

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал

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

Том 14, № 2, 2024



# 2

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

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



«Аксімед»  
завжди  
попереду!

НА БАЗІ КЛІНІКИ «АКСІМЕД» ВІДКРИТО СУЧАСНИЙ

# ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

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

ПРОВДИМО НАЙСУЧАСНІШУ  
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55

---

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

---

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

*Біль. Суглоби. Хребет*

*Pain. Joints. Spine*

*Bol', sustavy, pozvonočnik*

**Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал**

**Засновано у березні 2011 року**

**Періодичність виходу: 4 рази на рік**

**Том 14, № 2, 2024**

Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних

**Scopus,**

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



# БІЛЬ. PAIN. СУГЛОБИ. JOINTS. ХРЕБЕТ SPINE

Спеціалізований рецензований  
науково-практичний журнал

Том 14, № 2, 2024

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

Передплатний індекс 89698

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



Співзасновники:

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

Завідуюча редакцією Купріненко Н.В.

Адреси для звернень

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

З питань розміщення реклами та інформації  
про лікарські засоби v\_iliyna@ukr.net

Журнал внесено до переліку наукових фахових видань Укра-  
їни, в яких можуть публікуватися результати дисертацій-  
них робіт на здобуття наукових ступенів доктора і канди-  
дата наук. Категорія А. Наказ МОН України від 24.01.2024 р.  
№ 220.

Рекомендується до друку та до поширення через мере-  
жу Інтернет вченою радою ДУ «Інститут геронтології  
імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» від 27.06.2024 р.,  
протокол № 6

Реєстрація: ідентифікатор медіа R30-04852. Рішення На-  
ціональної ради України з питань телебачення та радіо-  
мовлення № 1718 від 23.05.2024

Українською та англійською мовами

Формат 60x84/8. Ум.-друк. арк. 6,85  
Зам. 2024-pjs-54. Тираж 10 000 прим.

Адреса редакції:  
E-mail: pain.joints.spine@gmail.com  
www.mif-ua.com, http://pjs.zaslavsky.com.ua

Видавець Заславський О.Ю.  
zaslavsky@i.ua  
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи  
ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпресс»

Головний редактор  
Наталія Григор'єва (Київ, Україна)

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

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

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

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

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

Менеджер-редактор  
Ончул Л. (Реклінгхаузен, Німеччина)

Редакційна колегія

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

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

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

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

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

Bol', sustavy, pozvonočnik

Specialized reviewed practical scientific journal

**Volume 14, № 2, 2024**

ISSN 2224-1507 (print);

ISSN 2307-1133 (online)

*Subscription index 89698 (in Ukraine)*

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



**Co-founders:**

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

**Managing Editor**

**Kuprinenko N.V.**

**Correspondence addresses**

**Subscription department**

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

**Advertising and Drug Promotion Department**

v\_iliyna@ukr.net

*The journal is included in the new List of scientific publications of the Higher attestation Commission, which can publish results of dissertations on competition of scientific degrees of doctor and candidate of Sciences. Category A. Order of the MES from Jan 24, 2024 № 220.*

*Recommended for publication and circulation via the Internet on the resolution of Scientific Council of State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine" (27.06.2024, Protocol № 6)*

*Registration: Media identifier R30-04852. Decision of the National Council of Ukraine on Television and Radio Broadcasting No 1718 dated 23.05.2024*

In Ukrainian and English

Folio 60x84/8. Printer's sheet 6,85  
Order 2024-pjs-54. Circulation 10 000 copies.

Editorial office address:

E-mail: pain.joints.spine@gmail.com  
www.mif-ua.com, http://pjs.zaslavsky.com.ua

Publisher Zaslavsky O.Yu.

zaslavsky@i.ua

Publishing entity certificate  
ДК № 2128 dated 13.05.2005

Print: Landpress Ltd.

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

**Deputy Editor-in-Chief**  
**Heinrich Resch (Vienna, Austria)**  
**Jean-Yves Reginster (Liege, Belgium)**

**Scientific Editor**  
**Dedukh N. (Kyiv, Ukraine)**

**Language Editor**  
**Kochubey Yu. (Kyiv, Ukraine)**

**Statistics Editor**  
**Koshel N. (Kyiv, Ukraine)**

**Scientific Ethics Editor**  
**Martynyuk L. (Ternopil, Ukraine)**

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

**Editorial Board**

**Bystrytska M. (Kyiv, Ukraine)**  
**Gnylorybov A. (Kyiv, Ukraine)**  
**Golovach I. (Kyiv, Ukraine)**  
**Klymovytkyy F. (Lyman, Ukraine)**  
**Sulyma V. (Ivano-Frankivsk, Ukraine)**  
**Shevchuk S. (Vinnytsia, Ukraine)**  
**Czerwinski E. (Krakow, Poland)**  
**Mascarenhas M.-R. (Lisbon, Portugal)**  
**Pludowski P. (Warsaw, Poland)**  
**Payer J. (Bratislava, Slovakia)**

**Editorial Secretary**  
**Zaverukha N. (Kyiv, Ukraine)**

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

©State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", 2024  
©Ukrainian Association of Osteoporosis, 2024  
©Zaslavsky O.Yu., 2024

## Зміст

## Contents

### Оригінальні дослідження

Педаченко Є.Г., Васильєва І.Г., Хижняк М.В.,  
Чопик Н.Г., Цюбко О.І., Дмитренко А.Б.,  
Макарова Т.А., Троян О.І., Ксензов Т.А.  
Поліморфізми rs1800012, rs2276454,  
rs1793953 генів колагенів фіброзного кільця  
та гена VDR rs2228570 за умови дегенерації  
міжхребцевих дисків..... 7

Нехлопочин О.С., Вербов В.В., Вербовська С.А.,  
Чешук Є.В.  
Метааналіз частоти переломів  
груднопоперекового переходу в контексті  
травматичних ушкоджень хребта  
у дорослого населення..... 15

Мусієнко А., Заверуха Н., Григор'єва Н.,  
Бистрицька М.  
Ризик саркопенії, падінь та переломів,  
асоційований з віком: результати  
українського когортного дослідження ..... 23

Балан В.С., Кравчук Л.Д., Фіщенко Я.В.,  
Улещенко Д.В., Сергієнко Р.О.  
Оцінка ефективності реабілітаційних втручань  
у хворих після унілатеральної біпортальної  
ендоскопічної дискектомії ..... 30

Орос М.М., Фістер Н.І., Акімов О.Є., Костенко В.О.  
Ефективність використання біоактивного  
концентрату морської риби в пацієнтів  
з болем у спині ..... 37

Масік Н.П., Масік О.І., Нюшко Т.Ю.  
Вплив глюкокортикоїдів на стан кісткової  
тканини у хворих на хронічне обструктивне  
захворювання легень ..... 44

### Огляди

Чернявський В.В., Байло А.Є., Онищук Л.О.,  
Тіщенко В.В.  
Сучасні аспекти практичного застосування  
симптоматичних препаратів сповільненої дії  
у лікуванні остеоартриту (огляд літератури) ... 50

### Original Researches

Ye.H. Pedachenko, I.H. Vasylieva, M.V. Khyzhnyak,  
N.G. Chopysk, O.I. Tsyubko, A.B. Dmytrenko,  
T.A. Makarova, O.I. Troyan, T.A. Ksenzov  
Polymorphisms of the collagen genes  
of the fibrous ring rs1800012, rs2276454,  
rs1793953, and the VDR gene rs2228570  
with intervertebral disc degeneration ..... 7

O.S. Nekhlopochn, V.V. Verbov, S.A. Verbovska,  
I.V. Cheshuk  
Meta-analysis of the frequency  
of thoracolumbar junction fractures  
in the context of traumatic spinal injuries  
in the adult population..... 15

A. Musiienko, N. Zaverukha, N. Grygorieva,  
M. Bystrytska  
Age-associated risk of sarcopenia,  
falls and fractures:  
results of Ukrainian cohort study ..... 23

V. Balan, L. Kravchuk, I. Fishchenko,  
D. Uleshchenko, R. Sergienko  
Evaluation of the efficiency of rehabilitation  
interventions in patients after unilateral  
biportal endoscopic discectomy ..... 30

M.M. Oros, N.I. Fister, O.Y. Akimov, V.O. Kostenko  
Effectiveness of the use of bioactive  
concentrate of marine fish in patients  
with back pain..... 37

N.P. Masik, O.I. Masik, T.Yu. Niushko  
The influence of glucocorticoids  
on the bone tissue in patients  
with chronic obstructive pulmonary disease .... 44

### Reviews

V.V. Cherniavskiy, A.E. Baylo, L.O. Onyshuk,  
V.V. Tishchenko  
Critical evaluation of the current  
role of SYSADOA in the management  
of osteoarthritis (literature review) ..... 50



# АЛФЛУТОП

ВІЛЬНИЙ РУХ ЗА БУДЬ-ЯКИХ ОБСТАВИН

СТИМУЛЮЄ РЕГЕНЕРАЦІЮ хрящової тканини<sup>1</sup>

СПРИЯЄ ВІДНОВЛЕННЮ міжхребцевих дисків<sup>2</sup>



Достовірно **ЗМЕНШУЄ БІЛЬ** та підвищує фізичну активність<sup>3</sup>

**БЕЗПЕЧНИЙ** у пацієнтів з підвищеним ризиком тромбоемболії<sup>3</sup>

**ЄДИНИЙ** риб'ячого походження, має найкраще утримання ХС на гіалуронової кислоти<sup>3</sup>

**Склад:** 1 мл розчину містить 0,1 мл біоактивного концентрату з дрібної морської риби (суха речовина: хондроїтинсульфат, амінокислоти, цукри, моїнозитолі,  $\text{col} \text{Na}$ ,  $\text{K}$ ,  $\text{Ca}$ ,  $\text{Mg}$ ,  $\text{Cu}$ ,  $\text{Fe}$ ,  $\text{Mn}$ ,  $\text{Zn}$ ; сполуки групи гліцерофосфоліпідів, до основного складу яких, окрім азоту або сірки, входять гліцерин, фосфор); допоміжні речовини: фенол, вода для ін'єкцій. **Фармакологічна група:** засоби, що застосовуються при патології опорно-рухового апарату. Код АТХ М09А Х. **Показання:** • Дегенеративно-ревматичні захворювання суглобів: остеоартроз різної локалізації (коксартроз, гонартроз, артроз дрібних суглобів); спонділоз. • Відновлювальний період після травм та оперативних втручань на суглобах. **Протипоказання:** протипоказаний при підвищеній чутливості до будь-якого компонента препарату. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами:** при одночасному застосуванні препарату Алфлутоп з місцевонаестезуючими препаратами, насамперед похідними параамінобензойної кислоти (новокаїн), слід пам'ятати про побічні дії останніх. Алфлутоп не слід змішувати з будь-якими розчинами в одному шприці. **Особливості застосування:** препарат може спричинити анафілактичні реакції. З обережністю призначати особам з обтяженим алергологічним анамнезом. Не призначати вагітним або в період годування груддю. Препарат не впливає на здатність керувати автомобілем або працювати зі складними механізмами. Не призначати препарат дітям. **Побічні реакції:** рідко зміни в місці введення, у тому числі відчуття печіння в місці ін'єкції, почервоніння шкіри. **Спосіб застосування та дозу:** дорослим Алфлутоп вводити глибоко внутрішньом'язово, по 1 мл 1 раз на добу, курсом 20 днів. При ураженні великих суглобів - внутрішньосуглобово по 1-2 мл з інтервалом 3 дні між ін'єкціями, курсом 5 ін'єкцій у кожен суглоб. Курс лікування можливо повторити через 3-6 місяців. **Термін придатності:** 3 роки. Зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці. **Упаковка:** по 1 мл розчину у скляних ампулах, по 10 ампул у картонній коробці. **Категорія відпуску:** за рецептом. **Виробник:** КО «Біотехнос» А.Т. **Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності:** Румунія, 075100, м. Отопені-Ілфов, вул. Горунулі 3-5/ Romania, 075100, Otopeni-Ilfov, Gorunului Street 3-5, P.L. № UA/6889/01/01 необхідний з 11.10.2017.

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

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

2. Oros M.M., Semerenco O.O., Pavlik A.O. et al. (2021) Ефективність застосування препарату Алфлутоп у вертеброневрології. Міжнародний неврологічний журнал. Том 17, № 4.

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



# ЦЕНТР ЛІКУВАННЯ СКОЛІОЗУ



**AKSİMED**  
КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ

**(044) 390 0055**  
**AKSİMED.UA**

Ліцензія МОЗ України серія АГ №599054 від 21.11.2011 р.

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я



Ye.H. Pedachenko<sup>1</sup>, I.H. Vasylieva<sup>1</sup>, M.V. Khyzhnyak<sup>1</sup>, N.G. Chopyck<sup>1</sup>, O.I. Tsyubko<sup>1</sup>, A.B. Dmytrenko<sup>1</sup>, T.A. Makarova<sup>1</sup>, O.I. Troyan<sup>2</sup>, T.A. Ksenzov<sup>3</sup>

<sup>1</sup>SI "Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

<sup>3</sup>Medical House Odrex, Odesa, Ukraine

## Polymorphisms of the collagen genes of the fibrous ring *rs1800012*, *rs2276454*, *rs1793953*, and the *VDR* gene *rs2228570* with intervertebral disc degeneration

**Abstract. Background.** Spinal diseases cause significant disability, with genetic factors influencing up to 70 % of cases. This study **purposed** to examine the association of polymorphisms of *COL1A1rs1800012*, *COL2A1rs2276454*, *COL2A1rs1793953* (collagen genes), and *VDRrs2228570* with L<sub>4</sub>-L<sub>5</sub>, L<sub>5</sub>-S<sub>1</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub> with intervertebral disc degeneration among ethnic Ukrainians. **Materials and methods.** The study included 90 individuals with L<sub>5</sub>-S<sub>1</sub> disc degeneration, 50 — with L<sub>4</sub>-L<sub>5</sub> degeneration, 30 — with C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>, and 66 controls without disc degeneration. Applied Biosystems (USA) kits were used for genotyping. Statistical analysis was performed using SNPStats. **Results.** There was an association between the C/C genotype and L<sub>5</sub>-S<sub>1</sub> disc degeneration in men (odds ratio (OR) was 2.255, 95% confidence interval (CI): 1.089–4.670;  $\chi^2 = 4.905$ ;  $p = 0.027$ ), whereas the C/T genotype may have a protective effect (OR = 0.418, 95% CI: 0.217–0.802;  $\chi^2 = 6.689$ ,  $p = 0.009$ ). The C/T genotype may also have protective significance for C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub> disc degeneration in men: its occurrence was higher among men in the control group compared to women (OR = 3.85, 95% CI: 1.086–13.648;  $\chi^2 = 4.67$ ;  $p = 0.031$ ). The G/A *COL2A1rs2276454* variant may have a protective effect on the L<sub>5</sub>-S<sub>1</sub> disc (OR = 3.50, 95% CI: 1.26–9.72;  $\chi^2 = 6.02$ ;  $p = 0.015$ ). The pair of alleles *COL2A1rs2276454*/*COL2A1rs1793953* were linked to degenerative changes of the L<sub>4</sub>-L<sub>5</sub> disc in the case group ( $p = 0.001$ ); *COL1A1rs1800012*/*VDRrs2228570* and *COL2A1rs1793953*/*VDRrs2228570* were linked to degenerative changes in the C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub> disc. **Conclusions.** The C/C *VDRrs2228570* genotype in men was associated with L<sub>5</sub>-S<sub>1</sub> intervertebral disc degeneration. The T/C *VDRrs2228570* genotype may have a protective significance for men with L<sub>5</sub>-S<sub>1</sub> and C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub> degeneration. The *COL2A1rs2276454* variant may have a protective effect against the development of L<sub>5</sub>-S<sub>1</sub> degenerative changes in men. The allele pairs *COL1A1rs1800012*/*VDRrs2228570*, *COL2A1rs1793953*/*VDRrs2228570*, and *COL2A1rs2276454*/*COL2A1rs1793953* were associated with C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub> degeneration, while the *COL2A1rs2276454*/*COL2A1rs1793953* pair were associated with L<sub>4</sub>-L<sub>5</sub> degeneration.

**Keywords:** intervertebral disc degeneration; *rs1800012*; *rs2276454*; *rs1793953*; *rs2228570*; linkage disequilibrium

### Introduction

Spinal disorders are increasing in many developed countries, with about 8 % of individuals becoming disabled each year due to back pain. Degenerative changes are believed to result from the gradual accumulation of micro-injuries during normal physiological loading, and genetic factors can accelerate these processes [1]. Identifying candidate genes associated with early intervertebral disc degeneration is a promising method for early diagnosis and prognosis [2]. Although matching genetic modifications to functional disorders is challenging, many structural changes that determine clinical diagnosis are already known [3, 4].

The intervertebral disc (IVD) functions through the integration of the annulus fibrosus (AF), nucleus pulposus (NP), and cartilaginous endplates. Key biomechanical properties of the IVD, such as resistance to rupture, stretching, shear, and static axial loads, are largely determined by collagens. The AF, primarily composed of collagen types I (COLI) and II (COLII), forms the outer structure of the IVD. COLI is located in the outer AF, providing tensile strength and resistance to deformation, while COLII in the inner AF contributes to elasticity and mobility. The ratio of type I to type II collagen changes gradually, with type II decreasing and type I increasing as one moves farther from the NP [5].

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

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

Для кореспонденції: Васильєва Ірина Георгіївна, канд. біол. наук, старший дослідник, начальниця відділу нейробіохімії, ДУ «Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України», вул. Платона Майбороди, 32, м. Київ, 04050, Україна; e-mail: [vigvasileva@gmail.com](mailto:vigvasileva@gmail.com); тел. +38 (099) 387-23-76

For correspondence: Iryna Vasylieva, PhD in Biological Sciences, Senior Researcher, Head of Department of Neurobiochemistry, SI "Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Platona Mayborody st., 32, Kyiv, 04050, Ukraine; e-mail: [vigvasileva@gmail.com](mailto:vigvasileva@gmail.com); tel.: +38 (099) 387-23-76

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

Collagen type 1 is a fibrillar heterotrimer composed of two  $\alpha 1$  chains and one  $\alpha 2$  chain. The genes for the  $\alpha 1$  (COL1A1) and  $\alpha 2$  (COL1A2) chains are located at 17q21.31-q22 and 7q22.1, respectively. The primary amino acid sequence of  $\alpha$  chains in COL1 is crucial for the strength of the extracellular matrix (ECM) [6]. The COL1A1 polymorphism (*rs1800012*) in the Sp1 binding site of the first intron (G/T substitution at position +1245) increases mRNA expression and COL1A1 protein levels. This disrupts the COL1A1 and COL1A2 ratio (2 : 1), forming rigid homotrimers composed of three COL1A1 chains, which have a rope-like appearance and resistance to protease action [7, 8]. These homotrimers and heterotrimers create heterofibrils, potentially leading to accelerated ECM degeneration and early intervertebral disc degeneration (IVDD) [9, 10].

