens*, 2008. Vol. 26. № 2. P. 269–275.
76. Cronstein B.N., Terkeltaub R. The inflammatory process of gout and its treatment. *Arthritis Res Ther.*, 2006. Vol. 8(1). P. 3.
77. Dalbeth N., Aati O., Kalluru R. et al. Relationship between structural joint damage and urate deposition in gout: a plain radiography and dual-energy CT study. *Ann. Rheum. Dis.*, 2015. Vol. 74. P. 1030-1036.
78. Dalbeth N., House M.E., Aati O. et al. Urate crystal deposition in asymptomatic hyperuricaemia and symptomatic gout: a dual energy CT study. *Ann. Rheum. Dis.*, 2015. Vol. 74. 5. P. 908–911.
79. Darmawan J., Valkenburg H.A., Muirden K.D., Wigley R.D. The epidemiology of gout and hyperuricemia in a rural population of Java. *J. Rheumatol.*, 1992. Vol. 19. № 10. P. 1595–1599.
80. De Oliveira E.P., Burini R.C. High plasma uric acid concentration: causes and consequences. *Diabetol. Metab. Syndr.*, 2012. Vol. 4. ID 12.
81. Denoble A.E., Huffman K.M., Stabler T.V. Uric acid is a danger signal of increasing risk for osteoarthritis through inflammasome activation. *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, 2011. Vol. 108. P. 2088–2093
82. Eastmond C.J., Garton M., Robins S., Riddoch S. The effects of alcoholic beverages on urate metabolism in gout sufferers. *Br. J. Rheum.* 1995. Vol. 34. № 8. P. 756–759.
83. Felisaz N., Boumediene K., Ghayor C. et al. Stimulating effect of Diacerein on TGF- β 1 and β 2 expression in articular chondrocytes cultured with and without IL-1. *Osteo Cart.*, 1999. Vol. 7. P. 255–264.
84. Fermor B., Christensen S.E., Youn I. et al. Oxygen, nitric oxide and articular cartilage. *Eur. Cell. Mater*, 2007. Vol.13. P. 56-65.
85. Fernandes J.C., Martel-Pelletier J., Lascau-Coman V. et al. Collagenase-1 and collagenase-3 synthesis in normal and early experimental osteoarthritic canine cartilage: an immunohistochemical study. *J. Rheumatol.*, 1998. Vol. 25(8). P. 1585–1594.

86. Finnson K.W., Parker W.L., Chi Y., Hoemann C.D., Goldring M.B., Antoniou J., et al. Endoglin differentially regulates TGF β induced Smad2/3 and Smad1/5 signalling and its expression correlates with extracellular matrix production and cellular differentiation state in human chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage*, 2010. Vol. 18(11). P. 1518-1527.
87. Fragkiadaki P., Nikitovic D., Kalliantasi K. et al. Telomere length and telomerase activity in osteoporosis and osteoarthritis (Review). *Exp Ther Med.*, 2020 Mar. Vol. 19(3). P. 1626–1632. doi: 10.3892/etm.2019.8370
88. Ge Z., Hu Y., Heng B.C., Yang Z., Ouyang H., Lee E.H. et al. Osteoarthritis and therapy. *Arthritis Rheum.*, 2006. Vol. 55(3). P. 493-500.
89. Goldring M.B., Goldring S.R. Osteoarthritis. *J Cell Physiol.*, 2007. Vol. 213 (3). P. 626-634.
90. Goldring M.B., Otero M., Tsuchimochi K., Ijiri K., Li Y. Defining the roles of inflammatory and anabolic cytokines in cartilage metabolism. *Ann Rheum Dis.*, 2008. Vol. 67 Suppl 3. P. 75-82.
91. Gomez R., Lago F., Gomez-Reino J. et al. Adipokines in the skeleton: influence on cartilage function and joint degenerative diseases // *J. Mol. Endocrin.* – 2009. – Vol. 43. – P. 11–18.
92. Gosset M., Berenbaum F., Salvat C. et al. Crucial role of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in matrix degradation and prostaglandin E2 synthesis in chondrocytes: Possible influence on osteoarthritis. *Arthritis Rheum.*, 2008. Vol. 58 (5). P. 1399–1409.
93. Grayson P.C., Kim S.Y., la Valley M., Choi H.K. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res.*, 2011. Vol. 63. № 1. P. 102–110.
94. Griffith D.L., Keck P.C., Sampath T.K. et al. Three-dimensional structure of recombinant human osteogenic protein 1: structural paradigm for the transforming growth factor beta superfamily. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996. Vol. 93(2). P. 878–883.
95. Han L.K., Gong X.J., Kawano S., Saito M., Kimura Y., Okuda H. Antiobesity actions of *Zingiber officinale* Roscoe. *Yakugaku Zasshi*, 2005. Vol. 125. P 213-217.