Population studies confirmed the significance of the *COL1A1rs1800012* polymorphism in IVDD. Among Greek military persons with early lumbar disc degeneration, 33.3 % were TT genotype carriers, while the control group had no TT genotype carriers [11]. Dutch research showed that TT genotype carriers aged 65 and older had a 3.6-fold higher incidence of IVDD compared to GT or GG carriers [12]. Patients with the TT genotype also exhibited a higher Pfirman stage of degeneration and more severe IVDD compared to the control group, indicating that the COL1A1 Sp1 polymorphism is associated with increased risk and severity of IVDD [13].

Collagen type 2 is a fibrillar homotrimer encoded by the COL2A1 gene located at 12q13.11-q13.2. COL2A1 is crucial for IVD health, particularly in the interlamellar space of the AF, where it helps restore disc parameters after loading and is associated with lower levels of degeneration. Changes in COL2 quantity and quality are linked to various IVD disorders, such as herniations [14–16]. Polymorphisms *COL2A1rs2276454* and *COL2A1rs1793953* are associated with IVD degeneration, with significant differences in allele frequencies between degenerated and control groups. *COL2A1rs2276454* is an independent risk factor for IVDD [17, 18].

Vitamin D receptor (VDR) belongs to the nuclear receptor superfamily of transcription factors. The *VDR* gene is located on the long (q) arm of chromosome 12 at position 13.11. Binding VDR and the active form of vitamin D to its nuclear receptor leads to the formation of an active transcriptional complex, which increases the expression of several proteins [19, 20]. The Fok1 polymorphism (missense initiator codon variant) is one of the functional and important polymorphisms of *VDR* gene that may correlate with IVDD. Fok1 polymorphism results in different translation initiation sites due to thymine to cytosine (T/C) substitution in the first translation initiation codon ATG. In the VDR ff variant, initiation of translation occurs at the first ATG site, giving rise to a full-length VDR protein comprised of 427 amino acids. In the VDR FF variant, translation begins at the second ATG site due to the substitution at the first site, resulting in a truncated protein with 424 amino acids. It has also been reported that FF, the shorter form of VDR protein is the more active form than its full-length protein, ff [21, 22]. The Fok1 polymorphism thus may affect function of VDR, resulting in altered efficiency of binding to vitamin

D and transcription of the corresponding genes. Such sites have been identified in the promoter's collagen genes of type I, II, III, and V [22–24].

Some studies have found a connection between the *VDR* gene polymorphism *rs2228570* (Fok1) and IVDD [25, 26]. However, there existed some diversities in Northern Europe, suggesting that carrying the *VDR* Fok1 F allele may be a protective factor against IVDD [27].

At the current stage, a concept is being formed about the multifactorial nature of IVDD. According to this concept, individual genetic variants may not manifest in the phenotype (manifestations of the disease), and the accidental combination of several genetic variants can determine a clearly expressed phenotype. The result of the combination of genes can manifest in the form of disruption of the interaction of gene products with polymorphisms, which can lead to pathological changes in tissues, organs, and their functioning, but without clear Mendelian inheritance. A person who has inherited such a combination of genes is also more sensitive to the influence of adverse external factors. To detect the association of combinations of genetic variant pairs with disease traits, research on linkage disequilibrium (LD) is conducted. LD manifests as a tendency for the frequency of allele combinations to deviate from the frequencies that would be expected under the condition of maintaining Hardy-Weinberg equilibrium [28].

**The purpose** was to study the association of polymorphisms *COL1A1rs1800012*, *COL2A1rs2276454*, *COL2A1rs1793953* (collagen genes) as the structural components of the fibrous ring, and *VDRrs2228570* with degeneration of L<sub>4</sub>-L<sub>5</sub>, L<sub>5</sub>-S<sub>1</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub> IVD among ethnic Ukrainians.

## Materials and methods

### Population

In this study, we examined 170 subjects (case group) with IVDD (90 subjects with L<sub>5</sub>-S<sub>1</sub> IVDD; 50 persons with degeneration of L<sub>4</sub>-L<sub>5</sub> IVD; 30 persons with C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub> IVDD) and 66 persons of the control group without IVDD.

Most patients had a prolonged (on average, a year-long) pain syndrome that did not disappear with conservative treatment, which led to their referral to a medical institution and surgical intervention. The case group consisted mostly of patients with the third and fourth stages of osteochondrosis. The acute phase of the disease was most commonly observed in men and women aged 30–40. There was no statistically significant difference in the number of patients with smoking, diabetes, hypothyroidism, excessive physical exertion, spinal trauma, excessive weight, and motor homogeneity between the case and control groups. The erythrocyte sedimentation rate of all examined patients was within the physiological norm. Spinal injury preceded degenerative changes in approximately 10 % of patients, and the number of cases did not differ statistically between the groups. All study participants underwent magnetic resonance imaging (MRI). The control group included the persons without registered MRI pathologies. All examined individuals resided in the territory of Ukraine and belonged to the ethnic Ukrainians.

The permission for the study was obtained from the bioethics committee of the Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine. All patients gave informed written consent to participate in the study.

**Methods**

In this study, the TaqMan Universal PCR Master Mix (Applied Biosystems, USA) and TaqMan SNP Genotyping Assays (Applied Biosystems, USA) were used for the determination of polymorphisms. Real-time PCR was conducted using the CFX96 instrument (BioRad, USA). Context sequences for the determination of collagen gene polymorphisms were as follows:

- *COL1A1rs1800012* gggaggtccagccctcatcccgcc[c/a]cattccctggcaggtggggtggcg;
- *COL2A1rs2276454* ctgtaacctcagtactaccctgtc[c/t]cctttggcccagcgataaccagctg;
- *COL2A1rs1793953* aggaccctctagtgtctcaggctc[c/t]ttcactcagttcaacctgaagt;
- *VDRrs2228570* ggagtgtgccgccattgctcc[a/g]tcctgtaagaacagcaagcaggcc.

Genotype determination of polymorphic loci was carried out using allele discrimination method with the CFX96 Real-Time PCR Detection System software.

**Statistical analysis**

The statistical analysis was conducted using the publicly available online program SNPStats [29, 30]. Genotype distribution frequencies were checked for deviations from Hardy-Weinberg equilibrium using the Pearson chi-squared ( $\chi^2$ ) test. The program used various models for genotype frequency analysis: codominant, dominant, recessive, overdominant, and additive. The likelihood of a clinical feature occurring depending on the presence of polymorphic variants in binary analysis (case-control) was determined using

logistic regression analysis. The results were summarized in terms of genotype frequencies, odds ratios (OR) with a 95% confidence interval (CI). The difference in comparisons was considered statistically significant at a p-value < 0.05. When more than one SNP is included in the analysis, SNPStats offers the possibility of performing linkage disequilibrium (LD). For LD, matrices with selected statistics (D', r and associated p-values) are shown. D' values between 0 and 1 indicate the degree of LD between the two loci. A value close to 1 suggests strong LD, while a value close to 0 indicates weak or no LD. The sign of r (“+” or “-”) indicates the direction of the association. Positive r indicates that knowing the presence of one allele increases the probability of finding the other allele, while negative r indicates that knowing the presence of one allele decreases the probability of finding the other alleles.

**Results**

A study of the distribution of patients with L<sub>4</sub>-L<sub>5</sub>, L<sub>5</sub>-S<sub>1</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub> IVDD by age and gender showed no significant differences compared with the control group. The frequencies of reference and alternative alleles and genotypes in the control group are consistent with genotyping data obtained by other authors (Table 1). The frequency of the minor allele T (*COL1A1rs1800012*) in our study was 0.15; the minor A allele (*COL2A1rs2276454*) was 0.36; the allele A (*COL2A1rs1793953*) was 0.61; alternative allele *VDRrs2228570* – 0.53.

Results of the association study of *COL2A1rs2276454* with IVDD are presented in Table 2. In men there was a negative association of L<sub>5</sub>-S<sub>1</sub> IVDD with the G/A genotype (*COL2A1rs2276454*): OR (95% CI) 3.50 (1.26–9.72). The fact that the G/A genotype was more frequently observed among individuals in the control group suggests its potential protective value. This observation was also confirmed by the fact that the G/G (*COL2A1rs2276454*) genotype among

**Table 1. Distribution by age, gender and alleles in groups with L<sub>4</sub>-L<sub>5</sub>, L<sub>5</sub>-S<sub>1</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub> IVDD**

Parameters	Groups				
	L <sub>4</sub> -L <sub>5</sub>	L <sub>5</sub> -S <sub>1</sub>	C <sub>5</sub> -C <sub>7</sub>	Control	
Age, M ± SD	34.2 ± 7.6	34.3 ± 6.8	38.3 ± 8.8	37.3 ± 6.7	
Female, n (%)	26 (52)	38 (42)	10 (33)	36 (54)	
Male, n (%)	24 (48)	52 (58)	20 (67)	30 (46)	
Alleles/genotypes, n (%)	<i>COL1A1rs1800012</i>				
	G	86 (0.86)	148 (0.82)	50 (0.83)	112 (0.85)
	T	14 (0.14)	32 (0.18)	10 (0.17)	20 (0.15)
	<i>COL2A1rs2276454</i>				
	G	60 (0.60)	124 (0.69)	36 (0.60)	84 (0.64)
	A	40 (0.40)	56 (0.31)	24 (0.40)	48 (0.36)
	<i>COL2A1rs1793953</i>				
	G	40 (0.40)	74 (0.41)	16 (0.27)	52 (0.39)
	A	60 (0.60)	106 (0.59)	44 (0.73)	80 (0.61)
	<i>VDRrs2228570</i>				
	T	40 (0.40)	74 (0.41)	26 (0.43)	62 (0.47)
	C	60 (0.60)	106 (0.59)	34 (0.57)	70 (0.53)

male patients with  $L_5-S_1$  IVDD, is 4 times less often observed in the control group compared to the female group, OR (95% CI) 0.25 (0.09–0.71);  $p = 0.008$  (Table 2).

Analysis of the association of  $L_5-S_1$  IVDD with *VDRrs2228570* showed statistical significance in a general group of patients with different genetic models. Recessive model: T/T+C/T vs. CC showed that genotype CC is associated with  $L_5-S_1$  IVDD: OR (95% CI) 2.255 (1.089–4.670). Overdominant model: individuals had 2.39 times higher odds of having the C/T genotype compared to C/C+T/T in the control group than those with  $L_5-S_1$  IVDD, OR (95% CI) 0.418 (0.217–0.802), which might have indicated a protective value for heterozygotes (Table 3).

Comparison of association of  $L_5-S_1$  IVDD with *VDRrs2228570* in groups of men and women showed a statistically significant excess of the OR for C/C vs. (T/T+T/C) in recessive model among men: OR (95% CI) 3.441 (1.039–11.399) and in overdominant genetic model among men a statistically significant increase by 2.7 times of the OR for T/C vs. (T/T+C/C): 0.367 (0.144–0.936) (Table 4).

The frequency of the T/C genotype (*VDRrs2228570*) in the  $C_5-C_7$  IVDD group among men was higher than that among women: OR (95% CI) 3.85 (1.086–13.648);  $p = 0.031$  (Table 5).

No statistically significant associations of  $L_5-S_1$  IVDD with polymorphisms *COL1A1rs1800012* and

*COL2A1rs1793953* were found. A study of the presence of polymorphic alleles *rs1800012*, *rs2276454*, *rs1793953*, *rs2228570* in individuals with  $L_5-S_1$  IVDD showed the absence of statistically significant associations.

A study of the presence of polymorphic alleles *rs1800012*, *rs2276454*, *rs1793953* in individuals with  $C_5-C_7$  IVDD showed the absence of statistically significant associations with IVDD.

Analysis of Hardy-Weinberg equilibrium disorder of allele pairs in groups with IVDD  $L_4-L_5$ ,  $L_5-S_1$ ,  $C_5-C_7$  shows that pairs of polymorphic alleles *COL1A1rs1800012/VDRrs2228570*, *COL2A1rs2276454/COL2A1rs1793953* and *COL2A1rs1793953/VDRrs2228570* are associated with  $C_5-C_7$  IVDD; *COL2A1rs2276454/COL2A1rs1793953* are associated with  $L_4-L_5$  IVDD (Table 6).

## Discussion

A study examining the distribution of patients with  $L_4-L_5$ ,  $L_5-S_1$ , and  $C_5-C_7$  IVDD by age and gender found no significant differences when compared to the control group. The frequencies of reference and alternative alleles and genotypes in the control group align with genotyping data reported by other researchers. The average frequency of the *COL1A1rs1800012* minor T allele was 0.16–0.091 [31]. In our study, among individuals in the control group, it was 0.15. The frequency of the minor A allele

**Table 2.**  $L_5-S_1$  IVDD association with *COL2A1rs2276454* in case/control female and male groups

Groups	Genotypes	Case	Control	OR (95% CI)
Female	G/G	16	18	1.00
Male	G/G	28	8	0.25 (0.09–0.71)*
Female	G/A	18	14	1.00
Male	G/A	18	18	1.29 (0.49–3.35)
Female	A/A	4	4	1.00
Male	A/A	6	4	0.67 (0.10–4.35)
Male	<b>Genotype</b>	<b>Case</b>	<b>Control</b>	<b>OR (95% CI)</b>
	G/G	28	8	1.00
	G/A	18	18	3.50 (1.26–9.72)**
	A/A	6	4	2.33 (0.53–10.35)

Notes: \* —  $\chi^2 = 7.07$ ;  $p = 0.008$ ; \*\* —  $\chi^2 = 6.02$ ;  $p = 0.015$ .

**Table 3.**  $L_5-S_1$  IVDD association with *VDRrs2228570* (crude analysis)

Model	Genotype	Case	Control	OR (95% CI)	p
Codominant	T/T	18	10	–	
	T/C	38	42	0.50 (0.207–1.223)	> 0.05
	C/C	34	14	1.349 (0.500–3.640)	> 0.05
Dominant	T/T	18	10	–	
	C/C+T/C–	72	56	0.714 (0.306–1.668)	> 0.05
Recessive	T/T+T/C	56	52	–	
	C/C	34	14	2.255 (1.089–4.670)	$\chi^2 = 4.905$ ; $p = 0.027$
Overdominant	T/T+C/C–	52	24	–	
	T/C	38	42	0.418 (0.217–0.802)	$\chi^2 = 6.689$ ; $p = 0.009$

*COL2A1rs2276454* in various studies was 0.38–0.40 [32]. In our study, the frequency of the A allele was 0.36. The frequency of the A allele *COL2A1rs1793953* was 0.16–0.61 [33]. In our study, the frequency of the A allele was 0.61. The average frequency of the alternative *VDRrs2228570* allele was 0.51–0.74 [34], in our study, the frequency of the alternative allele was 0.53.

A study of the association of the polymorphism of *COL2A1rs2276454* with IVDD  $L_5-S_1$  indicated its possible protective effect on the development of degenerative changes in AF. One explanation may be that substituting G

for A at position *chr12:g.47982508* results in the replacement of the glycine codon GGC, which in the mRNA of the COLII alpha-1 chain has a frequency of occurrence of 29 % with the preferred glycine codon GGU (47 %). It is known that the rate of incorporation of amino acids into more frequent codons is higher. The benefits of the translation process may be important in the repair of degenerative processes [35–37].

It is known that complexes involving *VDR* regulate the expression of more than 900 genes in various tissues, including the collagen genes *COL1A1* and *COL2A1* [38, 39].

**Table 4.  $L_5-S_1$  IVDD association with *VDRrs2228570* in female and male groups with recessive and overdominant models**

Female	Genotypes recessive model	Case	Control	OR (95% CI)
	T/T+T/C	22	26	–
C/C	16	10	1.891 (0.715–5.003)	
Female	Genotypes overdominant model	Case	Control	OR (95% CI)
	T/T+C/C	22	14	
	T/C	16	22	0.467 (0.183–1.172)
Male	Genotypes recessive model	Case	Control	OR (95% CI)
	T/T+T/C	34	26	
	C/C	18	4	3.441 (1.039–11.399)*
	Genotypes overdominant model	Case	Control	OR (95% CI)
	T/T+C/C	30	10	
	T/C	22	20	0.367 (0.144–0.936)**

Notes: \* —  $\chi^2 = 4.080$ ;  $p = 0.044$ ; \*\* —  $\chi^2 = 4.518$ ;  $p = 0.034$ .

**Table 5.  $C_5-C_7$  IVDD association with *VDRrs2228570* between female and male groups**

Genotypes	Groups	Case	Control	OR (95% CI)
T/T	Female	4	4	1.00
	Male	4	6	1.50 (0.23–9.80)
T/C	Female	4	22	1.00
	Male	14	20	3.85 (1.086–13.648)*
C/C	Female	2	10	1.00
	Male	2	4	0.40 (0.04–3.90)

Note: \* —  $\chi^2 = 4.67$ ;  $p = 0.03$ .

**Table 6. Linkage disequilibrium in the SNPs *COL1A1 s1800012*, *VDR rs2228570*, *COL2A1rs2276454*, *COL2A1rs1793953* in  $L_4-L_5$ ,  $L_5-S_1$ ,  $C_5-C_7$  IVDD**

Genotypes	$L_4-L_5$			$L_5-S_1$			$C_5-C_7$		
	D'	r	p	D'	r	p	D'	R	p
<i>COL1A1rs1800012-VDRrs2228570</i>	0.146	–0.054	0.415	0.068	–0.0266	0.638	0.427	0.184	0.011
<i>COL1A1rs1800012-COL2A1rs2276454</i>	0.073	0.039	0.554	0.207	0.047	0.406	0.358	–0.119	0.099
<i>COL1A1rs1800012-COL2A1rs1793953</i>	0.293	–0.099	0.133	0.074	–0.076	0.179	0.559	–0.178	0.014
<i>COL2A1rs2276454-VDRrs2228570</i>	0.123	0.109	0.097	0.139	–0.086	0.128	0	0	1
<i>COL2A1rs2276454-COL2A1rs1793953</i>	0.225	0.217	0.001	0.079	0.068	0.231	0.213	0.204	0.005
<i>COL2A1rs1793953-VDRrs2228570</i>	0.094	–0.068	0.302	0.318	–0.230	0.00005	0.366	0.271	0.0002

The results of studies of the association of Fok1 VDR polymorphism and IVDD do not provide a clear answer. Study of association of L<sub>5</sub>-S<sub>1</sub> IVDD with *VDRrs2228570* conducted by us showed statistical significance in different genetic models: with overdominant model (overdominant — the heterozygote produces a phenotype better adapted than that of the homozygote) and with recessive model (traits are expressed only if both alleles are recessive). In men, there is a negative association of L<sub>5</sub>-S<sub>1</sub> IVDD with the T/C genotype (*VDRrs2228570*). The fact that the T/C genotype (*VDRrs2228570*) is observed 2.7 times more often among the control group indicates its potential protective value. The potential protective value of the heterozygous T/C genotype (*VDRrs2228570*) is also correlated with a higher incidence of heterozygotes among males with C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub> IVDD than in females. In contrast, the C/C genotype in males in the recessive model is associated with L<sub>5</sub>-S<sub>1</sub> IVDD.