96. Harmey D., Hessle L., Narisawa S., et al. Concerted regulation of inorganic pyrophosphate and osteopontin by *akp2*, *enpp1*, and *ank*: an integrated model of the pathogenesis of mineralization disorders. *Am J Pathol.*, 2004. Vol. 164(4). P. 1199–1209.
97. Hashimoto K., Satoh K., Murata P., Makino B., Sakakibara I., Kase Y., et al. Component of *Zingiber officinale* that improves the enhancement of small intestinal transport. *Planta Med*, 2002. Vol. 68. P. 936-969.
98. Hawker G. A., Mian S., Kendzerska T., French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care Res.*, 2011. Vol. 63. P. 240– 252.
99. He W., Pelletier J., Martel-Pelletier J., et al. Synthesis of interleukin-1beta, tumour necrosis factor- α and interstitial collagenase (MMP-1) is eicosanoid dependent in human OA synovial membrane explants: interactions with anti-inflammatory cytokines. *J Rheumatol.*, 2002. Vol. 29(13). P. 546–53.
100. Henrotin Y. Review: Advances in the Treatment of Osteoarthritis and the Role of Chondroitin Sulphate. /Y. Henrotin // *European Musculoskeletal Review*. – 2010. – Vol. 5(2). –P.11-17.
101. Herrero-Beaumont G., Ivorra J.A., DelCarmen Trabado M.C., Blanco F.J, Benito P., Martín-Mola E. et al. Glucosamine sulfate in the treatment of knee osteoarthritis symptoms: a randomised, double-blind, placebo-controlled study using acetaminophen as a side comparator. *Arthritis Rheum.*, 2007. Vol. 56. P. 555–567.
102. Hofbauer L.C., Khosla S., Dunstan C.R. et al. The roles of osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand in the paracrine regulation of bone resorption. *J Bone Miner Res.*, 2000. Vol. 15(1). P. 2–12.
103. Howard R.G., Samuels J., Gyftopoulos S. et al. Presence of gout is associated with increased prevalence and severity of knee osteoarthritis among older men: results of a pilot study. *J. Clin. Rheumatol.*, 2015. Vol. 21. P. 63-71.

104. Hsu C.Y., Iribarren C., McCulloch C.E. et al. Risk factors for end-stage renal disease: 25-year follow-up. *Arch. Intern. Med.*, 2009. Vol. 169. № 4. P. 342–350.
105. Huang C.L., Chen K.T. An epidemiological survey of hyperuricemia among the Atayals of Nanau Township, Iian county. *Epidemiology Bulletin*, 1996. Vol. 12. № 5. P. 71–81.
106. Huang W.M., Hsu P.F., Cheng H.M. et al. Determinants and prognostic impact of hyperuricemia in hospitalization for acute heart failure. *Circ. J.*, 2016. Vol. 80. № 2. P. 404–410.
107. Huskisson E.C., Bassett M.H., White P.C. Measurement of pain. *Lancet.*, 1974. Vol. 2. P. 1127–1131.
108. Hutchison M.R. Insulin like growth factor I and fibroblast growth factor, but not growth hormone, affect growth plate chondrocyte proliferation. *Endocrinology*, 2007. Vol. 148(7). P. 3122-3130
109. Inokuchi T., Moriwaki Y., Tsutsui H. Plasma interleukin (IL)-18 (interferon-gamma-inducing factor) and other inflammatory cytokines in patients with gouty arthritis and monosodium urate monohydrate crystal-induced secretion of IL-18. *Cytokine*, 2006. Vol. 33(1). P. 21-27.
110. Johnson R.J., Bakris G.L., Borghi C. et al. Hyperuricemia, Acute and Chronic Kidney Disease, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Report of a Scientific Workshop Organized by the National Kidney Foundation. *Am. J. Kidney Dis.*, 2018. Vol. 71. № 6. P. 851–865.
111. Kang D.H., Nakagawa T. Uric acid and chronic renal disease: possible implication of hyperuricemia on progression of renal disease. *Semin. Nephrol.*, 2005. Vol. 25. № 1. P. 43–49.
112. Khan A., Shah M.H., Khan S. et al. Serum Uric Acid level in the severity of Congestive Heart Failure (CHF). *Pak. J. Med. Sci.*, 2017. Vol. 33. № 2. P. 330–334.
113. Khera R., Murad M. H., Chandar A. K. Association of Pharmacological Treatments for Obesity With Weight Loss and Adverse Events: A Systematic Review and Meta-analysis., 2016. Vol. 315 (22). P. 2424–2434.

114. Klein F. Unchecked epidemic of obesity. *Gesundheitswesen*. 2014. Vol. 76 (8–9). P. 464–465
115. Klemp P., Stansfield S.A., Castle B., Robertson M.C. Gout is on the increase in New Zealand. *Ann. Rheum. Dis.*, 1997. Vol. 56. № 1. P. 22–26.
116. Kucharz E.J., Kovalenko V., Szántó S., Bruyère O., Cooper C., Reginster J.Y. A review of glucosamine for knee osteoarthritis: Why patented crystalline glucosamine sulfate should be differentiated from other glucosamines to maximize clinical outcomes. *Current Medical Research and Opinion*, 2016.
117. Kumar S., Singh A.R., Takhelmayum R. et al. Prevalence of hyperuricemia in Chitwan District of Nepal. *Journal of College of Medical Sciences-Nepal*, 2010. Vol. 6. №2. P. 18–23.
118. Kuwabara M., Niwa K., Nishi Y. et al. Relationship between serum uric acid levels and hypertension among Japanese individuals not treated for hyperuricemia and hypertension. *Hypertens. Res.*, 2014. Vol. 37. № 8. P. 785–789.
119. Kuwabara M., Niwa K., Nishihara S. et al. Hyperuricemia is an independent competing risk factor for atrial fibrillation. *Int. J. Cardiol.*, 2017. Vol. 231. P. 137–142.
120. Kwan Tat S., Lajeunesse D., Pelletier J.P., Martel-Pelletier J. Targeting subchondral bone for treating osteoarthritis: what is the evidence? *Best Pract Res Clin Rheumatol.*, 2010. Vol. 24(1). P. 51–70.
121. Kwan Tat S., Amiable N., Pelletier J.P. et al. Modulation of OPG, RANK and RANKL BY human chondrocytes and their implitation during osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 2009. Vol. 48(12). P. 1482-1490.
122. Kwan Tat S., Pelletier J.P., Lajeunesse D., Fahmi, H., Lavigne, M. And Martel-Pelletier, J. The differential expression of osteoprotegerin (OPG) and receptor activator of nuclear factor kappaB ligand (RANKL) in human osteoarthritic subchondral bone osteoblasts is an indicator of the metabolic state of these disease cells. *Clin Exp Rheumatol.*, 2008. Vol. 26. P. 295-304.
123. Lajeunesse D., Reboul P. Subchondral bone in osteoarthritis: a biologic link with articular cartilage leading to abnormal remodeling. *Curr Opin Rheumatol.*, 2003. Vol. 15(5). P. 628–633.

124. Lee J.Y., Harvey W.F., Price L.L., Paulus J.K., Dawson-Hughes B., McAlindon T.E. Relationship of bone mineral density to progression of knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum.*, 2013. Vol.65. P. 1541-1546.
125. Lequesne M.G. The algofunctional indices for hip and knee osteoarthritis. *Rheumatol.*, 1997. Vol. 24. P. 779-781.
126. Li B., Aspden R.M. Composition and mechanical properties of cancellous bone from the femoral head of patients with osteoporosis or osteoarthritis. *J Bone Mineral Res.*, 1997. Vol. 12(4). P. 641–51.
127. Li C., Hsieh M.C., Chang S.J. Metabolic syndrome, diabetes, and hyperuricemia. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2013. Vol. 25. № 2. P. 210–216.
128. Li J., Sarosi I., Yan X.Q., et al. RANK is the intrinsic hematopoietic cell surface receptor that controls osteoclastogenesis and regulation of bone mass and calcium metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA.*, 2000. Vol. 97(4). P. 1566–1571.
129. Lin K.C., Lin H.Y., Chou P. The interaction between uric acid level and other risk factors on the development of gout among asymptomatic hyperuricemic men in a prospective study. *J. Rheumatol.*, 2000. Vol. 27. № 6. P. 1501–1505.
130. Lippiello L., Nardo J.V., Harlan R., Chiou T. Metabolic effects of avocado/soy unsaponifiables on articular chondrocytes. *Evid Based Complement Alternat Med.*, 2008. Vol. 5(2). P. 191-197.
131. Liu B., Wang T., Zhao H.N. et al. The prevalence of hyperuricemia in China: a meta-analysis. *BMC Public Health*, 2011. Vol. 11. ID 832.
132. Liu N., Huo G., Zhang L., Zhang X. Abstract [Effect of Zingiber Officinale Rosc on lipid peroxidation in hyperlipidemia rats]. *Wei Sheng Yan Jiu*, 2003. Vol. 32. P. 22-23.
133. Liu R., Han C., Wu D. et al. Prevalence of hyperuricemia and gout in mainland China from 2000 to 2014: a systematic review and meta-analysis. *Biomed. Res. Int.*, 2015. Vol. 2015. ID 762820.
134. Loeser R.F. Molecular mechanisms of cartilage destruction: mechanics, inflammatory mediators, and aging collide. *Arthritis Rheum.*, 2006. Vol. 54 (5). P. 1357–1360.

135. Lotz M. The role of nitric oxide in articular cartilage damage. *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* 1999. Vol. 25. P. 269-282.
136. Louthrenoo W., Nilganuwong S., Aksaranugraha S. et al. The efficacy, safety and carry-overeffect of diacerein in the treatment of painful kneeosteoarthritis: a randomised, double-blind, NSAID controlled study. *Osteoarthritis Cartilage*, 2007. Vol. 15(6). P. 605–614.
137. Malemud C.J., Sun Y., Pearlman E., Ginley N. M., Awadallah A. et al. Monosodium Urate and Tumor Necrosis Factor- α Increase Apoptosis in Human Chondrocyte Cultures. *Rheumatol Curr Res.* 2012. Vol. 2. P. 113.
138. Mandal A.K., Mount D.B. The molecular physiology of uric acid homeostasis. *Annu. Rev. Physiol.*, 2015. Vol. 77. P. 323–345.
139. Mandel N.S., Mandel G.S. Monosodium urate monohydrate, the gout culprit. *J. Am. Chem. Soc.* 1976. Vol. 98. 8. P. 2319–2323.
140. Manolagas S.C.. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev.*, 2000. Vol. 21(2). P. 115–137.
141. Mantovani A., Rigolon R., Civettini A. et al. Hyperuricemia is associated with an increased prevalence of paroxysmal atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes referred for clinically indicated 24-h Holter monitoring. *J. Endocrinol. Invest.*, 2018. Vol. 41. № 2. P. 223–231.
142. Martel-Pelletier J., Boileau C., Pelletier J-P., Roughley P.J. Cartilage in normal and osteoarthritis conditions. *Best Practice Res Clin Rheumatol.* 2008. Vol. 22(2). P. 351–384.
143. Martel-Pelletier J, Pelletier J.-P. Effects of diacerein at the molecular level in the osteoarthritis disease process. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*, 2010. Vol. 2(2). P. 95-104
144. Martel-Pelletier J., Roubille C., Abram F., Hochberg M. C., Dorais M. 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. Vol. 74. P. 547-556.