A study of the association of pairs of polymorphic alleles with IVDD showed that *COL1A1rs1800012/VDRrs2228570* (p = 0.01); *COL2A1rs1793953/VDRrs2228570* (p = 0.0002); *COL2A1rs2276454/COL2A1rs1793953* (p = 0.0048) are associated with C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub> IVDD and *COL2A1rs2276454/COL2A1rs1793953* are associated with L<sub>4</sub>-L<sub>5</sub> IVDD (p = 0.001). It should be noted that the *COL2A1rs2276454* polymorphisms in the group of men with L<sub>5</sub>-S<sub>1</sub> IVDD can potentially have a protective value, but two polymorphisms in the *COL2A1* gene *rs2276454* and *rs1793953* are associated with C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub> and L<sub>4</sub>-L<sub>5</sub> IVDD in the general group of patients. The data obtained give reason to assume that random combinations of polymorphic alleles of different collagen genes are important in the formation of degenerative processes in the intervertebral disc.

**Prospects for further research.** The importance of genetic research for the implementation of personalized medicine and prognosis dictates the need to establish associations of genetic variants with socially significant degenerative processes of intervertebral discs. To further improve the results, it is necessary to increase the studied groups, as well as to introduce a more advanced polygenic analysis.

**Study limitations.** It is necessary to conduct research with the involvement of a larger contingent of individuals, especially with degenerative processes in the cervical spine.

## Conclusions

C/C genotype of *VDRrs2228570* in males is associated with L<sub>5</sub>-S<sub>1</sub> IVDD. *COL2A1rs2276454* variant may have a protective effect on the development of degenerative changes L<sub>5</sub>-S<sub>1</sub> IVDD in males. T/C genotype of *VDRrs2228570* indicates its potential protective value in men with L<sub>5</sub>-S<sub>1</sub> IVDD. The pairs of alleles *COL1A1rs1800012/VDRrs2228570*, *COL2A1rs1793953/VDRrs2228570*, *COL2A1rs2276454/COL2A1rs1793953* are associated with C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub> IVDD. The pair of alleles *COL2A1rs2276454/COL2A1rs1793953* is associated with L<sub>4</sub>-L<sub>5</sub> IVDD.

## References

1. Zak M, Pezowicz C. Effect of overload on changes in mechanical and structural properties of the annulus fibrosus of the intervertebral disc. *Biomech Model Mechano-*

*biol.* 2021 Dec;20(6):2259-2267. doi: 10.1007/s10237-021-01505-w.

2. Samanta A, Lufkin T, Kraus P. Intervertebral disc degeneration. Current therapeutic options and challenges. *Front Public Health.* 2023 Jul 6;11:1156749. doi: 10.3389/fpubh.2023.1156749.

3. Leite Pereira C, Grad S, Gonçalves RM. Biomarkers for intervertebral disc and associated back pain: From diagnosis to disease prognosis and personalized treatment. *JOR Spine.* 2023 Oct 2;6(4):e1280. doi: 10.1002/jsp2.1280.

4. Goel S, Deshpande S, Dhaniwala N, Singh R, Suneja A, Jadawala VH. A Comprehensive Review of Genetic Variations in Collagen-Encoding Genes and Their Implications in Intervertebral Disc Degeneration. *Cureus.* 2024 Jan 22;16(1):e52708. doi: 10.7759/cureus.52708.

5. Murphy K, Lufkin T, Kraus P. Development and Degeneration of the Intervertebral Disc — Insights from Across Species. *Vet Sci.* 2023 Aug 24;10(9):540. doi: 10.3390/vetsci10090540.

6. Gahlawat S, Nanda V, Shreiber DI. Designing collagens to shed light on the multi-scale structure-function mapping of matrix disorders. *Matrix Biol Plus.* 2023 Dec 14;21:100139. doi: 10.1016/j.mplus.2023.100139.

7. Sharma U, Carrique L, Vadon-Le Goff S, Mariano N, Georges RN, et al. Structural basis of homo- and heterotrimerization of collagen I. *Nat Commun.* 2017 Mar 10;8:14671. doi: 10.1038/ncomms14671.

8. Han S, McBride DJ, Losert W, Leikin S. Segregation of type I collagen homo- and heterotrimers in fibrils. *J Mol Biol.* 2008 Oct 31;383(1):122-132. doi: 10.1016/j.jmb.2008.08.008.

9. Chen Y, Yang S, Tavormina J, Tampe D, Zeisberg M, et al. Oncogenic collagen I homotrimers from cancer cells bind to  $\alpha 3 \beta 1$  integrin and impact tumor microbiome and immunity to promote pancreatic cancer. *Cancer Cell.* 2022 Aug 8;40(8):818-834.e9. doi: 10.1016/j.ccell.2022.06.011.

10. Sawamura S, Makino K, Ide M, et al. Elevated Alpha 1(I) to Alpha 2(I) Collagen Ratio in Dermal Fibroblasts Possibly Contributes to Fibrosis in Systemic Sclerosis. *Int J Mol Sci.* 2022 Jun 18;23(12):6811. doi: 10.3390/ijms23126811.

11. Xie G, Liang C, Yu H, Zhang Q. Association between polymorphisms of collagen genes and susceptibility to intervertebral disc degeneration: a meta-analysis. *J Orthop Surg Res.* 2021 Oct 18;16(1):616. doi: 10.1186/s13018-021-02724-8.

12. Pluijm SM, van Essen HW, Bravenboer N, Uiterlinden AG, Smit JH, et al. Collagen type I alpha 1 Sp1 polymorphism, osteoporosis, and intervertebral disc degeneration in older men and women. *Ann Rheum Dis.* 2004 Jan;63(1):71-77. doi: 10.1136/ard.2002.002287.

13. Oichi T, Taniguchi Y, Oshima Y, Tanaka S, Saito T. Pathomechanism of intervertebral disc degeneration. *JOR Spine.* 2020 Feb 13;3(1):e1076. doi: 10.1002/jsp2.1076.

14. Ohnishi T, Novais EJ, Risbud MV. Alterations in ECM signature underscore multiple sub-phenotypes of in-

tervertebral disc degeneration. *Matrix Biol Plus*. 2020 Apr 21;6–7:100036. doi: 10.1016/j.mbplus.2020.100036.

15. Li X, Yang S, Qin L, Yang S. Type II collagen-positive embryonic progenitors are the major contributors to spine and intervertebral disc development and repair. *Stem Cells Transl Med*. 2021 Oct;10(10):1419-1432. doi: 10.1002/sctm.20-0424.

16. Novais EJ, Tran VA, Johnston SN, Darris KR, Roupas AJ, et al. Long-term treatment with senolytic drugs Dasatinib and Quercetin ameliorates age-dependent intervertebral disc degeneration in mice. *Nat Commun*. 2021 Sep 3;12(1):5213. doi: 10.1038/s41467-021-25453-2.

17. Yang X, Jia H, Xing W, Li F, Li M, Sun K, Zhu Y. Multiple variants in collagen genes are associated with the susceptibility to lumbar disc herniation in the Chinese population. *Eur Spine J*. 2020 Jul;29(7):1709-1716. doi: 10.1007/s00586-020-06299-6.

18. Deng Y, Tan XT, Wu Q, Wang X. Correlations Between COL2A and Aggrecan Genetic Polymorphisms and the Risk and Clinicopathological Features of Intervertebral Disc Degeneration in a Chinese Han Population: A Case-Control Study. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2017 Feb;21(2):108-115. doi: 10.1089/gtmb.2016.0256.

19. Colombini A, De Luca P, Cangelosi D, et al. High-Throughput Gene and Protein Analysis Revealed the Response of Disc Cells to Vitamin D, Depending on the VDR FokI Variants. *Int J Mol Sci*. 2021 Sep 4;22(17):9603. doi: 10.3390/ijms22179603.

20. Voltan G, Cannito M, Ferrarese M, Ceccato F, Camozzi V. Vitamin D: An Overview of Gene Regulation, Ranging from Metabolism to Genomic Effects. *Genes (Basel)*. 2023 Aug 25;14(9):1691. doi: 10.3390/genes14091691.

21. Panda S, Tiwari A, Luthra K, Sharma SK, Singh A. Association of FokI VDR polymorphism with Vitamin D and its associated molecules in pulmonary tuberculosis patients and their household contacts. *Sci Rep*. 2019 Oct 24;9(1):15251. doi: 10.1038/s41598-019-51803-8.

22. Usategui-Martín R, De Luis-Román DA, Fernández-Gómez JM, Ruiz-Mambrilla M, Pérez-Castrillón JL. Vitamin D Receptor (VDR) Gene Polymorphisms Modify the Response to Vitamin D Supplementation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2022 Jan 15;14(2):360. doi: 10.3390/nu14020360.

23. Costăchescu B, Niculescu AG, Teleanu RI, Iliescu BF, Rădulescu M, et al. Recent Advances in Managing Spinal Intervertebral Discs Degeneration. *Int J Mol Sci*. 2022 Jun 9;23(12):6460. doi: 10.3390/ijms23126460.

24. De Luca P, de Girolamo L, Perucca Orfei C, et al. Vitamin D's Effect on the Proliferation and Inflammation of Human Intervertebral Disc Cells in Relation to the Functional Vitamin D Receptor Gene FokI Polymorphism. *Int J Mol Sci*. 2018 Jul 9;19(7):2002. doi: 10.3390/ijms19072002.

25. Gaydarski L, Sirakov I, Uzunov K, et al. A Case-Control Study of the FokI Polymorphism of the Vitamin D Receptor Gene in Bulgarians With Lumbar Disc Herniation. *Cureus*. 2023 Sep 20;15(9):e45628. doi: 10.7759/cureus.45628.

26. Fiani B, Covarrubias C, Jarrah R. Genetic Predictors of Early-Onset Spinal Intervertebral Disc Degeneration: Part Two of Two. *Cureus*. 2021 May 22;13(5):e15183. doi: 10.7759/cureus.15183.

27. Zong Q, Ni D, Li L, Shi Y. Association of rs2228570 polymorphism of vitamin D receptor gene with degenerative disc disease: a meta-analysis involving 2947 subjects. *Int J Clin Exp Med*. 2015 Dec 15;8(12):22108-22116.

28. Won S, Elston RC. The power of independent types of genetic information to detect association in a case-control study design. *Genet Epidemiol*. 2008 Dec;32(8):731-756. doi: 10.1002/gepi.20341.

29. Solé X, Guinó E, Valls J, Iñiesta R, Moreno V. SNPStats: a web tool for the analysis of association studies. *Bioinformatics*. 2006 Aug 1;22(15):1928-1929. doi: 10.1093/bioinformatics/btl268.

30. SNPStats. Cancer Prevention and Control Program Catalan Institute of Oncology [Internet]. 20.02.2018. Available from: <https://www.snpstats.net/start.htm>.

31. National Center for Biotechnology Information [Internet]. 04.11.1988. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=rs1800012>.

32. National Center for Biotechnology Information [Internet]. 4.11.1988. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs2276454>.

33. National Center for Biotechnology Information [Internet]. 4.11.1988. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs1793953>.

34. National Center for Biotechnology Information [Internet]. 4.11.1988. Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs2228570/#frequency\\_tab](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs2228570/#frequency_tab).

35. Oelschlaeger P. Molecular Mechanisms and the Significance of Synonymous Mutations. *Biomolecules*. 2024 Jan 20;14(1):132. doi: 10.3390/biom14010132.

36. Kirchner S, Cai Z, Rauscher R, et al. Alteration of protein function by a silent polymorphism linked to tRNA abundance. *PLoS Biol*. 2017 May 16;15(5):e2000779. doi: 10.1371/journal.pbio.2000779.

37. Bartoszewski R, Króliczewski J, Piotrowski A, et al. Codon bias and the folding dynamics of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. *Cell Mol Biol Lett*. 2016 Oct 19;21:23. doi: 10.1186/s11658-016-0025-x.

38. Uitterlinden AG, Weel AEAM, Burger H, et al. Interaction between the vitamin D receptor gene and collagen type I $\alpha$ 1 gene in susceptibility for fracture. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2001;16(2):379. doi: 10.1359/jbmr.2001.16.2.379.

39. Fernandez C, Tennyson J, Priscilla AS. Osteoporosis and its Association with Vitamin D Receptor, Oestrogen  $\alpha$  Receptor, Parathyroid Receptor and Collagen Type I alpha Receptor Gene Polymorphisms with Bone Mineral Density: A Pilot Study from South Indian Postmenopausal Women of Tamil Nadu. *Biochem Genet*. 2022 Dec;60(6):2015-2036. doi: 10.1007/s10528-022-10197-5.

Received 06.05.2024

Revised 10.06.2024

Accepted 14.06.2024 ■

**Information about authors**

Pedachenko Ye.H., Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Research Supervisor, Department of Miniinvasive and Laser Spinal Neurosurgery, State Institution "Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: pedach@i.ua; <http://orcid.org/0000-0003-4759-6019>

Vasylieva I.H., PhD in Biological Sciences, Head of Department of Neurobiochemistry, State Institution "Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: vigvasileva@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0003-6632-4206>

Khyzhnyak M.V., Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Miniinvasive and Laser Spinal Neurosurgery, State Institution "Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: Khyzhnyak63@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-4321-5354>

Chopyck N.G., PhD in Biological Sciences, Leading Researcher, Department of Neurobiochemistry, State Institution "Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: natalia.chopyck@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0003-1024-1556>

Tsyubko O.I., Research Assistant, Department of Neurobiochemistry, State Institution "Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: tsjubkoolga@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0003-0138-4643>

Dmytrenko A.B., Research Assistant, Department of Neurobiochemistry, State Institution "Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: angelikdmit.bor@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-0141-3697>

Makarova T.A., Research Assistant, Department of Neurobiochemistry, State Institution "Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: tatyana.makarova77799@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0001-5203-450X>

Troyan O.I., MD, PhD, Associate Professor, Department of Neurosurgery, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: olexandrtr@gmail.com; <http://orcid.org/0009-0004-7122-1342>

Ksenzov T.A., Neurosurgeon, Medical House Odrex, Odesa, Ukraine; e-mail: ksenzovtimur@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0001-8305-8563>

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

**Information about funding.** The work was carried out at the expense of the state budget within the scope of the scientific topic "Investigating collagen and vitamin D receptor gene polymorphisms among people with degenerative diseases of the intervertebral discs" (registration number 0119U103927).

**Authors' contribution.** Ye.H. Pedachenko — concept and design of the study, final approval of the article; I.H. Vasylieva — research concept and design, data analysis and interpretation, statistical processing of results, writing the article; M.V. Khyzhnyak, O.I. Troyan, T.A. Ksenzov — collection of research material; N.G. Chopyck — writing and editing the article; O.I. Tsyubko, A.B. Dmytrenko, T.A. Makarova — genotyping.

**Педаченко Є.Г.<sup>1</sup>, Васильєва І.Г.<sup>1</sup>, Хижняк М.В.<sup>1</sup>, Чопик Н.Г.<sup>1</sup>, Цюбко О.І.<sup>1</sup>, Дмитренко А.Б.<sup>1</sup>, Макарова Т.А.<sup>1</sup>, Троян О.І.<sup>2</sup>, Ксензов Т.А.<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>ДУ «Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України», м. Київ, Україна

<sup>2</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

<sup>3</sup>Медичний дім Одrex, м. Одеса, Україна

## Поліморфізми *rs1800012*, *rs2276454*, *rs1793953* генів колагенів фіброзного кільця та гена *VDR rs2228570* за умови дегенерації міжхребцевих дисків

**Резюме.** *Актуальність.* Спінальні захворювання спричиняють значну втрату працездатності; вважається, що до 70 % їх випадків мають генетичну складову. *Мета* дослідження: вивчити асоціації поліморфізмів *COL1A1rs1800012*, *COL2A1rs2276454*, *COL2A1rs1793953* (гени колагену) та *VDRrs2228570* із дегенерацією міжхребцевих дисків  $L_4-L_5$ ,  $L_5-S_1$ ,  $C_5-C_7$  в етнічних українців. *Матеріали та методи.* Дослідження включало 90 осіб із дегенерацією міжхребцевих дисків  $L_5-S_1$ , 50 —  $L_4-L_5$ , 30 —  $C_5-C_7$  та 66 осіб контрольної групи без дегенерації вищезазначених дисків. Для генотипування використовували набори Applied Biosystems (США). Статистичний аналіз виконували за допомогою програми SNPStats. *Результати.* У чоловіків генотип С/С асоційований із дегенерацією  $L_5-S_1$  (відношення шансів (ВШ) 2,255, 95% довірчий інтервал (ДІ): 1,089–4,670;  $\chi^2 = 4,905$ ;  $p = 0,027$ ), тоді як генотип С/Т може виконувати захисну функцію (у 2,7 раза частіше зустрічався в контрольній групі: ВШ 0,418, 95% ДІ: 0,217–0,802;  $\chi^2 = 6,689$ ,  $p = 0,009$ ). Генотип С/Т також може мати захисне значення при дегенерації  $C_5-C_7$  у чоловіків: його частота в чоловіків контрольної групи була вищою порівняно з жінками (ВШ = 3,85, 95% ДІ: 1,086–13,648;  $\chi^2 = 4,67$ ;  $p = 0,03$ ).

Варіант *COL2A1rs2276454* може виконувати захисну дію щодо дегенерації диска  $L_5-S_1$  (генотип G/A в 3,5 раза частіше зустрічався в контрольній групі (ВШ = 3,50; 95% ДІ: 1,26–9,72;  $\chi^2 = 6,02$ ;  $p = 0,015$ )). Із дегенеративними змінами диска  $L_4-L_5$  у загальній групі обстежених асоційована пара алелів *COL2A1rs2276454/COL2A1rs1793953* ( $p = 0,001$ ); із дегенерацією диска  $C_5-C_7$  — пари алелів *COL1A1rs1800012/VDRrs2228570*, *COL2A1rs1793953/VDRrs2228570* та *COL2A1rs2276454/COL2A1rs1793953* ( $p = 0,01$ ;  $p = 0,0002$ ;  $p = 0,0048$  відповідно). *Висновки.* Генотип С/С *VDRrs2228570* у чоловіків асоційований із дегенерацією міжхребцевих дисків  $L_5-S_1$ . Генотип Т/С *VDRrs2228570* може мати захисне значення в чоловіків із дегенерацією  $L_5-S_1$  та  $C_5-C_7$ . Варіант *COL2A1rs2276454* може мати захисний ефект щодо розвитку дегенеративних змін диска  $L_5-S_1$  у чоловіків. Пари алелів *COL1A1rs1800012/VDRrs2228570*, *COL2A1rs1793953/VDRrs2228570* та *COL2A1rs2276454/COL2A1rs1793953* асоційовані з дегенерацією диска  $C_5-C_7$ , тоді як пара алелів *COL2A1rs2276454/COL2A1rs1793953* пов'язана з дегенерацією  $L_4-L_5$ .