145. Martin G., Bogdanowicz P., Domagala F. et.al. Rhein inhibits interleukin-1 beta-induced activation of MEK/ERK pathway and DNA binding of NF-kappa B and AP-1 in chondrocytes cultured in hypoxia: a potential mechanism for its disease-modifying effect in osteoarthritis. *Inflammation*, 2003. Vol. 27(4). P. 233–246.
146. Martin J.A., Buckwalter J.A. Human chondrocyte senescence and osteoarthritis. *Biorheology*, 2002. Vol. 39(1–2). P. 145–52.
147. Martín N.E., Nieto V.G. Hypouricemia and tubular transport of uric acid. *Nefrologia*, 2011. Vol. 31. № 1. P. 44–50
148. Martinon F. Gout: new insights into an old disease. F. Martinon, L.H. Glimcher. *J Clin Invest.*, 2006. Vol. 116. P. 2073–2075.
149. Masoud Haghghi, Ali Khalvat, Tayebeh Toliat, Shohreh Jallaei. Comparing the effects of ginger (*zingiber officinale*) extract and ibuprofen on patient with osteoarthritis. *Archives of Iranian Medicine*, 2005. Volume 8, № 4. P. 267 – 271.
150. McCulloch D.R., Wylie J.D., Longpre J.M., Leduc R., Apte S.S. 10mM glucosamine prevents activation of proADAMTS-5 (aggrecanase 2) in transfected cells by interference with post translational modification of furin., *Osteoarthritis Cartilage*. 2010. Vol. 18(3). P. 455-463
151. Mehta T., Nuccio E., McFann K. et al. Association of uric acid with vascular stiffness in the Framingham Heart Study. *Am. J. Hypertens.*, 2015. Vol. 28. № 7. P. 877–883.
152. Mendes A.F., Caramona M.M., A.P. de Carvalho, Lopes Diacerhein M.C. and rhein prevent interleukin-1 beta-induced nuclear factor-kappaB activation by inhibiting the degradation of inhibitor kappaB- alpha. *Pharmacol Toxicol.*, 2002. Vol. 91. P. 22–28.
153. Mok Y., Lee S.J., Kim M.S. et al. Serum uric acid and chronic kidney disease: the Severance cohort study. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2012. Vol. 27. № 5. P. 1831–1835.
154. Moldovan F., Pelletier J.P., Jolicoeur F.C. et.al. Diacerhein and rhein reduce the ICE-induced IL-1 β and IL-18 activation in human osteoarthritic cartilage. *Osteo Cart.*, 2000. Vol. 8. P. 186–196.

155. Mouritzen U. et al. CartiLaps: A novel marker of Cartilage Degradation. The influence of age, gender, menopause, hormone replacement therapy and bone mass index. *Annals. Rheum. Dis.*, 2003. Vol. 62. P. 332–336.
156. Murray C.J., Vos T., Lozano R., Naghavi M., Flaxman A.D., Michaud C., et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 2012. Vol. 380(9859). P. 2197–223.
157. Murray R.K., Granner D.K., Mayes P.A., Rodwell V.W. *Harper's Illustrated Biochemistry. Molecular Physiology*. 2003. 693 p.
158. Nakanishi N., Okamoto M., Yoshida H. et al. Serum uric acid and risk for development of hypertension and impaired fasting glucose or type II diabetes in Japanese male office workers. *Eur. J. Epidemiol.*, 2003. Vol. 18. № 6. P. 523–530.
159. National Clinical Guideline Centre. *Osteoarthritis: The care and management of osteoarthritis in adults. Clinical guideline CG177*; 2014
160. Oprea A., Kress M. Involvement of the proinflammatory cytokines tumor necrosis factor-alpha, IL-1 beta, and IL-6 but not IL-8 in the development of heat hyperalgesia: effects on heat-evoked calcitonin gene-related peptide release from rat skin. *J Neurosci*, 2000. Vol. 20. P. 6289-6293.
161. Ouchi N., Walsh K. A Novel role for adiponectin in the regulation of inflammation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008. Vol. 28. P. 1219–1221.
162. Pacifici R. Role of T cells in ovariectomy induced bone loss-revisited. *J Bone Miner Res.*, 2012. Vol. 27(2). P. 231–9.
163. Park J.J., Roudier M.P., Soman D. et al. Prevalence of birefringent crystals in cardiac and prostatic tissues, an observational study. *BMJ Open*, 2014. Vol. 4. № 7. ID e005308.
164. Patel I.R., Attur M.G., Patel R.N., et al. TNF-alpha convertase enzyme from human arthritis-affected cartilage: isolation of cDNA by differential display, expression of the active enzyme, and regulation of TNF-alpha. *J Immunol.*, 1998. Vol. 160(9). P. 4570–4579.

165. Pavelka K., Bruyère O., Cooper C. et al. Diacerein: Benefits, Risks and Place in the Management of Osteoarthritis. An Opinion-Based Report from the ESCEO. *Drugs & Aging*, February 2016, Vol. 33, Issue 2, P. 75–85.
166. Pavelka K., Gatterova J., Olejarova M., Machacek S., Giacobelli G., Rovati L.C. et al. Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch. Intern. Med.*, 2002. Vol. 162. P. 2113–2123.
167. Pavelka K., Trc T., Karpas K. et al. The efficacy and safety of diacerein in the treatment of painful osteoarthritis of the knee: A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study with primary end points at two months after the end of a three-month treatment period. *Arthritis Rheum.*, 2007. Vol. 56(12). P. 4055–4064.
168. Pelletier J.P., Mineau F., Boileau C. et al. Diacerein reduces the level of cartilage chondrocyte DNA fragmentation and death in experimental dog osteoarthritic cartilage at the same time that it inhibits caspase-3 and inducible nitric oxide synthase. // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2003. – Vol. 21(2). – P. 171–177.
169. Pelletier J.P., Mineau F., Fernandes J.C. et al. Diacerein and Rhein reduce the IL-1ra stimulated inducible nitric oxide synthesis level and activity while stimulating cyclooxygenase-2 synthesis in human osteoarthritic chondrocytes. *J. Rheumatol.*, 1998. Vol. 25. P. 2417–2424
170. Pelletier J.P., Lajeunesse D., Reboul P. et al. Diacerein reduces the excess synthesis of bone remodeling factors by human osteoblast cells from osteoarthritic subchondral bone. *J Rheumatol.*, 2001 Apr. Vol. 28(4). P. 814-824.
171. Perez-Ruiz F., Dalbeth N., Bardin T. A review of uric acid, crystal deposition disease, and gout. *Adv. Ther.* 2015. Vol. 32. № 1. P. 31–41.
172. Permuy M., Guede D., López-Peña M. et al. Effects of diacerein on cartilage and subchondral bone in early stages of osteoarthritis in a rabbit model. *BMC Vet Res.*, 2015; Vol. 11. P. 143.
173. Platel K., Srinivasan K. Influence of dietary spices and their active principles on pancreatic digestive enzymes in albino rats. *Nahrung*, 2000. Vol. 44. P. 42-46.

174. Prasadam I., van Gennip S., Friis T., et al. ERK-1/2 and p38 in the regulation of hypertrophic changes of normal articular cartilage chondrocytes induced by osteoarthritic subchondral osteoblasts. *Arthritis Rheum.*, 2010. Vol. 62(5). P. 1349–1360.
175. Ramakrishna R.R., Platel K., Srinivasan K. In vitro influence of spices and spice-active principles on digestive enzymes of rat pancreas and small intestine. *Nahrung*, 2003. Vol. 47. P. 408-412.
176. Ramos-Zavala M.G., González-Ortiz M., Martínez-Abundis E. et al. Effect of diacerein on insulin secretion and metabolic control in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2011. Vol. 34(7). P. 1591–1594.
177. Rani M.P., Krishna M.S., Padmakumari K.P. et al. Zingiber officinale extract exhibits antidiabetic potential via modulating glucose uptake, protein glycation and inhibiting adipocyte differentiation: An in vitro study. *J. Sci. Food Agric.*, 2012. Vol. 92. P. 1948–1955.
178. Rathmann W., Funkhouser E., Dyer A.R., Roseman J.M. Relations of hyperuricemia with the various components of the insulin resistance syndrome in young black and white adults: the CARDIA study. *Coronary Artery Risk Development in Young Adults. Ann. Epidemiol.*, 1998. Vol. 8. № 4. P. 250–261.
179. Reginster J.Y., Deroisy R., Rovati L.C., Lee R.L., Lejeune E., Bruyere O. et al. Long-term effects of glucosamine sulfate on osteoarthritis progression: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Lancet*, 2001. Vol. 357. P. 251–256.
180. Ren K., Torres R. Role of interleukin-1beta during pain and inflammation. *Brain Res Rev.*, 2009. Vol. 60. P. 57-64.
181. Richette P., Funk-Brentano T., What is new on the osteoarthritis front? *European Musculoskeletal Review*, 2010. № 5(2). P. 8-10.
182. Richette P., Poitou C., Garnero P. et al. Benefits of massive weight loss on symptoms, systemic inflammation and cartilage turnover in obese patients with knee osteoarthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2011. Vol. 1 (70). P. 139–144.
183. Roberts A.B., Sporn M.B. Physiological actions and clinical applications of transforming growth factor beta (TGF beta). *Growth Factors*, 1993. Vol. 8(1). P. 1-9.