**Ключові слова:** дегенерація міжхребцевого диска; *rs1800012*; *rs2276454*; *rs1793953*; *rs2228570*; нерівноважне зчеплення



Нехлопочин О.С., Вербов В.В., Вербовська С.А., Чешук Є.В.

Інститут нейрохірургії імені академіка А.П. Ромоданова НАМН України, м. Київ, Україна

## Метааналіз частоти переломів груднопоперекового переходу в контексті травматичних ушкоджень хребта у дорослого населення

**Резюме. Актуальність.** Травматичні ушкодження хребта є значущою медико-соціальною проблемою, що зумовлено як великими витратами при первинному наданні медичної допомоги постраждалим, так і тривалою та дорогою реабілітацією. Груднопоперековий перехід (ГПП) через біомеханічні особливості є зоною, схильною до пошкоджень, проте дані щодо фактичної частоти пошкоджень цієї зони, що існують у доступній літературі, суперечливі. **Мета:** оцінити частку переломів у зоні ГПП у загальній структурі травматичних ушкоджень хребта в дорослого населення. **Матеріали та методи.** Проведено метааналіз на основі пошуку в базі даних MEDLINE за термінами MeSH і ключовими словами в заголовках та анотаціях для виявлення досліджень, що відповідають критеріям залучення. Пошук виявив 22 повноформатні статті. Вилучення й аналіз даних проведено двома незалежними експертами. **Результати.** Встановлено, що в загальній структурі пошкоджень хребта на частку переломів у зоні ГПП припадає 46,51 % (95% довірчий інтервал (ДІ): 36,76–56,27 %), зокрема на переломи на рівні Th11 — 4,26 % (95% ДІ: 3,35–5,17 %), Th12 — 13,98 % (95% ДІ: 10,41–17,56 %), на рівні L1 — 22,21 % (95% ДІ: 17,66–26,76 %), L2 — 9,69 % (95% ДІ: 6,82–12,57 %). Серед пошкоджень груднопоперекового відділу хребта частота травми ГПП становить 61,88 % (95% ДІ: 52,53–71,22 %). У межах ГПП переломи хребця Th11 трапляються з частотою 10,2 % (95% ДІ: 8,05–12,36 %), хребця Th12 — 26,56 % (95% ДІ: 22,42–30,7 %), L1 — 42,76 % (95% ДІ: 39,7–45,81 %) і L2 — 20,48 % (95% ДІ: 16,73–24,23 %). **Висновки.** Проведений метааналіз дав змогу виявити об'єктивні показники частоти розподілу переломів ГПП у загальній структурі травматичних ушкоджень хребта. За нашими даними, це перше дослідження, у якому за допомогою метааналізу отримано таку деталізовану інформацію.

**Ключові слова:** метааналіз; груднопоперековий перехід; хребет; травматичне пошкодження; частотний розподіл; епідеміологія

### Вступ

За даними *Global Burden of Disease*, у 2019 р. у світі зареєстровано близько 8,5 млн випадків травматичних переломів хребта (ТПП), що становило близько 4,8 % від усіх пошкоджень опорно-рухового апарату [1]. Незважаючи на відносно невелику частку в загальній структурі травм, ТПП є значущою медико-соціальною проблемою, що зумовлено як великими витратами при первинному наданні медичної допомоги постраждалим, так і тривалою та дорогою реабілітацією [2, 3]. Також значну проблему становить тимчасова чи стійка, часткова, іноді повна втрата працездатності найактивнішої та працездатної частини населення [4].

Організація спеціалізованої медичної допомоги, її структура і прогнозовані витрати, як плановані, так і

фактичні, ґрунтуються на епідеміологічних показниках. Щодо ТПП у сучасній літературі є велика кількість публікацій, присвячених цьому аспекту. Деякі автори зазначають, що наявні дані мають низьку практичну значущість, оскільки в більшості випадків розглядають частоту розподілу ТПП за анатомічними відділами хребта: шийний, грудний і поперековий. З практичного погляду через принципово різні стратегічні й тактичні підходи, прогнозовані наслідки лікування, а отже, економічні витрати, доцільно розглядати такі відділи: супрааксіальний шийний відділ хребта (C1-C2), субаксіальний шийний відділ хребта (C3-C7), грудний відділ (Th1-Th10), груднопоперековий перехід (ГПП, Th11-L2) і поперековий відділ (L3-L5) [5]. Проте дані щодо частоти пошкодження окремих відділів хребта

згідно із запропонованою класифікацією в загальній структурі ТПП трапляються рідко, часто суперечливі та не дають змоги сформулювати уявлення про характер проблеми в цілому.

**Мета:** оцінити частку переломів у зоні ГПП у загальній структурі травматичних ушкоджень хребта в дорослого населення.

## Матеріали та методи

**Дизайн дослідження:** метааналіз, проведений відповідно до рекомендацій *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)* [6].

### Критерії залучення

Для залучення в дослідження оцінювали статті англійською мовою, що містять дані про пацієнтів, які отримали перелом хребта внаслідок закритої травми. Відбирали дослідження, що ідентифікували частоту переломів кожного хребця (абсолютна кількість або відсоток від загальної кількості) у діапазоні C1-L5 (усі переломи хребта), Th1-L5 (переломи груднопоперекового відділу хребта), Th1-L2 (частотна характеристика в межах ГПП), а також дослідження, що надають дані про кількість ушкоджень, стратифікованих по відділах, у яких ГПП виділено окремо і чітко верифіковано як зону Th1-L2.

### Критерії вилучення

Тематичні обмеження:

— дослідження, сфокусовані на біомеханіці, діагностичних особливостях чи методах лікування ТПП;

— статті, що акцентують увагу на травмах шийного відділу або ТПП при специфічних захворюваннях (дифузний ідіопатичний скелетний гіперостоз, анкілозуючий спондиліт);

— дослідження, пов'язані з метаболічними порушеннями (діабет, ожиріння);

— публікації, присвячені переломам на тлі остеопорозу, остеопенії чи патологічним переломам при мета-стазах;

— статті, які фокусуються лише на спинномозкових травмах з неврологічними симптомами, крім випадків, коли неврологічний дефіцит не є критерієм залучення.

Вікові та демографічні обмеження:

— епідеміологічні дослідження травм хребта у дітей, підлітків або осіб літнього віку, присвячені лише віковим остеопоротичним ушкодженням.

Специфічні умови чи популяції:

— публікації, присвячені травмам у військовослужбовців;

— статті, присвячені певним механізмам травми (наприклад, травми від ременя безпеки), але конкретизація обставин травми, наприклад дорожньо-транспортна пригода, не була причиною вилучення;

— дослідження, що обмежуються аналізом певних комбінацій травм опорно-рухового апарату, наприклад переломи кульшової западини та хребта, або специфічних клінічних випадків.

Інші критерії:

— оглядові статті;

— публікації, присвячені певним типам ушкоджень, наприклад травматичний спондилоптоз, вибуховий перелом тощо.

### Джерела даних

Як основне джерело інформації використано пошукову систему *PubMed*, що надає інтегрований доступ до бази даних *MEDLINE* та інших джерел інформації. Для підвищення специфічності й точності пошуку і мінімізації кількості публікацій, що відповідають критеріям вилучення, пошуковий запит містив *MeSH*-терміни та ключові слова в заголовках й анотаціях (ТІАВ). Синтаксис пошукового запиту, використаний під час первинного пошуку:

*(“epidemiology”[Subheading] OR “Epidemiology”[MeSH] OR epidemiology[tiab] OR epidemiological[tiab] OR population[tiab] OR population-based[tiab] OR incidence[tiab] OR prevalence[tiab] OR burden[tiab])*

*AND (“spinal injuries”[MeSH] OR “spinal fractures”[MeSH] OR “spinal fracture\*”[tiab] OR “spinal fracture dislocation\*”[tiab] OR “vertebral fracture\*”[tiab] OR “thoracic fracture\*”[tiab] OR “lumbar fracture\*”[tiab] OR “spinal injury”[tiab] OR “spinal column injury” OR “spinal injuries”[tiab] OR “spinal column injuries”)*

*AND (trauma[tiab] OR traumatic[tiab] OR injury[tiab])*

*NOT (“osteoporosis”[MeSH] OR osteoporosis[tiab] OR pediatric[tiab] OR sacral[tiab] OR “spinal cord injury”[tiab] OR SCI[tiab] OR adolescent[tiab] OR burst[tiab] OR ankylosing[tiab] OR arterial[tiab] OR elderly[tiab] OR mortality[tiab] OR cervical[tiab]).*

Вторинним джерелом інформації були бібліографічні посилання з відібраних для аналізу публікацій. На початковому етапі пошуку обов'язковою умовою була наявність анотації. Часовий діапазон публікацій не регламентували.

### Вибір досліджень

Пошук літератури, що відповідав меті дослідження, проведено в січні — лютому 2024 року. Усі етапи пошуку (рис. 1) виконані незалежно трьома дослідниками. Після формування остаточного списку публікацій два незалежні експерти проводили вилучення й обробку даних. У разі виникнення спірних питань рішення приймали колегіально.

### Процес відбору

На першому етапі пошуку отримано 1070 результатів, що охоплюють публікації за 1970–2023 рр. При аналізі заголовків публікацій 963 вилучено, зокрема 165 — через невідповідність темі дослідження. Для аналізу резюме відібрано 107 публікацій, з яких 56 вилучено через недостатню деталізацію даних (26), аналіз одного відділу хребта (16), акцент на хребетно-спинномозковій травмі (ХСМТ) (14). Детально проаналізовано 51 повнотекстову статтю, з них 34 не залучено в дослідження через недостатню деталізацію даних (22), акцент на ХСМТ (7), специфічну категорію пацієнтів (5). Крім то-

го, при аналізі бібліографічних посилань 17 публікацій, відібраних для аналізу, додатково виявлено 5 статей, які відповідають усім критеріям дослідження.

### Збір даних

Збір даних виконували незалежно два експерти. Враховували такі параметри: країна проведення дослідження, тривалість дослідження, кількість центрів, що брали участь у дослідженні, категорії пацієнтів та їхня кількість у кожному дослідженні. Числові дані вибирали з публікацій відповідно до поданого формату або як абсолютну кількість переломів, або як частку від загальної кількості травматичних пошкоджень хребта. У випадках, коли дані наведено як відносну величину, проводили перерахунок в абсолютне значення для порівнянності результатів. Залежно від даних, наведених у публікаціях, урахувували деякі або всі такі показники: загальна кількість переломів у зоні C1-L5, Th1-L5, Th11-L2 та окремо для кожного хребця ГПП.

### Методи зменшення похибки

Через значну гетерогенність аналізованих досліджень для підвищення об'єктивності даних виконано ранжування публікацій за двома критеріями, кожен з яких оцінювали в балах. Остаточну вагу кожного дослідження в аналізі визначали за сумою балів і враховували при статистичній обробці даних:

- кількість центрів (університети, лікарні тощо), що брали участь у дослідженні:
- декілька центрів або дані реєстру — 2 бали;
- один центр — 1 бал;
- категорія пацієнтів:

- усі постраждалі — 2 бали;
- певна категорія постраждалих — 1 бал.

### Статистичний аналіз

Для аналізу даних і синтезу результатів по всіх категоріях використовували модель з випадковими ефектами, розраховану в середовищі для статистичних обчислень R (версія 4.3.2, *R Foundation for Statistical Computing*) за допомогою пакета metafor (версія 4.6-0) [7]. Аналізи проводили в середовищі RStudio (версія 2023.12.0+369 *Ocean Storm Release*). Оцінку гетерогенності досліджень проводили з використанням статистики  $I^2$ , що дає змогу оцінити частку загальної варіації результатів, зумовлену гетерогенністю досліджень, а не випадковістю.

### Результати

#### Аналіз відібраних досліджень

У результаті проведеного пошуку для подальшого аналізу відібрано 22 публікації із загальною кількістю пацієнтів 8779 [8–29]. Коротку характеристику досліджень подано в табл. 1.

Проаналізовано дослідження, опубліковані в період із 1991 до 2019 р., з діапазоном збору даних із 1985 до 2017 р. З огляду на специфіку тематики закономірно, що більшість публікацій (81,8 %) мали ретроспективний дизайн. Виявлено лише 4 (18,2 %) проспективних дослідження [9, 14, 17, 25]. За кількістю центрів, що брали участь у зборі інформації, переважали моноцентрові дослідження — 72,7 % [8, 10, 12–15, 17–20, 22, 24–28]. Два і більше центри використано в 5 дослідженнях (22,7 %) [9, 11, 16, 21, 29].

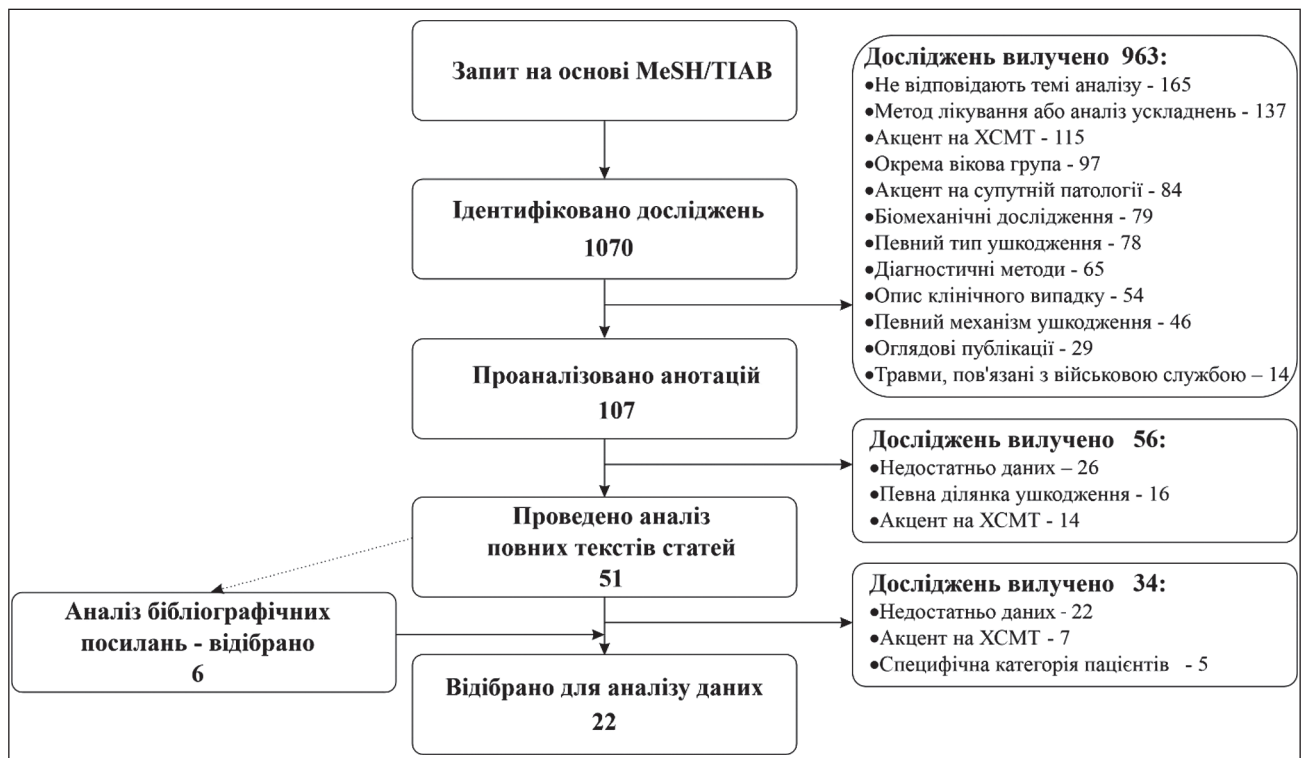


Рисунок 1. Алгоритм пошуку

В 11 (50 %) публікаціях наведено результати досліджень, у яких враховували всі випадки травматичних ушкоджень, зареєстровані в пацієнтів у межах часового інтервалу, визначеного в цих дослідженнях за критеріями вибірки [9–11, 17–22, 25, 29]. У другій половині відібраних нами публікацій акцентовано увагу на особливостях епідеміології ТПП в окремії категорії постраждалих, наприклад травмах, отриманих при заняттях зимовими видами спорту [28], парашутним спортом [15], унаслідок дорожньо-транспортної пригоди [23] тощо. Аналіз географічного розподілу центрів, де проведено збір і аналіз інформації, виявив, що 9 (40,9 %) досліджень виконано в країнах Європи [9–15, 19, 21, 24, 26, 27], 7 (31,8 %) — у країнах Азії [8, 10, 12, 16, 18, 20, 29], 6 (27,3 %) — у Північній Америці [11, 17, 22, 23, 25, 28].

Вірогідну інформацію про кількість переломів у зоні хребців С1-L5 наведено в 15 (68,2 %) публікаціях

[8–11, 15, 16, 18, 19, 21, 22, 24, 25, 27–29], у зоні хребців Th1-L5 — також у 15 (68,2 %) [8–11, 13–19, 21, 22, 24, 25, 27–29]. Відповідно до критеріїв залучення у вибірку інформація про сумарну кількість травм ділянки ГПП наявна в усіх роботах, але в 3 (13,6 %) публікаціях відсутні дані щодо частоти пошкоджень кожного хребця в межах ГПП [9, 22, 25]. За ступенем інформативності по 9 (40,9 %) публікацій отримали 2 бали [8, 12–15, 24, 26–28] і 3 бали [10, 16–20, 22, 23, 25], решту (18,2 %) оцінено 4 балами [9, 11, 21, 29].