184. Roddy E. Are joints affected by gout also affected by osteoarthritis? *Ann. Rheum. Dis.*, 2007. Vol. 66. P. 1374-1377.
185. Roddy E., Doherty M. Gout and osteoarthritis: A pathogenetic link? *Joint Bone Spine*, 2012. Vol. 79. P. 425–427.
186. Rosen E.D., Spiegelman B.M. Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis. *Nature*, 2006. Vol. 444. P. 847–453.
187. Saidak Z, Marie PJ. Strontium signaling: Molecular mechanisms and therapeutic implications in osteoporosis. *Pharmacol Ther.*, 2012. Vol. 136(2). P. 216–26.
188. Sanchez C., Deberg M.A., Bellahcene A., et al. Phenotypic characterization of osteoblasts from the sclerotic zones of osteoarthritic subchondral bone. *Arthritis Rheum.*, 2008. Vol. 58(2). P. 442–455.
189. Sanchez C., Mathy-Hartert M., Deberg M.A. et al. Effects of rehin on human articular chondrocytes in alginate beads. *Biochem Pharmacol.*, 2003. Vol. 65(3). P. 377–388.
190. Sandy J.D., Gamett D., Thompson V., Verscharen C. Chondrocyte mediated catabolism of aggrecan: aggrecanase dependent cleavage induced by interleukin 1 or retinoic acid can be inhibited by glucosamine. *Biochem J.*, 1998. Vol. 335(Pt 1). P. 59-66.
191. Sari I., Akar S., Pakoz B. et al. Hyperuricemia and its related factors in an urban population, Izmir, Turkey. *Rheumatol. Int.*, 2009. Vol. 29. № 8. P. 869–874.
192. Satirapoj B., Supasyndh O., Chaiprasert A. et al. Relationship between serum uric acid levels with chronic kidney disease in a Southeast Asian population. *Nephrology (Carlton)*, 2010. Vol. 15. № 2. P. 253–258.
193. Saxne T., Lindell M., Maynsson B., Petersson I.F., Heinegayrd D. Inflammation is a feature of the disease process in early knee joint osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 2003. Vol. 42(7). P. 903-904.
194. Schöngen R.N., Giannetti B.M., van de Leur E. et al. Effect of diacetylrhein on the phagocytosis of polymorphonuclear leucocytes and its influence on the biosynthesis of hyaluronate in synovial cells. *Arzneim-Forsch/Drug Res.*, 1988. Vol. 38(1). P. 744–748.

195. Shikhman A.R., Kuhn K., Alaaeddine N., Lotz M. N acetylglucosamine prevents IL 1 beta mediated activation of human chondrocytes. *J. Immunol.*, 2001. Vol. 166(8). P. 5155-5160.
196. Soyninen J.V., Paavolainen P.O., Gronblad M.A., Kaapa E.H. Validation study of a Finnish version of the Western Ontario and McMasters University osteoarthritis index. *Hip International*, 2005. Vol. 18(2). P. 108-111.
197. Souich P. Immunomodulatory and anti-inflammatory effects of chondroitin sulphate. *Eur. Musculoske. Rev.*, 2009. Vol. 4(2). P. 8–10.
198. Sturmer T., Brenner H., Koenig W. et al. Severity and extent of osteoarthritis and low grade systemic inflammation as assessed by high sensitivity C reactive protein. *Ann. Rheum. Dis.*, 2004. Vol. 63. P. 200–205.
199. Sun B.H., Wu C.W., Kalunian K.C. New developments in osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am.*, 2007. Vol. 33(1). P. 35-48.
200. Swain S., Sarmanova A., Coupland C. et al. Comorbidities in Osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2019 Jun 17. doi: 10.1002/acr.24008.
201. Takaishi H., Kimura T., Dalal S. et al. Joint diseases and matrix metalloproteinases: a role for MMP-13. *Curr. Pharm. Biotechnol.*, 2008. Vol. 9(1). P. 47–54.
202. Takala J., Anttila S., Gref C.G., Isomaki H. Diuretics and hyperuricemia in the elderly. *Scan. J. Reumatol.*, 1988. Vol. 17. № 3. P. 155–160.
203. Tardif G., Hum D., Pelletier J.P., et al. Differential gene expression and regulation of the bone morphogenetic protein antagonists follistatin and gremlin in normal and osteoarthritic human chondrocytes and synovial fibroblasts. *Arthritis Rheum.*, 2004. Vol. 50(8). P. 2521–2530.
204. Torzilli P.A., Bhargava M., Chen C. T. Mechanical loading of articular cartilage reduces IL-1-induced enzyme expression. *Cartilage*, 2011. Vol. 2(4). P. 364-373.
205. Towheed T., Maxwell L., Anastassiades T.P., Shea B., Houpt J., Robinson V. et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2. 2009. CD002946.