#### Результати аналізу

Після статистичної обробки отримано такі дані щодо частоти пошкоджень:

- у загальній структурі пошкоджень хребта:
- переломи в зоні ГПП — 46,51 % (95% ДІ 36,76–56,27 %);

Таблиця 1. Перелік публікацій, залучених у метааналіз

Перший автор і рік публікації	Країна	Терміни проведення дослідження	Дизайн дослідження	Кількість центрів, де проведено дослідження	Категорія постраждалих	Аналізована ділянка	Кількість хворих
Alkhathlan K.M. (2019)	Саудівська Аравія	9 міс.	Ретроспективне	Моноцентрове	Обмежена	С1-L5	120
Bouyer B. (2015)	Франція	12 міс.	Проспективне	Мультицентрове	Усі	С1-L5	518
Chabok Sh.Y. (2010)	Іран	2005–2006	Ретроспективне	Одноцентрове	Усі	С1-L5	245
Cooper C. (1992)	США	1985–1989	Ретроспективне	Мультицентрове	Усі	С1-L5	341
Dai L. (2004)	Китай	1988–1997	Ретроспективне	Одноцентрове	Обмежена	Th11-L2	147
Gosteli G. (2016)	Швейцарія	1998–2008	Ретроспективне	Одноцентрове	Обмежена	Th1-L5	219
Grazio S. (2005)	Хорватія	–	Проспективне	Одноцентрове	Обмежена	Th1-L5	50
Hasler R.M. (2012)	Швеція	2000–2009	Ретроспективне	Одноцентрове	Обмежена	С1-L5	181
Heidari P. (2010)	Іран	1999–2004	Ретроспективне	Мультицентрове	Обмежена	С1-L5	619
Holmes J.F. (2001)	США	1997–1998	Проспективне	Одноцентрове	Усі	Th1-L5	152
Kano H. (2019)	Японія	2007–2016	Ретроспективне	Одноцентрове	Усі	С1-L5	291
Leucht P. (2009)	Німеччина	1996–2000	Ретроспективне	Одноцентрове	Усі	С1-L5	562
Li B. (2019)	Китай	2006–2015	Ретроспективне	Одноцентрове	Усі	Th11-L2	132
Niemi-Nikkola V. (2018)	Фінляндія	2007–2011	Ретроспективне	Мультицентрове	Усі	С1-L5	971
Ovalle F.A.T. (2014)	Мексика	2013–2014	Ретроспективне	Одноцентрове	Усі	С1-L5	60
Pintar F. (2012)	США	1993–2010	Ретроспективне	Реєстр	Обмежена	Th11-L2	122
Roche S.J. (2008)	Велика Британія	4 роки	Ретроспективне	Одноцентрове	Обмежена	С1-L5	285
Saboe L.A. (1991)	Канада	–	Проспективне	Одноцентрове	Усі	С1-L5	508
Sellier A. (2019)	Франція	2010–2017	Ретроспективне	Одноцентрове	Обмежена	Th11-L2	26
Siebenga J. (2006)	Нідерланди	1990–2003	Ретроспективне	Одноцентрове	Обмежена	С1-L5	32
Tarazi F. (1999)	Канада	1994–1996	Ретроспективне	Одноцентрове	Обмежена	С1-L5	56
Wang H. (2012)	Китай	2001–2010	Ретроспективне	Мультицентрове	Усі	С1-L5	3142

- переломи на рівні Th11 — 4,26 % (95% ДІ 3,35–5,17 %);
- переломи на рівні Th12 — 13,98 % (95% ДІ 10,41–17,56 %);
- переломи на рівні L1 — 22,21 % (95% ДІ 17,66–26,76 %);
- переломи на рівні L2 — 9,69 % (95% ДІ 6,82–12,57 %);
- у структурі пошкоджень грудопоперекового відділу хребта:
  - переломи в зоні ГПП — 61,88 % (95% ДІ 52,53–71,22 %);
  - переломи на рівні Th11 — 6,26 % (95% ДІ 4,88–7,63 %);
  - переломи на рівні Th12 — 17,37 % (95% ДІ 13,6–21,13 %);
  - переломи на рівні L1 — 27,33 % (95% ДІ 22,65–32,01 %);
  - переломи на рівні L2 — 13,21 % (95% ДІ 9,76–16,66 %);
- у структурі пошкоджень ГПП:

- переломи на рівні Th11 — 10,2 % (95% ДІ 8,05–12,36 %);
- переломи на рівні Th12 — 26,56 % (95% ДІ 22,42–30,7 %);
- переломи на рівні L1 — 42,76 % (95% ДІ 39,7–45,81 %);
- переломи на рівні L2 — 20,48 % (95% ДІ 16,73–24,23 %).

Відзначено, що в усіх випадках результати статистично значущі (велике значення z,  $p < 0,0001$ ), але зареєстровано значну гетерогенність під час обробки даних, що пояснюється відмінностями за дизайном і спрямованістю досліджень, залучених в аналіз. Як приклад наводимо *forest plot* метааналізу частки переломів окремих хребців у зоні ГПП у загальній структурі травматичних ушкоджень хребта (рис. 2).

### Обговорення

Зона ГПП біомеханічно схильна до травматичних ушкоджень [30]. У результаті передачі високоенергетичного травмувального зусилля від грудного відділу,

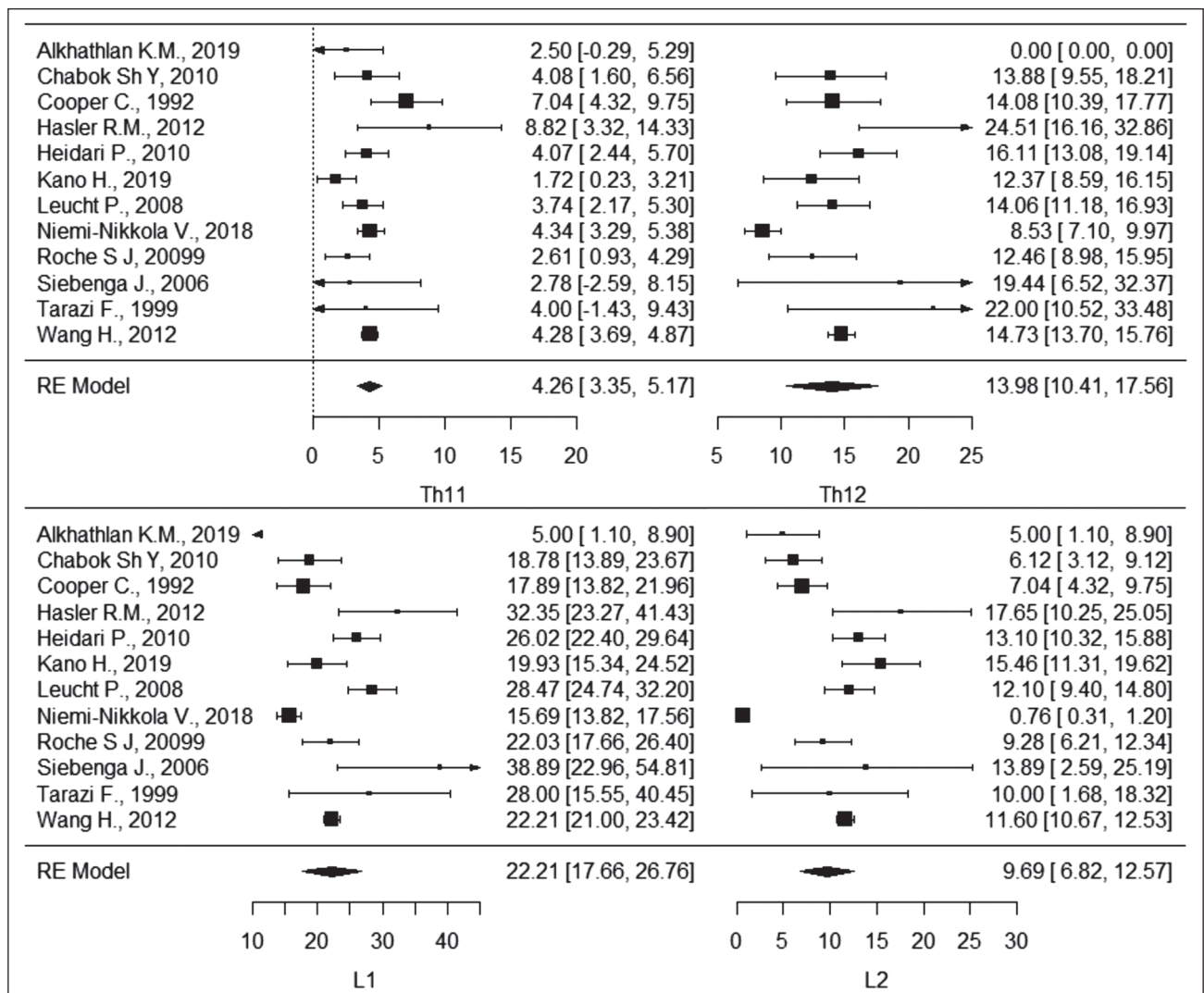


Рисунок 2. Результати метааналізу частки переломів окремих хребців ділянки ГПП у загальній структурі травматичних ушкоджень хребта (%)

що має кіфотичну конфігурацію в діапазоні від 18 до 51°, на поперековий, що характеризується лордозом від 42 до 74°, ділянка ГПП, що в сагітальній площині є практично прямою, зазнає максимальних навантажень [31]. Так, кіфотична форма грудного відділу хребта й розташування центру тяжкості тіла перед хребтом визначає розташування вектора компресійного навантаження наперед від тіл хребців, при цьому ригідність грудної клітки й еластичність заднього лігаментозного комплексу значною мірою компенсують навантаження. У середньонижній ділянці поперекового відділу вектор навантаження розташований позаду щодо хребта, і в компенсації стискальних навантажень беруть участь не лише тіла, але й елементи заднього опорного комплексу [32, 33].

Велика частота травматичних ушкоджень ГПП відома давно і відзначена багатьма дослідниками. Питання щодо частотного розподілу пошкоджень становить не академічний, а практичний інтерес. У низці досліджень, присвячених спробі мінімізувати обсяг хірургічного втручання за рахунок зменшення кількості фіксованих сегментів і, відповідно, витрат на первинному етапі надання допомоги постраждалим, отримано суперечливі результати [34, 35]. Досі «довга» фіксація при травматичних пошкодженнях ГПП є практично стандартом [36].

Хірургія є невід'ємною та необхідною частиною сучасної системи охорони здоров'я. Незважаючи на те, що з початку 2000-х років спостерігається стійка тенденція до збільшення кількості виконуваних хірургічних втручань, відзначено, що щорічна світова потреба для збереження життя й запобігання інвалідності становить щонайменше 143 млн додаткових хірургічних процедур [37, 38]. Хірургія хребта поряд із церебральною хірургією та кардіохірургією є однією з найдорожчих у структурі дореабілітаційних медичних заходів. З огляду на те, що сумарні витрати на проведення хірургічного втручання постраждалим із ТПП у зоні ГПП у середньому вищі, ніж у пацієнтів із травмами груднопоперекового відділу загалом, чітке розуміння частоти переломів на різних рівнях є одним із ключових моментів для оптимізації фінансового забезпечення сучасної охорони здоров'я й забезпечення адекватної та повноцінної допомоги постраждалим [2, 39, 40].

### Обмеження

При проведенні аналізу нами відзначено високу гетерогенність, що певною мірою може вплинути на точність отриманих показників. Це пояснюється низкою причин: у деякі дослідження було залучено невелику кількість пацієнтів, у деяких випадках аналізували окремі категорії постраждалих. Крім того, аналізовані дослідження охоплюють тривалий період збору інформації, що могло призвести до зміни частки переломів у загальній структурі ТПП.

### Висновки

Проведений метааналіз дав змогу визначити об'єктивні показники частки переломів ГПП у загальній структурі ТПП. Згідно з нашими даними, це перше

дослідження, у якому за допомогою метааналізу отримано деталізовану інформацію. Отримані результати можуть бути цікавими для практикуючого лікаря, а також використовуватися при розробці заходів щодо надання допомоги населенню в цілому.

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

**Інформація про фінансування.** Дослідження не має окремого додаткового фінансування.

**Внесок авторів.** Нехлопочин О.С. — розробка та дизайн дослідження, збір матеріалу, статистична обробка матеріалу, написання тексту; Вербов В.В. — збір та обробка матеріалу, редагування тексту; Вербовська С.А. — аналіз матеріалу, статистична обробка, редагування тексту; Чешук Є.В. — збір та обробка матеріалу.

### Список літератури

1. Vos T, Lim SS, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi M, Abbasifard M, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*. 2020;396(10258):1204–1222. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9.
2. Chan BCF, Craven BC, Furlan JC. A scoping review on health economics in neurosurgery for acute spine trauma. *Neurosurg Focus*. 2018;44(5):E15. doi: 10.3171/2018.2.Focus17778, PMID: 29712534.
3. Linhares D, Sousa-Pinto B, Ribeiro da Silva M, Fonseca JA, Neves N. Use and Cost of Orthosis in Conservative Treatment of Acute Thoracolumbar Fractures: A Survey of European and North American Experts. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2021;46(9):E534–e541. doi: 10.1097/brs.0000000000003769, PMID: 33156282.
4. Post RB, Keizer HJ, Leferink VJ, van der Sluis CK. Functional outcome 5 years after non-operative treatment of type A spinal fractures. *Eur Spine J*. 2006;15(4):472–478. doi: 10.1007/s00586-005-0887-5, PMID: 15937675.
5. Liu P, Yao Y, Liu MY, Fan WL, Chao R, Wang ZG, et al. Spinal trauma in mainland China from 2001 to 2007: an epidemiological study based on a nationwide database. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2012;37(15):1310–1315. doi: 10.1097/BRS.0b013e3182474d8b, PMID: 22744399.
6. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ (Clinical research ed)*. 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71, PMID: 33782057.
7. Viechtbauer W. Conducting Meta-Analyses in R with the metafor Package. *Journal of Statistical Software*. 2010;36(3). doi: 10.18637/jss.v036.i03.
8. Alkhatlan KM, Alzahrani MG, Aldosari KH, Alsheddi MI, Alqear AA. Traumatic spinal injuries in the Kingdom of Saudi Arabia: a study of associated injuries, management and mortality. *Pan Afr Med J*. 2019;32:153. doi: 10.11604/pamj.2019.32.153.18047, PMID: 31303924.

9. Bouyer B, Vassal M, Zairi F, Dhenin A, Grelat M, Dubory A, et al. Surgery in vertebral fracture: epidemiology and functional and radiological results in a prospective series of 518 patients at 1 year's follow-up. *Orthopaedics & Traumatology, Surgery & Research*. 2015;101(1):11-15. doi: 10.1016/j.otsr.2014.11.012, PMID: 25596983.
10. Chabok YS, Safaee M, Alizadeh A, Ahmadi Dafchahi M, Taghinnejadi O, Koochakinejad L. Epidemiology of traumatic spinal injury: a descriptive study. *Acta medica Iranica*. 2010;48(5):308-311. PMID: 21287463.
11. Cooper C, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Melton LJ, 3rd. Incidence of clinically diagnosed vertebral fractures: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1985–1989. *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 1992;7(2):221-227. doi: 10.1002/jbmr.5650070214, PMID: 1570766.
12. Dai LY, Yao WF, Cui YM, Zhou Q. Thoracolumbar fractures in patients with multiple injuries: diagnosis and treatment — a review of 147 cases. *J Trauma*. 2004;56(2):348-355. doi: 10.1097/01.Ta.0000035089.51187.43, PMID: 14960979.
13. Gosteli G, Yersin B, Mabire C, Pasquier M, Albrecht R, Carron PN. Retrospective analysis of 616 air-rescue trauma cases related to the practice of extreme sports. *Injury*. 2016;47(7):1414-1420. doi: 10.1016/j.injury.2016.03.025, PMID: 27206845.
14. Grazio S, Korsić M, Jajić I. Prevalence of vertebral fractures in an urban population in Croatia aged fifty and older. *Wien Klin Wochenschr*. 2005;117(1-2):42-47. doi: 10.1007/s00508-004-0292-9, PMID: 15986590.
15. Hasler RM, Hüttner HE, Keel MJ, Durrer B, Zimmermann H, Exadaktylos AK, et al. Spinal and pelvic injuries in airborne sports: a retrospective analysis from a major Swiss trauma centre. *Injury*. 2012;43(4):440-445. doi: 10.1016/j.injury.2011.06.193, PMID: 21762910.
16. Heidari P, Zarei MR, Rasouli MR, Vaccaro AR, Rahimi-Movaghar V. Spinal fractures resulting from traumatic injuries. *Chinese journal of traumatology = Zhonghua chuang shang za zhi*. 2010;13(1):3-9. PMID: 20109360.
17. Holmes JF, Miller PQ, Panacek EA, Lin S, Horne NS, Mower WR. Epidemiology of thoracolumbar spine injury in blunt trauma. *Academic Emergency Medicine: official journal of the Society for Academic Emergency Medicine*. 2001;8(9):866-872. doi: 10.1111/j.1553-2712.2001.tb01146.x, PMID: 11535478.
18. Kano H, Matsuo Y, Kubo N, Fujimi S, Nishii T. Spinal Injuries in Suicidal Jumpers. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2019;44(1):E13-e18. doi: 10.1097/brs.0000000000002757, PMID: 29933334.
19. Leucht P, Fischer K, Muhr G, Mueller EJ. Epidemiology of traumatic spine fractures. *Injury*. 2009;40(2):166-172. doi: 10.1016/j.injury.2008.06.040, PMID: 19233356.
20. Li B, Sun C, Zhao C, Yao X, Zhang Y, Duan H, et al. Epidemiological profile of thoracolumbar fracture (TLF) over a period of 10 years in Tianjin, China. *J Spinal Cord Med*. 2019;42(2):178-183. doi: 10.1080/10790268.2018.1455018, PMID: 29595401.
21. Niemi-Nikkola V, Sajjets N, Ylipoussu H, Kinunen P, Pesälä J, Mäkelä P, et al. Traumatic Spinal Injuries in Northern Finland. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2018;43(1):E45-e51. doi: 10.1097/brs.0000000000002214, PMID: 28441317.
22. Ovalle FAT, Rios EC, Balbuena FR. Incidence and functional evolution of traumatic injuries of the spine. *Columna/Columna*. 2014;13(3):223-227. doi: 10.1590/s1808-1851201413030r106.
23. Pintar FA, Yoganandan N, Maiman DJ, Scarboro M, Rudd RW. Thoracolumbar spine fractures in frontal impact crashes. *Ann Adv Automot Med*. 2012;56:277-283. PMID: 23169137.
24. Roche SJ, Sloane PA, McCabe JP. Epidemiology of spine trauma in an Irish regional trauma unit: a 4-year study. *Injury*. 2008;39(4):436-442. doi: 10.1016/j.injury.2007.12.012, PMID: 18321511.
25. Saboe LA, Reid DC, Davis LA, Warren SA, Grace MG. Spine trauma and associated injuries. *J Trauma*. 1991;31(1):43-48. doi: 10.1097/00005373-199101000-00010, PMID: 1986132.
26. Sellier A, Al Falasi M, Joubert C, Desse N, Beuclet N, Renard A, et al. A summer wave of vertebral fractures: the “deck-slap” injury. *Acta Neurochir (Wien)*. 2019;161(1):139-145. doi: 10.1007/s00701-018-3759-6, PMID: 30539246.
27. Siebenga J, Segers MJ, Elzinga MJ, Bakker FC, Haarman HJ, Patka P. Spine fractures caused by horse riding. *Eur Spine J*. 2006;15(4):465-471. doi: 10.1007/s00586-005-1012-5, PMID: 16408237.
28. Tarazi F, Dvorak MF, Wing PC. Spinal injuries in skiers and snowboarders. *The American journal of sports medicine*. 1999;27(2):177-180. doi: 10.1177/03635465990270021101, PMID: 10102098.
29. Wang H, Zhang Y, Xiang Q, Wang X, Li C, Xiong H, et al. Epidemiology of traumatic spinal fractures: experience from medical university-affiliated hospitals in Chongqing, China, 2001–2010. *J Neurosurg Spine*. 2012;17(5):459-468. doi: 10.3171/2012.8.Spine111003, PMID: 22978439.
30. Smith HE, Anderson DG, Vaccaro AR, Albert TJ, Hilibrand AS, Harrop JS, et al. Anatomy, Biomechanics, and Classification of Thoracolumbar Injuries. *Seminars in Spine Surgery*. 2010;22(1):2-7. doi: 10.1053/j.semss.2009.10.001.
31. Fradet L, Petit Y, Wagnac E, Aubin CE, Arnoux PJ. Biomechanics of thoracolumbar junction vertebral fractures from various kinematic conditions. *Medical & Biological Engineering & Computing*. 2014;52(1):87-94. doi: 10.1007/s11517-013-1124-8, PMID: 24165806.
32. Rudol G, Gummerson NW. (ii) Thoracolumbar spinal fractures: review of anatomy, biomechanics, classification and treatment. *Orthopaedics and Trauma*. 2014;28(2):70-78. doi: 10.1016/j.morth.2014.01.003.
33. Bruno AG, Burkhart K, Allaire B, Anderson DE, Bouxsein ML. Spinal Loading Patterns From Biomechanical Modeling Explain the High Incidence of Vertebral Fractures in the Thoracolumbar Region. *Journal of Bone and Mineral Research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2017;32(6):1282-1290. doi: 10.1002/jbmr.3113, PMID: 28244135.

34. Ugras AA, Akyildiz MF, Yilmaz M, Sungur I, Cetinus E. Is it possible to save one lumbar segment in the treatment of thoracolumbar fractures? *Acta Orthopaedica Belgica*. 2012;78(1):87-93. PMID: 22523933.

35. Aly TA. Short Segment versus Long Segment Pedicle Screws Fixation in Management of Thoracolumbar Burst Fractures: Meta-Analysis. *Asian Spine J*. 2017;11(1):150-160. doi: 10.4184/asj.2017.11.1.150, PMID: 28243383.

36. Alimohammadi E, Bagheri SR, Joseph B, Sharifi H, Shokri B, Khodadadi L. Analysis of factors associated with the failure of treatment in thoracolumbar burst fractures treated with short-segment posterior spinal fixation. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. 2023;18(1):690. doi: 10.1186/s13018-023-04190-w, PMID: 37715197.

37. Weiser TG, Regenbogen SE, Thompson KD, Haynes AB, Lipsitz SR, Berry WR, et al. An estimation of the global volume of surgery: a modelling strategy based on available data. *Lancet (London, England)*. 2008;372(9633):139-144. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60878-8, PMID: 18582931.

38. Meara JG, Leather AJ, Hagander L, Alkire BC, Alonso N, Ameh EA, et al. Global Surgery 2030: evidence and solutions for achieving health, welfare, and economic development. *Lancet (London, England)*. 2015;386(9993):569-624. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60160-X, PMID: 25924834.

39. Wood K, Buttermann G, Mehdod A, Garvey T, Jhanjee R, Sechriest V. Operative compared with nonoperative treatment of a thoracolumbar burst fracture without neurological deficit. A prospective, randomized study. *J Bone Joint Surg Am*. 2003;85(5):773-781. doi: 10.2106/00004623-200305000-00001, PMID: 12728024.

40. Aras EL, Bunger C, Hansen ES, Sogaard R. Cost-Effectiveness of Surgical Versus Conservative Treatment for Thoracolumbar Burst Fractures. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2016;41(4):337-343. doi: 10.1097/brs.0000000000001219, PMID: 26571155.

Отримано/Received 22.04.2024

Рецензовано/Revised 01.06.2024

Прийнято до друку/Accepted 10.06.2024 ■

#### Information about authors

Oleksii S. Nekhlopochyn, PhD, Senior Research Associate in the Department of Spinal Neurosurgery, Romodanov Neurosurgery Institute of National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: AlexeyNS@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-1180-6881>

Vadim V. Verbov, PhD, Neurosurgeon of Restorative Neurosurgery Department, Romodanov Neurosurgery Institute of National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <http://orcid.org/0000-0002-3074-9915>

Svitlana A. Verbovska, Researcher in the Scientific and Organizational Department, Romodanov Neurosurgery Institute of National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <http://orcid.org/0000-0002-5683-6283>

Ievgen V. Cheshuk, Neurosurgeon of Restorative Neurosurgery Department, Romodanov Neurosurgery Institute of National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <http://orcid.org/0000-0002-8063-2141>

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

**Information about funding.** The research does not have separate additional funding.

**Authors' contribution.** O. Nekhlopochyn — development and design of the study, collection and statistical processing of material, writing the text; V.V. Verbov — collection and processing of material, editing the text; S.A. Verbovska — analysis of material, statistical processing, editing the text; I.V. Cheshuk — collection and processing of material.

**O.S. Nekhlopochyn, V.V. Verbov, S.A. Verbovska, I.V. Cheshuk**  
Romodanov Neurosurgery Institute, Kyiv, Ukraine

## Meta-analysis of the frequency of thoracolumbar junction fractures in the context of traumatic spinal injuries in the adult population

**Abstract. Background.** Traumatic spinal injuries are a significant medical and social issue, due to both the high costs associated with initial medical care for the injured and the extensive and expensive rehabilitation required. The thoracolumbar junction (TLJ) is prone to injuries due to its biomechanical characteristics. However, the actual frequency of injuries in this area, as reported in the literature, is inconsistent. The **purpose** of the study was to assess the proportion of fractures at the TLJ within the overall structure of traumatic spinal injuries in the adult population. **Materials and methods.** A meta-analysis was conducted based on searches in the *MEDLINE* database using *MeSH* terms and keywords in titles and abstracts to identify studies meeting the inclusion criteria. The search identified 22 full-length articles. Data extraction and analysis were conducted by two independent experts. **Results.** It was found that fractures at the TLJ accounted for 46.51 % (95% confidence interval (CI): 36.76–

56.27 %) of the overall structure of spinal injuries, specifically fractures at level Th11 — 4.26 % (95% CI: 3.35–5.17 %), Th12 — 13.98 % (95% CI: 10.41–17.56 %), at level L1 — 22.21 % (95% CI: 17.66–26.76 %), and L2 — 9.69 % (95% CI: 6.82–12.57 %). Within the thoracolumbar division, the frequency of TLJ trauma was 61.88 % (95% CI: 52.53–71.22 %). Within the TLJ, the frequency of fractures was: vertebra Th11 — 10.2 % (95% CI: 8.05–12.36 %), Th12 — 26.56 % (95% CI: 22.42–30.7 %), vertebra L1 — 42.76 % (95% CI: 39.7–45.81 %), and L2 — 20.48 % (95% CI: 16.73–24.23 %). **Conclusions.** The meta-analysis provided objective indicators of the frequency distribution of TLJ fractures within the overall structure of traumatic spinal injuries. To our knowledge, this is the first study to provide such detailed information through meta-analysis.

**Keywords:** meta-analysis; thoracolumbar junction; spine; traumatic injury; frequency distribution; epidemiology



A. Musiienko, N. Zaverukha, N. Grygorieva, M. Bystrytska

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

## Age-associated risk of sarcopenia, falls and fractures: results of Ukrainian cohort study

**Abstract. Background.** It is well-known that sarcopenia increases the risk of falls and fractures, and therefore, requires correction to improve the quality of life of elderly people. This research **purposed** to study the age-related changes in the sarcopenia risk, falls, and fractures in Ukrainian women in the late reproductive and postmenopausal periods. **Materials and methods.** We examined 573 females aged from 40 to 89 years old. The subjects were grouped by age decades and presence of high sarcopenia risk (HSR). The SARC-F questionnaire measured the sarcopenia risk, and the risk of falls using the Desmond Fall Risk Questionnaire, the 10-year probability of major osteoporotic and hip fractures was assessed by FRAX, and daily activity — according to the IADL scale. Also, we performed the hand grip strength and five-repetition sit-to-stand tests. **Results.** The frequency of HSR increased with age from 1.5 % in the 40–49-year-old group to 73.7 % in subjects over 80, as well as fracture and fall risks ( $p < 0.00001$  for both indices) related to decreasing independence in the subject's everyday life. Also, we revealed age-dependent loss of muscle strength according to the hand grip and the five-repetition sit-to-stand tests. After the adjustment of the subjects by age we found that the females with HSR had a higher risk of falls, a lower level of independence, and increased frequency and risk of osteoporotic fractures. **Conclusions.** Women with HSR have a higher risk of falls, fractures, and more limitations in daily living activities independently from age and body mass index. These findings request comprehensive management of older women with attention to various parameters for the increase of independence and quality of life.

**Keywords:** sarcopenia; falls; fractures

### Introduction

Modern demographic trends demonstrate significant aging of the global population. In the European population in 2021, persons aged 65 years and older made up one fifth of the entire population (20.8 %), 80 years and older — 6 %, and according to the forecasts, their share will increase to 14.6 % in 2100 [1]. The share of people of the older age groups is increasing progressively in Ukraine as well. Thus, according to the State Statistics Service of Ukraine, if in 1990 the share of people aged 65 years old and older was 12 %, in 2000 — 13.9 %, then in 2021 — 17.6 % [2]. Increasing life expectancy is an unconditional achievement of humanity, but also a challenge for the health care system. Seeking medical help of an elderly patient with polymorbidity requires not only the treatment of the existing pathologies, but also the determination of a high risk of possible diseases in the future. Low-energy fractures are the ones of important complications in the elderly with a high impact on the quality and length of human life. According to the

DALYs (Disability-adjusted life years) index, which measures the burden of the disease on society, low-energy fractures take the fourth place, yielding only to coronary heart disease, dementia, and lung cancer [3].

The main predictors of low-trauma fractures are low bone mineral density (BMD) and high risk of falls, which is associated with many diseases, but first of all, with the state of skeletal muscles [4]. And, if the BMD parameters has been studied for the last 50 years, the age-related features of muscle began to be actively studied only in the 21<sup>st</sup> century. The absence of specific complaints, clinical signs, and etiotropic treatment does not prompt specialists to start an appropriate diagnostic search, despite the sarcopenia diagnostic algorithm proposed in the updated EWGSOP2 consensus [5], which includes a step-by-step approach to determining risk, diagnosis, confirmation, and determining the severity of sarcopenia.

The term “sarcopenia” is often associated with a low body mass index (BMI), and the increase in obesity of the population distracts from the need to diagnose sarcopenia.

The presence of sarcopenia increases the risk of falls and fractures, and therefore, requires correction in order to improve the quality and duration of life of elderly people. The recent systematic review and meta-analysis had analyzed 33 studies with 45,926 participants and showed a significantly higher risk of falls and fractures in cross-sectional, as in prospective studies compared with non-sarcopenic subjects [6]. However, most of the studies included in this systematic review and meta-analysis were conducted among community-dwelling subjects with a limited number of institutionalized persons without stratification by ethnicity. Currently, there is no data about interconnection between sarcopenia and its consequences, in particular, falls and fractures in Ukrainian population, and further research is needed. Therefore, *the purpose* of the study was to study the age-related changes in the risk of sarcopenia, falls and fractures in women in the late reproductive and postmenopausal period.

## Materials and methods

### Study design and participants

The one-center cohort study was conducted by the Department of Clinical Physiology and Pathology of the Musculoskeletal System of the State Institution “D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Sciences of Ukraine”, following the tenets outlined in the Declaration of Helsinki, and with the approval of the local ethics committee (protocol No. 4 dated 12.03.2020). It was carried out within the framework of the scientific research of Institute (“Sarcopenia: risk factors, mechanisms, diagnostics, prevention and treatment, connection with of the musculoskeletal diseases”, No. 0120U102515).

The subjects were women aged from 40 to 89 years old in late reproductive and postmenopausal periods who applied for outpatient doctor consultation for various reasons in the period from April 2021 to February 2022. Written informed consent for the participation was a mandatory condition for inclusion in the study.

From 678 examined females, 573 ones (average age  $63.3 \pm 10.6$  years) had been selected. Exclusion criteria were oncological pathology, serious cardiovascular and respiratory diseases, movement disorders (stroke, Parkinson's disease), severe hand joint's deformations, and limb fractures before bone consolidation. For the further analysis, the women were grouped by age decades. Also, the subjects were divided into 2 groups depending on the presence of a high risk of sarcopenia.

### Methods

*Strength, assistance with walking, rising from a chair, climbing stairs, and falls (SARC-F)* questionnaire was used for the assessment of sarcopenia risk. Also, the risk of falls was determined according to the Desmond Fall Risk Questionnaire. Ten-year probability of major osteoporotic fractures (MOFs) and hip fractures (HFs) was assessed by Fracture Risk Assessment Tool (FRAX), and daily activity — according to the Instrumental Activities of Daily Living (IADL) scale.

It is well-known that SARC-F is a widely used and simple tool for sarcopenia screening [7] that is a self-administered questionnaire that comprises questions in the following five

domains: strength, assistance in walking, rising from a chair, climbing stairs, and falls. The total score ranges from 0 to 10 points and a subject with results of 4 or higher has a high risk of sarcopenia. The SARC-F sensitivity and specificity according to the EWGSOP1 or AWGS are 14–21 and 90–94 %, respectively [8].

*Desmond Fall Risk Questionnaire* (Desmond A.L., 2000) is a self-reported tool for the evaluation of the fall risk that consisted of 15 questions which are either positive or negative. A positive answer indicates the factors influencing the risk of falls; a negative one negates the potential risk of definite factor on falls [9].

*The Lawton Instrumental Activities of Daily Living Scale (IADL)* is an instrument to assess the independent living skills (Lawton & Brody, 1969). It consists of 8 domains (Ability to Use the Telephone, Shopping, Cooking, House-keeping, Laundry, Mode of Transportation, Responsibility for Own Medications, and Ability to Handle Finances). The subjects are scored in accordance with their highest level of functioning in each category. A summary score ranges from 0 (low function, dependent) to 8 (high function, independent) for women [10, 11].

The calculation of the ten-year probability of MOFs and HFs was performed using the *Ukrainian version of FRAX* on the official FRAX online resource (<https://www.sheffield.ac.uk/FRAX>) without using BMD of the femoral neck [12].

The presence of the previous low-trauma fractures was confirmed by an investigator in accordance with patient medical source or data of anamnesis. All questionnaires were translated and adapted earlier into Ukrainian [13, 14]. All subjects had completed the questionnaires themselves after a preliminary instruction by the researcher.

*Body weight* was measured using calibrated electronic balance with scale to the nearest 0.1 kg; standing *height* was measured using stadiometer to the nearest 0.1 cm with participants wearing light clothes and no shoes on. The body mass index (BMI) was calculated according to the generally accepted formula.

*Skeletal muscle strength* was assessed using the hand grip strength test, and five-repetition sit-to-stand test. *Grip strength* was measured using a hand dynamometer DPR-90 in seated subjects, their elbow by their side and flexed to right angles with a neutral wrist position, the dynamometer handle position 2 and provision of support underneath the dynamometer. The calculation of the mean of three trials of grip strength for each hand was performed and documented as reliable [15, 16]. Hand grip strength was measured by the amount of static force that hand can squeeze around a dynamometer and recorded in kilograms. The hand grip strength data were recorded separately for the left and right hands accounted for the dominance. One researcher for all performed measurements was trained in the use of the dynamometer according to this protocol and practiced the testing procedure prior to the assessments. *Five-repetition sit-to-stand test*. Participants were asked to stand up and sit down five times as quickly as possible, with their hands folded across their chest. The ability to perform this test reflects the coordination of the patient. The results were recorded in seconds [17, 18].

### Statistical analysis

Statistical testing was conducted using the Statistica 10.0 program packages Copyright© StatSoft, Inc. 1984–2001, Serial number 31415926535897, and SPSS Statistics 17.0 Copyright© Silver Egg Technology 2001. The data were expressed as the mean value and standard deviation ( $M \pm SD$ ) or as the median (Me) and interquartile range [LQ-UQ] depending on the normality of distribution (according to the Shapiro-Wilk test). Differences between the independent groups were determined by Student's or ANOVA (with Scheffe test) in case of normal distribution of data (for comparison of 2 or more than 2 independent groups), and Wilcoxon-Mann-Whitney test or Kruskal-Wallis analysis for multiple comparisons in non-normal data (for comparison of 2 or more than 2 independent groups, respectively). Spearman's rank correlation analysis (R) was used to assess the association between variables. The differences in categorical data have been statistically assessed using a  $\chi^2$  test with its confidence interval (CI). The null hypothesis was rejected at the level of  $p < 0.05$  for all analyses.

### Results

The groups differed not only in age parameter ( $F = 2107.8$ ;  $p = 0.0000001$ ), but also in body mass ( $F = 2.5$ ;  $p = 0.04$ ), and BMI ( $F = 4.7$ ;  $p = 0.001$ ). Additionally, the analysis confirmed the prominent loss of height ( $F = 14.3$ ;  $p = 0.0000001$ ) with the age. Scheffe test confirms less parameters of height in the age group 60–69, 70–79 and 80–89 years ( $p < 0.01$  for all groups) compared to the index in women aged 40–49 years. The height of the last two groups was also lower than index in the females aged 50–59 years old. Despite the absence of significant differences in weight between study groups using Scheffe test, BMI in the age

group 60–69 years old was higher compared to the indices in females aged 40–49 years old ( $p = 0.01$ ), 50–59 years old ( $p = 0.02$ ) and did not differ from the parameter in older subjects. The clinical and anthropometric characteristics of the participants are presented in Table 1.

153 women (26.7 %) had a high risk of sarcopenia ( $SARC-F \geq 4$  points) in the whole group and the risk of sarcopenia according to the SARC-F questionnaire increased with age. The frequency of a high risk of sarcopenia increased with age (Kruskal-Wallis test:  $H = 184.6$ ;  $p < 0.0001$ ), from 1.5 % in the 40–49-year-old group, where it was registered only in one patient, to 73.7 % in the subjects over 80 years old. Among the females older than 70 years, the median was higher than 4 points — the criterion for establishing a high risk of sarcopenia according to SARC-F (Table 2).

Muscle strength according to the grip of the dominant and non-dominant hand changed with age as well. It was the highest in the women aged 40–49 years old, in all other age groups muscle strength was significantly lower. Hand grip strength was lower in each older age group than in the previous one, except for the 50–59 years old and 60–69 years old age groups, which have no differences. The lower time to complete the five-repetition sit-to-stand test was in the persons 40–49 years old and worsened with each decade (Table 2).