206. Tubach F., Baron G., Falissard B. et al. Using patients' and rheumatologists' opinions to specify a short of the WOMAC function subscale. *Ann. Rheum. Dis.*, 2005. Vol. 64. P. 75-79.
207. Uitterlinden E.J., Koevoet J.L., Verkoelen C.F., Bierma Zeinstra S.M., Jahr H., Weinans H. et al. Glucosamine increases hyaluronic acid production in human osteoarthritic synovium explants. *BMC Musculoskelet Disord.*, 2008. Vol.9. P. 120.
208. Upton A.R., Holding C.A., Dharmapatn A.A., Haynes D.R. The expression of ANKL and OPG in the various grades of osteoarthritic cartilage. *Rheumatol Int.*, 2012. Vol. 32(2). P. 535–540.
209. Valvason C., Musacchio E., Pozzuoli A., Ramonda R., Aldegheri R., Punzi L. Influence of glucosamine sulphate on oxidative stress in human osteoarthritic chondrocytes: effects on HO 1, p22 (Phox) and iNOS expression. *Rheumatology (Oxford)*, 2008. Vol. 47(1). P. 31-35.
210. Volpi N. Quality of different chondroitin sulfate preparations in relation to their therapeutic activity. *J. Pharm. Pharmacol.*, 2009. Vol. 61(10). P. 1271–1280.
211. Vos T., Flaxman A.D., Naghavi M., Lozano R., Michaud C., Ezzati M. et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 2012. Vol. 380(9859). P. 2163–2196.
212. Weng C., Xu J., Wang Q. et al. Efficacy and safety of duloxetine in osteoarthritis or chronic low back pain: a Systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*, 2020 Mar 10. pii: S1063-4584(20)30915-8. doi: 10.1016/j.joca.2020.03.001
213. Wewers M.E., Lowe N.K. A critical review of visual analogue scales in the measurement of clinical phenomena. *Research in Nursing and Health*, 1990. Vol. 13. P. 227-236.
214. Woolf A.D., Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. *Bull World Health Organ*, 2003. Vol. 81(9). P. 646–656.

215. Yaron M., Shirazi I., Yaron I. Anti-interleukin-1 effects of diacerein and rhein in human osteoarthritic synovial tissue and cartilage cultures. *Osteoarthritis Cartilage*, 1999. Vol. 7(3). P. 272–280.
216. Yu D.G. Ding H.F., Mao Y.Q. et al. Strontium ranelate reduces cartilage degeneration and subchondral bone remodeling in rat osteoarthritis model. *Acta Pharmacol. Sin.*, 2013 Mar. Vol. 34(3). P. 393–402.
217. Zengini E., Hatzikotoulas K., Tachmazidou I. et al. Genomewide analysis using UK Biobank data provide insights into the osteoarthritis. *Nat. Genet.* 2018. Vol. 50. P. 549- 558.
218. Zhang W., Nuki G., Moskowitz R.W. et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis : part III: Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarth. Cartil.*, 2010, Vol. 18(4). P. 476–499.
219. Zheng W.J. Zheng, F.L. Tang, J. Li et al. Efficacy and safety of diacerein in osteoarthritis of the knee: a randomized, multicenter, double-dummy, diclofenac-controlled trial in China. *APLAR J. Rheumatology*, 2006. Vol. 9(1). P. 64–69.
220. Zhu Y., Pandya B.J., Choi H.K. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008. *Arthritis Rheum.*, 2011. Vol. 63. № 10. P. 3136–3141.

ДОДАТКИ

Додаток 1

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. 49-52. *Автором проведено інформаційний пошук і аналіз наукової літератури з проблеми, приймав участь у обстеженні хворих, проаналізовано результати, написано статтю та підготовлено до друку.*

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. *Автором проведено інформаційний пошук і аналіз наукової літератури з проблеми, приймав участь у обстеженні хворих, проаналізовано результати, написано статтю та підготовлено до друку.*

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. *Автором проведено інформаційний пошук і аналіз наукової літератури з проблеми, приймав участь у обстеженні хворих, проаналізовано результати, написано статтю та підготовлено до друку.*

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. *Автором проведено інформаційний пошук і аналіз наукової літератури з проблеми, приймав участь у обстеженні хворих, проаналізовано результати, написано статтю та підготовлено до друку.*

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. *Автором проведено інформаційний пошук і аналіз наукової літератури з проблеми, приймав*

участь у обстеженні хворих, проаналізовано результати, написано статтю та підготовлено до друку.

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. *Автором проведено аналіз наукової літератури з проблеми, приймав участь у обстеженні хворих, проаналізовано результати, проведено статистичну обробку даних, написано статтю та підготовлено до друку.*

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 *Автором взято участь у проведенні аналізу літератури з проблеми, оформленні статті.*

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. *Автором проведено аналіз наукової літератури з проблеми, приймав участь у обстеженні хворих, проаналізовано результати, проведено статистичну обробку даних, написано статтю та підготовлено до друку.*

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. *Автором проведено аналіз наукової літератури з проблеми, приймав участь у обстеженні хворих, проаналізовано результати, проведено статистичну обробку даних, написано статтю та підготовлено до друку.*

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. *Автором проведено аналіз наукової літератури з проблеми, приймав*

участь у обстеженні хворих, проаналізовано результати, проведено статистичну обробку даних, написано статтю та підготовлено до друку.

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. *Автором проведено аналіз наукової літератури з проблеми, приймав участь у обстеженні хворих, проаналізовано результати, проведено статистичну обробку даних, написано статтю та підготовлено до друку.*

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. *Автором проведено аналіз наукової літератури з проблеми, приймав участь у обстеженні хворих, проаналізовано результати, проведено статистичну обробку даних, написано статтю та підготовлено до друку.*

Апробація результатів дисертації

Основні положення дисертації та результати досліджень повідомлені й обговорені на:

1. Науково-практична конференція молодих вчених «Науково-практична діяльність молодих вчених медиків: досягнення і перспективи розвитку.» Київ, 20 травня 2016 р. (тези та усна доповідь).
2. «Інновації в медицині: досягнення молодих вчених.» Київ, 18 травня 2017 р. (тези та усна доповідь).
3. VII Національний конгрес ревматологів України. Київ, 18-20 жовтня 2017 р. (тези та усна доповідь).
4. Науково-практична конференція з міжнародною участю «European Biomedical Young Scientist Conference NMAPE» Київ, 19-21 квітня 2018 р. (усна доповідь).