The risk of fall (according to Desmond questionnaire) also increased with age (Kruskal-Wallis test:  $H = 33.6$ ;  $p < 0.00001$ ). Women aged 50–59 years old have a higher risk than women aged 40–49 years old, and females over 60 years old have a higher one, than women aged 40–49 and 50–59 years old (Fig. 1). The highest risk of fall was established in the age group 80–89 years old; the parameter was higher than in the females 40–79 years old. The sub-

**Table 1. Age and anthropometric characteristics of the examined patients**

Parameters	Age groups, years					
	40–49 (n = 64)	50–59 (n = 141)	60–69 (n = 178)	70–79 (n = 143)	80–89 (n = 38)	40–89 (n = 573)
Mean age, years	45.5 ± 2.5	54.5 ± 2.7	64.4 ± 2.8	73.5 ± 2.7	82.1 ± 1.5	63.3 ± 10.6
Body weight, kg	70.0 ± 17.4	70.0 ± 16.9	74.2 ± 13.6	71.0 ± 14.2	68.7 ± 12.1	71.5 ± 15.1
Height, cm	165.5 ± 5.8	163.1 ± 5.5	162.1 ± 6.0	160.3 ± 5.2	158.3 ± 7.7	162.0 ± 6.0
BMI, kg/m <sup>2</sup>	25.5 ± 6.0	26.2 ± 6.0	28.2 ± 4.9	27.6 ± 5.2	27.4 ± 4.4	27.3 ± 5.4

**Table 2. Sarcopenia risk (according to SARC-F) and muscle strength in women of different ages**

Parameters	Age groups, years				
	40–49	50–59	60–69	70–79	80–89
SARC-F, points	0 [0–0.0]	0 [0–1.0]	1.0 [0–3.0] <sup>a, b</sup>	4.0 [2.0– 5.0] <sup>a, c</sup>	5.0 [3.0–5.0] <sup>a, d</sup>
SARC-F score of $\geq 4$ , %	1 (1.5 %)	11 (7.8 %)	39 (21.9 %) <sup>a, b</sup>	74 (51.7 %) <sup>a, c</sup>	28 (73.7 %) <sup>a, d</sup>
Dominant hand grip strength, kg	26.0 [21.0–30.0]	22.0 [20.0–26.0] <sup>a</sup>	22.0 [18.0–26.0] <sup>a</sup>	16.0 [15.0–20.0] <sup>a, c</sup>	15.0 [14.0–16.0] <sup>a, d</sup>
Nondominant hand grip strength, kg	22.5 [20.0–28.0]	20.0 [16.0–22.0] <sup>a</sup>	20.0 [15.0–22.0] <sup>a</sup>	14.5 [13.0–17.0] <sup>a, c</sup>	12.5 [12.0–15.0] <sup>a, d</sup>
Five-repetition sit-to-stand test	9 [8–11]	10.0 [9.0–12.0] <sup>a</sup>	14.0 [11.0–17.0] <sup>a, b</sup>	17.0 [13.0–20.0] <sup>a, c</sup>	20.0 [16.0–28.0] <sup>a, d</sup>

**Notes:** the analysis was performed using Kruskal-Wallis and Wilcoxon-Mann-Whitney tests, significant differences,  $p < 0.05$ : <sup>a</sup> — versus 40–49-year-old group, <sup>b</sup> — versus 50–59-year-old group, <sup>c</sup> — versus 60–69-year-old group, <sup>d</sup> — versus 70–79-year-old group.

jects at the age 60–69 and 70–79 years old had higher Desmond index compared to the women aged 40–49 years old ( $p < 0.0001$ ). These parameters in women aged 50–59 years old differ from similar ones in the subjects aged 40–49 and 80–89 years old ( $p < 0.02$  for both groups).

The parameters FRAX as previous ones also were age-dependent (Table 3) that confirmed an increase of the frequency of low-trauma fractures from 12.5 % in the age group 40–49 years old to 23 % in the age group 80–89 years.

An increase of the risk of sarcopenia, risk of falls, and fractures with age leads to a decrease in independence in everyday life. The percentage of the women who needed assistance (IADL points less than 8) increased from 21.3 % in the women aged 50–59 years old to 81.6 %, in the women aged 80–89 years old. At the next stage, women were divided into 2 groups, depending on the presence of a high risk of sarcopenia.

Due to the significant effect of age on all studied parameters, the groups were standardized by age to determine the effect of the high risk of sarcopenia. The average age of women with a high risk of sarcopenia (group I) was  $71.5 \pm 8.4$  years, and of women without risk (group II) — were  $71.1 \pm 4.5$  years ( $p < 0.05$ ). Subjects of the two groups did not differ as well in BMI: group I ( $28.4 \pm 5.5$  kg/m<sup>2</sup>), group II ( $27.5 \pm 4.6$  kg/m<sup>2</sup>,  $p < 0.05$ ). However, among females with a high risk of sarcopenia, obesity was estab-

lished more often — in 63 women (41.1 %) vs. females with SARC-F less than 4 — 37 (26.4 %),  $\chi^2 = 10.9$  (CI: 5.7–23.3,  $p < 0.001$ ).

Subjects with a high risk of sarcopenia had a higher risk of falls (according to the Desmond questionnaire) (8.0 [5.50–10.0] and 4.0 [2.0–5.0], respectively,  $Z = 9.3$ ;  $p < 0.001$ ), a lower level of independence (according to the IADL test: 6.0 [5.0–7.0] and 8.0 [7.0–8.0], respectively,  $Z = 7.4$ ;  $p < 0.0001$ ). We also established a greater share of persons who need an external assistance in subjects with high sarcopenia risk compared to ones with low risk of sarcopenia — 79.7 and 31.4 %, respectively ( $\chi^2 = 69.8$ , CI: 37.8–57.5,  $p < 0.0001$ ). The parameters of FRAX for MOFs and HFs were also higher in persons with high risk of sarcopenia (MOFs: 8.3 [5.3–11.0] and 7.1 [4.4–9.5] %, respectively,  $Z = 2.7$ ;  $p < 0.05$  and HFs: 2.4 [1.6–4.7] and 2.2 [1.1–3.2] %, respectively,  $Z = 2.4$ ;  $p < 0.05$ ).

The correlation analysis showed that the risk of sarcopenia according to SARC-F significantly increased with age ( $R = 0.52$ ,  $p < 0.0001$ ), as well as the risk of falls according to Desmond ( $R = 0.23$ ,  $p < 0.0001$ ).

## Discussion

The term “sarcopenia” as a description of generalized age-dependent muscle loss was proposed as early as 1998, but its clinical definition and diagnostic criteria were published first time in 2010 [19]. Previously, sarcopenia was considered as an altered condition of muscles, and the status of the disease was obtained in 2016 and was included in the supplemented 10<sup>th</sup> International Classification of Diseases (ICD-10) under code M 62.84. In 2019, an updated EWGSOP2 consensus [3] was published, presenting a modern step-by-step approach to sarcopenia risk, diagnosis, confirmation, and severity.

Studies of the prevalence of sarcopenia in the Ukrainian population had been started in 2010–2012 [13]. In a cohort study involving 8,637 women aged from 20 to 89 years old, an increase in the proportion of sarcopenia up to 7 % in women at the age over 65 years old was demonstrated, and if obese persons were excluded, it was up to 10 % [20]. Further research by the authors using other sarcopenia criteria revealed a higher proportion of sarcopenia, which was 21.3 % in females older than 65 years

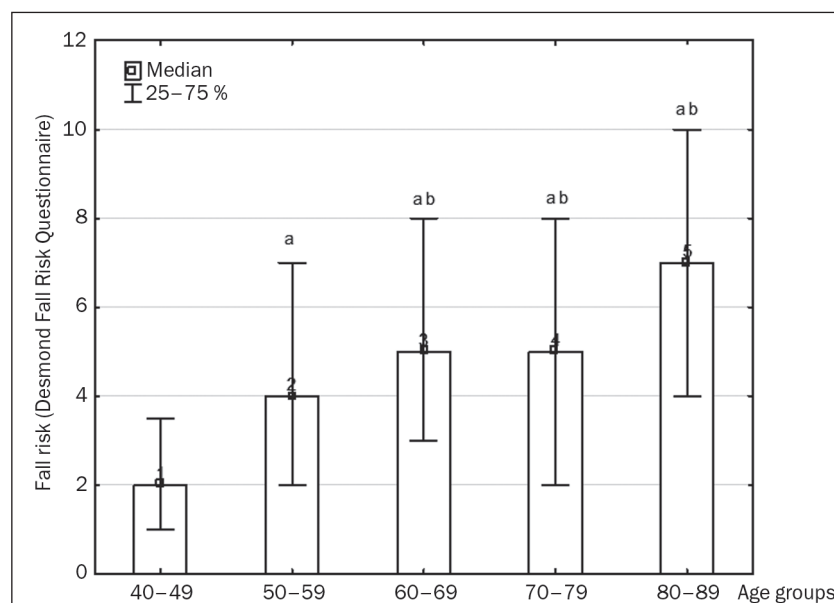


Figure 1. Fall risk according to the Desmond questionnaire in women of different ages

Notes: <sup>a</sup> — significant differences compared to the indices of the 40–49-years-old group, <sup>b</sup> — reliable differences in comparison with the indices of the 50–59-years-old group.

Table 3. Fracture frequency and 10 years' probabilities of fracture risk in women of different ages

Parameters	Age groups, years				
	40–49	50–59	60–69	70–79	80–89
Frequency of low-trauma fracture, %	8 (12.5 %)	42 (29.8 %) <sup>a</sup>	74 (41.6 %) <sup>a, b</sup>	85 (59.4 %) <sup>a, c</sup>	23 (60.5 %) <sup>a, c</sup>
FRAX major, %	2.0 [2.6–3.7]	3.9 [3.4–6.8] <sup>a</sup>	5.6 [4.0–8.9] <sup>a, b</sup>	8.3 [5.3–10.0] <sup>a, c</sup>	9.9 [6.9–12.0] <sup>a, c</sup>
FRAX hip, %	0.3 [0.2–0.4]	0.6 [0.4–1.4] <sup>a</sup>	1.2 [0.8–2.4] <sup>a, b</sup>	2.8 [1.7–4.0] <sup>a, c</sup>	4.7 [3.3–6.1] <sup>a, d</sup>

Notes: the analysis was performed using Kruskal-Wallis and Wilcoxon-Mann-Whitney tests, significant differences,  $p < 0.05$ : a. — versus 40–49-year-old group, b. — versus 50–59-year-old group, c. — versus 60–69-year-old group, d. — versus 70–79-year-old group.

old, from 4.1 in the 50–59-year-old group to 30.8 % in the 80–89-year-old group [21]. Different diagnostic criteria used in different studies lead to significant differences in the results. In addition, according to EWGSOP2, the criteria for sarcopenia have changed, for today the main criterion is not muscle mass, as it was considered before, but muscle strength. And although changes in muscle tissue reach clinical significance in elderly persons, their foundation is made at a younger age, when there are still opportunities for preventive influence. Currently, the interconnection between sarcopenia and falls and fractures is continued to be studied and has not been analyzed in the Ukrainian population so far. Therefore, the aim of the study was to study age-related changes in the risk of sarcopenia, falls and fractures in the women in the late reproductive and postmenopausal periods.

Nowadays, according to the recommendations of the European and Asian Working Groups on the study of sarcopenia [3, 22], despite its moderate sensitivity, SARC-F is an important disease risk tool. According to Malmstrom T.K. et al., SARC-F is a valuable prognostic tool in the need for outside care and correlates with impaired activities of daily living (IADL), reduced gait speed, and reduced hand muscle strength [23]. Another widely used questionnaire that has been recommended to be used in individuals in order to predict the risk of low-traumatic fractures related to osteoporosis is the FRAX, which is currently included in a number of international and national recommendations for the management of osteoporosis [24]. 10-years probability of the low-energy fracture according to FRAX tool, is based on age, BMI, and clinical risk factors (previous fractures, parents' hip fractures and disorders strongly associated with osteoporosis). Contrary, the SARC-F questionnaire assesses fall risk and muscle function, whereas the FRAX does not take this information into account. Although SARC-F and FRAX measure different parameters, their use is interesting, especially in the subjects with high risk of sarcopenia which have a higher fracture and fall risks without age and BMI differences.

In our study, it was found that 26.7 % of women at the age over 40 years old have a high risk of sarcopenia, and this index increases from 1.5 % in the subjects at the age 40–49 years old to 73.7 % in the females over 80 years old. In a study by Chinese colleagues, it was shown that among persons older than 60 years old (average age  $78.1 \pm 7.4$  years), 57.7 % had a high risk of sarcopenia [25]. In our study, this index was lower (39.3 %), but the average age of our cohort was also lower.

In another study, among the persons with osteoporosis, about 30 % of the patients had a high risk of sarcopenia according to SARC-F, and only 6 % had established sarcopenia, among whom only 3 % had a SARC-F higher than 4 points [26]. Currently, the search of screening tools continues, other cut-off points of SARC-F — more than 1, 2 or 3 points are being considered [27–29]. Despite different rates of prevalence, in all studies the risk of sarcopenia increases with age.

The main factors associated with sarcopenia also include low body weight [25, 30]. A study conducted in Taiwan showed that a low BMI is one of the leading risk factors for sarcopenia, and its increase by  $1 \text{ kg/m}^2$  significantly reduces the sarcopenia risk. Australian scientists proposed to predict

appendicular muscle mass using a formula based on age and BMI. Validation of this approach in three cohorts of the patients showed strong correlations between predicted and actual appendicular muscle mass determined by densitometry method [31]. The proposed method allows reducing the need of instrumental research, but with this approach, it is impossible to diagnose sarcopenia in the subjects with obesity, the proportion of which was, significantly, higher among the subjects at sarcopenia risk in our study.

According to the similar method, on the basis of age and BMI, the risk of fractures is predicted in the FRAX algorithm. Fractures are the consequences of sarcopenia, but the mechanisms of these connections are currently not fully understood. One of the possible links is a high risk of falls due to muscle weakness, but other pathogenetic connections are also possible. For example, low body mass index and age, which are common risk factors for sarcopenia and osteoporosis, as the main predictor of fractures. However, in our study, the subjects at high risk of sarcopenia did not have low BMI, and the incidence of obesity was even higher than that of women without high risk. The advisability of using the diagnosis of sarcopenia in the subjects at risk of fractures and the choice of the necessary tools for this are currently being actively discussed. According to some studies, SARC-F is a useful screening tool in the diagnosis of sarcopenia in individuals with osteoporosis and hip fractures [32, 33] and its use in addition to FRAX improves the informativeness of the last one in predicting of hip fractures [34]. According to another study, SARC-F in the patients with osteoporosis has only auxiliary value and is not very informative for the diagnostics of sarcopenia [26].

In our study, women at high risk of sarcopenia also had significantly lower indices of muscle strength (as assessed by a hand dynamometer and a five-repetition sit-to-stand test), which may have an impact on daily activity, and higher IADL questionnaire indices regardless of age. Among women who needed external help, 68.8 % had a high risk of sarcopenia.

The relationship between the high risk of sarcopenia (according to SARC-F) and the frequency of falls has been revealed, so the relative risk of falls among the patients with SARC-F > 2 increases by 1.5 times [27, 28]. In our study, patients at high risk of sarcopenia also had a increased risk of falls regardless of age, but there was no association with the fracture risk determined by the Ukrainian version of FRAX, although women with SARC-F  $\geq 4$  had a higher fracture rate. In our opinion, FRAX and SARC-F assess different aspects of fracture occurrence. And if the first one predicts the bone state to a greater extent, then the second — the state of the patients' functional capabilities, walking speed, and balancing capabilities [23, 29].

The *limitations of this study* were study design (one center cohort study), population (only females were included). So, multi-center prospective studies are important to investigate the early and long-term relationships between sarcopenia and falls and fractures.

## Conclusions

Therefore, women with a high risk of sarcopenia have a higher risk of falls, fractures, and more limitation in daily living activities. The absence of the differences between age and

BMI indicated an independent effect of sarcopenia on the risk of falls and fractures. Our findings request comprehensive management of older women with attention to various parameters for the increase of independence and quality of life.