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар КМКЛ №7 м. Києва

Гуленко О.І.

« _____ » _____ 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Рекомендації по терапії остеоартриту колінних суглобів та хребта».
2. **Установа, що пропонує впровадження:** Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, кафедра терапії та ревматології.
3. **Автори:** Шуба Н.М., Воронова Т.Д., Хамбір Т.С.
4. **Джерела інформації:**
Вивчення ефективності та безпеки екстракту імбирия в лікуванні хворих з болем в нижній частині спини / [Шуба Н.М., Воронова Т. Д., Хамбір Т.С.] - Сімейна медицина.– 2016. – №4 (66). – С.101-106.
Вивчення ефективності та безпеки екстракту кореня імбиру в лікуванні хворих з гонартрозом / [Н. М. Шуба, Т. Д. Воронова, Т. С. Хамбір] - Лікарська справа. Врачебное дело. - 2016. - № 5/6. - С. 116-122.
5. **Впроваджено в КМКЛ №7 міста Києва.**
6. **Термін впровадження:** 2016 - 2018 рр.
7. **Загальна кількість спостережень:** 35
8. **Ефективність застосування алгоритмів:**
позитивний ефект – 33
негативний ефект – 0
немає ефекту – 2
9. **Ефективність впровадження:** виражений терапевтичний та протизапальний ефект у хворих на остеоартрит колінних суглобів та хребта, покращення якості життя, психоемоційного стану, рівня життєдіяльності пацієнтів, скорочення собівартості лікування, зменшення ризику інвалідизації, зниження показників непрацездатності.
10. **Зауваження, пропозиції** _____

Відповідальні за впровадження:

д.мед.н., професор кафедри терапії та ревматології
НМАПО ім. П.Л. Шупика

зав. відділення терапії КМКЛ №7 м. Києва

аспірант кафедри терапії та ревматології

Н.М. Шуба

Т.Д. Воронова

Т.С. Хамбір

« 24 » квітня 2018 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Директор ДУ ННЦ «Інститут
 кардіології ім. М.Д. Стражеско»
 НАМН України

Коваленко В.М.

« 16 » *серпня* 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Рекомендації по терапії остеоартриту колінних суглобів та хребта з супутньою патологією».
2. **Установа, що пропонує впровадження:** Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, кафедра терапії та ревматології.
3. **Автори:** Шуба Н.М., Цимбалюк Т.С.
4. **Джерела інформації:**
 - 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. 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.
 - 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.
 - 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
 - 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.
 - 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.
 - 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.
5. **Впроваджено:** клінічне відділення некоронарних хвороб серця та ревматології ДУ ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України
6. **Термін впровадження:** 2016 - 2020 рр.
7. **Загальна кількість спостережень:** 35
8. **Ефективність застосування алгоритмів:**
 позитивний ефект – 34
 негативний ефект – 0
 немає ефекту – 1
9. **Ефективність впровадження:** виражений терапевтичний та протизапальний ефект у хворих на остеоартрит колінних суглобів та хребта, скорочення собівартості лікування, зменшення ризику інвалідизації, зниження показників непрацездатності.
10. **Зауваження, пропозиції** – немає.

Відповідальний за впровадження, в/о завідуючого
 відділенням некоронарних хвороб серця та
 ревматології ДУ ННЦ «Інститут кардіології
 ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України

А
 Адарічев В.В.

« 16 » *серпня* 2020 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Головний лікар КМКЛ №7 м. Києва
 Щербина О.Я.
 « 12 серпня » 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Рекомендації по терапії остеоартриту колінних суглобів та хребта з супутньою патологією».
2. **Установа, що пропонує впровадження:** Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, кафедра терапії та ревматології.
3. **Автори:** Шуба Н.М., Цимбалюк Т.С.
4. **Джерела інформації:**
 - 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. 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.
 - 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.
 - 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
 - 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.
 - 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.
 - 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.
5. **Впроваджено в КМКЛ №7 міста Києва.**
6. **Термін впровадження:** 2016 - 2020 рр.
7. **Загальна кількість спостережень:** 65
8. **Ефективність застосування алгоритмів:**
 позитивний ефект – 67
 негативний ефект – 0
 немає ефекту – 2
9. **Ефективність впровадження:** виражений терапевтичний та протизапальний ефект у хворих на остеоартрит колінних суглобів та хребта, скорочення собівартості лікування, зменшення ризику інвалідизації, зниження показників непрацездатності.
10. **Зауваження, пропозиції** _____

Відповідальні за впровадження:

д.мед.н., професор кафедри терапії та ревматології
 НМАПО ім. П.Л. Шупика



Н.М. Шуба

зав. відділення терапії КМКЛ №7 м. Києва



Г.В. Данішевська

аспірант кафедри терапії та ревматології

Т.С. Цимбалюк

« 12 » серпня 2020 р.