## References

1. Population structure and ageing. Eurostat. Available from: [https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Population\\_structure\\_and\\_ageing](https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Population_structure_and_ageing).
2. State Statistics Service of Ukraine. Available from: <https://ukrstat.gov.ua>.
3. Lorentzon M, Johansson H, Harvey NC, Liu E, Vandenput L, et al. Osteoporosis and fractures in women: the burden of disease. *Climacteric*. 2022 Feb;25(1):4-10. doi: 10.1080/13697137.2021.1951206.
4. Zhou J, Qin MZ, Liu Q, Liu JP. Investigation and analysis of osteoporosis, falls, and fragility fractures in elderly people in the Beijing area: a study on the bone health status of elderly people > 80 years old with life self-care. *Arch Osteoporos*. 2017;12(1):108. doi: 10.1007/s11657-017-0408-2.
5. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, et al.; Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019 Jan 1;48(1):16-31. doi: 10.1093/ageing/afy169.
6. Yeung SSY, Reijnierse EM, Pham VK, Trappenburg MC, Lim WK, et al. Sarcopenia and its association with falls and fractures in older adults: A systematic review and meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2019 Jun;10(3):485-500. doi: 10.1002/jcsm.12411.
7. Malmstrom TK, Morley JE. SARC-F: a simple questionnaire to rapidly diagnose sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc*. 2013 Aug;14(8):531-2. doi: 10.1016/j.jamda.2013.05.018.
8. Ida S, Kaneko R, Murata K. SARC-F for Screening of Sarcopenia Among Older Adults: A Meta-analysis of Screening Test Accuracy. *J Am Med Dir Assoc*. 2018 Aug;19(8):685-689. doi: 10.1016/j.jamda.2018.04.001.
9. Desmond A. Fall risk questionnaire and physician's guide — part V. 2011. Available from: <https://hearinghealthmatters.org/dizziness-depot/2011/fall-risk-questionnaire-and-physicians-guide-part-v>.
10. Graf C. The Lawton Instrumental Activities of Daily Living (IADL) Scale. Available from: <https://eatSpeakThink.com/wp-content/uploads/2018/06/Lawton-issue-23.pdf>.
11. Pashmdarfard M, Azad A. Assessment tools to evaluate Activities of Daily Living (ADL) and Instrumental Activities of Daily Living (IADL) in older adults: A systematic review. *Med J Islam Repub Iran*. 2020 Apr 13;34:33. doi: 10.34171/mjiri.34.33.
12. Povoroznyuk V, Grygorieva N, Johansson H, Lorentzon M, Harvey NC, et al. FRAX-Based Intervention Thresholds for Osteoporosis Treatment in Ukraine. *J Osteoporos*. 2021 Jun 10;2021:2043479. doi: 10.1155/2021/2043479.
13. Povoroznyuk VV, Binkley N, Dzerovych NI, Povoroznyuk RV. Sarcopenia. Kyiv: PAT "Vipol"; 2016. 180 p. (in Ukrainian).
14. Povoroznyuk V, Grygorieva N. The role of FRAX in predicting fracture risk. *News of medicine and pharmacy*. 2011;16(379). Available from: <http://www.mif-ua.com/archive/article/21687> (in Russian).
15. Massy-Westropp NM, Gill TK, Taylor AW, Bohannon RW, Hill CL. Hand Grip Strength: age and gender stratified normative data in a population-based study. *BMC Res Notes*. 2011 Apr 14;4:127. doi: 10.1186/1756-0500-4-127.
16. Fess EE. Grip strength. In: *Clinical assessment recommendations*. Casanova JS, ed. Chicago: American Society of Hand Therapists; 1992. 41-45.
17. Guralnik JM. Assessing physical performance in the older patient [CD-ROM]. Bethesda, MD: National Institutes of Aging. Available from: <http://www.grc.nia.nih.gov/branches/leps/spbb>.
18. Veronese N, Bolzetta F, Toffanello ED, Zambon S, De Rui M, et al. Association between Short Physical Performance Battery and falls in older people: the Progetto Veneto Anziani Study. *Rejuvenation Res*. 2014 Jun;17(3):276-84. doi: 10.1089/rej.2013.1491.
19. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European working group on sarcopenia in older people. *Age Ageing*. 2010;39:412-23.
20. Povoroznyuk VV, Dzerovych NI. Sarcopenia and age: a review of the literature and the results of our own research. *Pain, joints, spine*. 2012;3(07). Available from: <http://www.mif-ua.com/archive/article/34539> (in Russian).
21. Povoroznyuk VV, Dzerovych NI. Sarcopenia (literature review). *Journal of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine*. 2019;25(3):321-31. Available from: <http://journal.amnu.gov.ua/images/pdf/2019-25-3/12.pdf> (in Ukrainian).
22. Chen LK, Woo J, Assantachai P, Auyeung TW, Chou MY, et al. Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 Consensus Update on Sarcopenia Diagnosis and Treatment. *J Am Med Dir Assoc*. 2020 Mar;21(3):300-307.e2. doi: 10.1016/j.jamda.2019.12.012.
23. Malmstrom TK, Miller DK, Simonsick EM, Ferrucci L, Morley JE. SARC-F: a symptom score to predict persons with sarcopenia at risk for poor functional outcomes. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2016 Mar;7(1):28-36. doi: 10.1002/jcsm.12048.
24. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY; Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2019 Jan;30(1):3-44. doi: 10.1007/s00198-018-4704-5.
25. Cheng L, Sit JWH, Chan HYL, Choi KC, Cheung RKY, et al. Sarcopenia risk and associated factors among Chinese community-dwelling older adults living alone. *Sci Rep*. 2021 Nov 15;11(1):22219. doi: 10.1038/s41598-021-01614-7.
26. Genest F, Rak D, Bätz E, Ott K, Seefried L. Sarcopenia and Malnutrition Screening in Female Osteoporosis Patients — A Cross-Sectional Study. *J Clin Med*. 2021 May 27;10(11):2344. doi: 10.3390/jcm10112344.

27. Ishida Y, Maeda K, Ueshima J, Shimizu A, Nonogaki T, et al. The SARC-F Score on Admission Predicts Falls during Hospitalization in Older Adults. *J Nutr Health Aging*. 2021;25(3):399-404. doi: 10.1007/s12603-021-1597-3.
28. Alzar-Teruel M, Hita-Contreras F, Martínez-Amat A, Lavilla-Lerma ML, Fábrega-Cuadros R, et al. SARC-F and the Risk of Falling in Middle-Aged and Older Community-Dwelling Postmenopausal Women. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Nov 4;18(21):11570. doi: 10.3390/ijerph182111570.
29. Bahat G, Ozkok S, Kilic C, Karan MA. SARC-F Questionnaire Detects Frailty in Older Adults. *J Nutr Health Aging*. 2021;25(4):448-453. doi: 10.1007/s12603-020-1543-9.
30. Wu LC, Kao HH, Chen HJ, Huang PF. Preliminary screening for sarcopenia and related risk factors among the elderly. *Medicine (Baltimore)*. 2021 May 14;100(19):e25946. doi: 10.1097/MD.00000000000025946.
31. Nishikawa H, Asai A, Fukunishi S, Takeuchi T, Goto M, et al. Screening Tools for Sarcopenia. *In Vivo*. 2021 Nov-Dec;35(6):3001-3009. doi: 10.21873/invivo.12595.
32. Beaudart C, McCloskey E, Bruyère O, Cesari M, Rolland Y, et al. Sarcopenia in daily practice: assessment and management. *BMC Geriatr*. 2016 Oct 5;16(1):170. doi: 10.1186/s12877-016-0349-4.
33. Ha YC, Won Won C, Kim M, Chun KJ, Yoo JI. SARC-F as a Useful Tool for Screening Sarcopenia in Elderly Patients with Hip Fractures. *J Nutr Health Aging*. 2020;24(1):78-82. doi: 10.1007/s12603-019-1307-6.
34. Su Y, Woo JW, Kwok TCY. The Added Value of SARC-F to Prescreening Using FRAX for Hip Fracture Prevention in Older Community Adults. *J Am Med Dir Assoc*. 2019 Jan;20(1):83-89. doi: 10.1016/j.jamda.2018.08.007.

Received 21.04.2024

Revised 10.06.2024

Accepted 20.06.2024 ■

**Information about authors**

A. Musienko, MD, PhD, Senior Research Fellow at the Department of Clinical Physiology and Pathology of the Musculoskeletal System, State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS Ukraine", Kyiv, Ukraine; <http://orcid.org/0000-0002-1672-1991>

N. Zaverukha, MD, Young Research Fellow at the Department of Clinical Physiology and Pathology of the Musculoskeletal System, State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS Ukraine", Kyiv, Ukraine; <http://orcid.org/0000-0002-0181-2794>

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

M. Bystrytska, MD, PhD, State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Medical Center "Dobrobut-Polyclinic", Kyiv Ukraine; <http://orcid.org/0000-0001-7755-1247>

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

**Information about funding.** The study was carried out within the framework of the scientific research of State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" ("Sarcopenia: risk factors, mechanisms, diagnostics, prevention and treatment, connection with of the musculoskeletal diseases", No. 0120U102515). The institution that financed the research was the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

**Authors' contribution.** A. Musienko — development of the research concept and design, analysis of the results, writing the text of the article; N. Zaverukha — collection of material, analysis of the results; N. Grygorieva — analysis of the results, editing of the article. M. Bystrytska — analysis of the results, editing of the article.

**Мусієнко А., Заверуха Н., Григор'єва Н., Бистрицька М.**

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

## Ризик саркопенії, падінь та переломів, асоційований з віком: результати українського когортного дослідження

**Резюме. Актуальність.** На сьогодні загальновідомо, що саркопенія підвищує ризик падінь і переломів, а отже, потребує корекції для покращення якості життя осіб літнього віку. **Метою** дослідження було вивчення вікових особливостей ризику саркопенії, падінь і переломів в українських жінок у пізньому репродуктивному та постменопаузальному періодах. **Матеріали та методи.** Обстежено 573 пацієнтки віком 40–89 років, які в подальшому були поділені на групи за віком і наявністю високого ризику саркопенії (ВРС). За допомогою опитувальника SARC-F вимірювали ризик саркопенії, за допомогою Desmond Fall Risk Questionnaire — ризик падінь. Десятирічну ймовірність основних остеопоротичних переломів та переломів стегнової кістки вивчали за FRAX, а щоденну активність — за шкалою IADL. Крім того, використовували динамометрію кисті та тест «систи-встати». **Результати.**

Частота ВРС зростала з віком з 1,5 % у групі 40–49 років до 73,7 % у жінок старше 80 років, як і ризики переломів і падінь ( $p < 0,00001$  для обох показників), що було пов'язано зі зниженням незалежності в повсякденному житті. Крім того, встановлено вік-асоційоване зменшення м'язової сили обстежених згідно з результатами динамометрії та тесту «систи-встати». Пацієнтки з ВРС мали вищий ризик падінь, нижчий рівень незалежності, підвищені частоту й ризик остеопоротичних переломів. **Висновки.** Жінки з ВРС мають вищий ризик падінь, переломів і більше обмежень у повсякденній діяльності незалежно від віку та індексу маси тіла. Ці результати вимагають комплексної оцінки стану кістково-м'язової системи літніх жінок задля зниження ризику саркопенії та малотравматичних переломів і підвищення якості життя.

**Ключові слова:** саркопенія; падіння; переломи

Балан В.С.<sup>1</sup>, Кравчук Л.Д.<sup>2</sup>, Фіщенко Я.В.<sup>3</sup>, Улещенко Д.В.<sup>3</sup>, Сергієнко Р.О.<sup>2</sup><sup>1</sup>КНП «Обласна клінічна лікарня» Івано-Франківської обласної ради, м. Івано-Франківськ, Україна<sup>2</sup>Національний університет фізичного виховання і спорту України, м. Київ, Україна<sup>3</sup>ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», м. Київ, Україна

## Оцінка ефективності реабілітаційних втручань у хворих після унілатеральної біпорทัลної ендоскопічної дискектомії

**Резюме. Актуальність.** Унілатеральна біпорทัลна ендоскопічна дискектомія (УБЕД), як і інші хірургічні методи лікування, може потребувати застосування в процесі відновлення пацієнтів додаткових реабілітаційних втручань. На жаль, досліджень щодо ефективності застосування немедикаментозних методів лікування на післяопераційному етапі у таких пацієнтів недостатньо. **Мета** дослідження: оцінити ефективність застосування програми реабілітаційних втручань у пацієнтів, яким проведено УБЕД. **Матеріали та методи.** Дослідження проведено на базі відділення нейрохірургії хребта і спинного мозку Івано-Франківської обласної клінічної лікарні в 2022–2023 роках. Вибірку становили 74 пацієнти, яким було виконано видалення грижі міжхребцевого диска методом УБЕД та проведено реабілітаційний комплекс (основна група, ОГ), та 68 осіб, яким було виконано УБЕД без проведення курсу реабілітації (контрольна група, КГ). Методи обстеження: анкетування за допомогою візуально-аналогової шкали (ВАШ) та анкети Oswestry до операції, через 1 день після неї та через 1, 6 та 12 місяців. **Результати.** У передопераційному періоді показник болю в спині становив  $5,3 \pm 1,4$  см та  $5,6 \pm 1,1$  см в ОГ та КГ відповідно. У післяопераційному періоді в ОГ показник болю за ВАШ зменшився до  $1,5 \pm 0,4$  см на наступний день після операції зі збереженням позитивної динаміки протягом року спостереження. У КГ відповідний показник також зменшився до  $1,4 \pm 0,9$  см з поступовим зниженням до  $0,3 \pm 0,1$  см через 12 міс. Оцінка за індексом Oswestry через 12 міс. після операції показала, що в ОГ рівень якості життя був кращий, ніж у КГ (відповідно  $5,4 \pm 3,2$  % та  $17,4 \pm 3,3$  %). **Висновки.** Застосування фізичних вправ у комплексі з масажем та апаратною фізіотерапією у пацієнтів, які перенесли УБЕД, дозволяє поліпшити якість життя прооперованих пацієнтів у довгостроковому періоді спостереження, проте не впливає на зменшення болю у прооперованих пацієнтів як при короткостроковому, так і при віддаленому спостереженні.

**Ключові слова:** біпорทัลна ендоскопічна дискектомія; реабілітація; грижа міжхребцевого диска; біль

### Вступ

Грижа міжхребцевого диска (МХД) поперекового відділу хребта є частою причиною болю в спині, яка щороку вражає від 1 до 5 % населення [1–3]. Хоча нехірургічна допомога залишається основою початкового лікування, дискектомія застосовується для ефективного полегшення симптомів, які зберігаються протягом тривалого періоду часу [2]. На сьогодні для лікування грижі МХД широко використовують мініінвазивні технології [3–8].

Унілатеральна біпорทัลна ендоскопічна дискектомія (УБЕД) є хірургічним методом, що швидко розвивається та у якому використовується артроскопічна система. Примітно, що техніка має два незалежні канали, які забезпечують чітке та збільшене операційне поле,

що поліпшує операційну гнучкість, допомагає хірургу виконувати точну та широку декомпресію [9, 10–14]. І хоча віддалені результати мініінвазивної методики не завжди задовольняють пацієнтів і хірургів [14–20], доцільність об'ємніших і складніших відкритих операцій остаточно не з'ясована. Крім того, хірургічне лікування грижі МХД може вимагати застосування в процесі відновлення додатково реабілітаційних втручань. Але, на жаль, досліджень, у яких би був проведений порівняльний аналіз ефективності застосування немедикаментозних методів лікування у пацієнтів, які перенесли ендоскопічну мікродискектомію, недостатньо.

**Мета** дослідження: оцінити ефективність застосування програми реабілітаційних втручань у пацієнтів, яким проведено УБЕД.



## Матеріали та методи

### Популяція

На базі відділення нейрохірургії хребта та спинного мозку Івано-Франківської обласної клінічної лікарні проведено проспективне дослідження з травня 2022 року до грудня 2023 року. Вибірку становили 142 пацієнти із грижами МХД поперекового відділу хребта (на рівні  $L_2-L_3$ ,  $L_3-L_4$ ,  $L_4-L_5$ ,  $L_5-S_1$ ), серед яких 69 чоловіків і 73 жінки.

**Критеріями включення** до дослідження було хірургічне втручання, виконане з приводу первинної однорівневої грижі МХД попереково-крижового відділу хребта на одному з чотирьох сегментів —  $L_2-L_3$ ,  $L_3-L_4$ ,  $L_4-L_5$ ,  $L_5-S_1$ .

**Критерії виключення:** деформація хребта, дегенеративний стеноз хребетного каналу, спондилолітез, нестабільність хребетно-рухового сегмента, наявність у пацієнта комбінованого болю по зовнішній поверхні кульшових суглобів, по задній поверхні стегна та в паху (позитивний *FABER* та/або *FADIR* тести) слугували критеріями виключення із цього дослідження.

**Критеріями міжгрупового розподілу** стали методи лікування: пацієнтам основної групи (ОГ,  $n = 74$ ) було виконано видалення грижі МХД методом УБЕД та проведено курс реабілітаційних втручань, описаних нижче. Пацієнтам контрольної групи (КГ,  $n = 68$ ) було виконано видалення грижі МХД методом УБЕД, надаючи рекомендації та виписано.

**Показаннями до операції** були: больовий синдром тривалістю щонайменше 4 тижні (показник за візуальною аналоговою шкалою болю (ВАШ)  $> 4-5$  балів та/або індекс Oswestry (ODI)  $> 40$  %); корінцевий больовий синдром та порушення чутливості; неефективність консервативної терапії; порушення сили м'язів нижньої кінцівки (сила м'язів 3 та менше бали за результатами мануально-м'язового тестування).

Локалізація грижі на рівні  $L_2-L_3$  в ОГ та КГ була діагностована у 4,1 та 2,9 % пацієнтів відповідно, на рівні  $L_3-L_4$  — у 6,8 та 4,4 %, на рівні  $L_4-L_5$  — у 37,8 та 36,8 %, на рівні  $L_5-S_1$  — у 51,3 та 55,9 % відповідно. За демографічними та клінічними показниками групи не відрізнялись між собою (табл. 1).

на рівні  $L_5-S_1$  — у 51,3 та 55,9 % відповідно. За демографічними та клінічними показниками групи не відрізнялись між собою (табл. 1).

Дослідження виконано згідно зі стандартами, які викадані у Гельсінській декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні засади проведення наукових медичних досліджень за участю людини». Перед проведенням дослідження від усіх учасників було отримано добровільну згоду на участь у дослідженні та лікуванні.

### Методи дослідження

Інтенсивність больового синдрому оцінювали з використанням ВАШ (см), обмеження працездатності, пов'язаної з болем у спині, — за допомогою опитувального *Oswestry (Oswestry low back pain disability questionnaire, ODI)* до операції та через 1 день, 1, 6 та 12 місяців після неї. Отриманий ODI, що характеризував ступінь функціональних порушень пацієнта, оцінювали в діапазоні від 0 (відсутність порушень) до 100 % (абсолютні).

### Методика операції

Після обробки операційного поля в положенні пацієнта на животі під ендотрахеальним наркозом під рентгеноскопічним контролем визначали рівень запланованого оперативного втручання. Верхній розріз проводили на рівні нижнього краю дужки необхідного рівня втручання. Через розріз вводили провідник, на який по черзі насаджували систему дилаторів для розширення м'язового каналу з наступним встановленням троакара з ендоскопом. Нижній розріз проводили на 3 см каудальніше. Формування м'язового каналу проводили за допомогою системи дилаторів. До ендоскопа підключали систему подачі фізіологічного розчину. Після формування триангуляції між артроскопом та інструментами та налаштування відтоку рідини м'які тканини, що оточують інтраламінарний простір, видаляли за допомогою радіочастотного вапера. Коли жовту зв'язку цільового інтраламінарного простору та

Таблиця 1. Демографічні та клінічні дані у групах до операції

Характеристика	Група I	Група II
Кількість пацієнтів, n	74	68
Чоловіки, n	36	33
Жінки, n	38	35
Вік, M $\pm$ SD, роки	36,8 $\pm$ 7,7	33,3 $\pm$ 9,1
Віковий діапазон, мін. — макс., роки	25,0–55,0	24,0–48,0
Індекс Oswestry, M $\pm$ SD, %	60,1 $\pm$ 9,6	58,9 $\pm$ 10,1
ВАШ (нижня кінцівка), M $\pm$ SD, см	6,9 $\pm$ 0,8	6,6 $\pm$ 1,3
ВАШ (спина), M $\pm$ SD, см	5,3 $\pm$ 1,4	5,6 $\pm$ 1,1
<b>Рівень оперативного втручання</b>		
$L_2-L_3$ , n (%)	3 (4,1)	2 (2,9)
$L_3-L_4$ , n (%)	5 (6,8)	3 (4,4)
$L_4-L_5$ , n (%)	28 (37,8)	25 (36,8)
$L_5-S_1$ , n (%)	38 (51,3)	38 (55,9)

нижню дужку повністю оголювали, проводили інтер-ламіномію за допомогою артроскопічного бура, остеотома та кусачок Керіссона. Жовту зв'язку видаляли доти, доки повністю не відкривали нервовий корінець. Нервовий корінець зміщували медіально за допомогою інструментів. Проводили видалення секвестру та кю-ретаж міжхребцевого диска за допомогою інструментів. Гемостаз при епідуральній кровотечі проводили шляхом застосування електродів радіочастотної коагуляції. У разі кровотечі із кістки гемостаз проводили з використанням кісткового воску. Після видалення грижі міжхребцевого диска та декомпресії нервового корінця ушивали рану (рис. 1).

### Методика реабілітаційних втручань

Проведений аналіз досліджень зарубіжних колег дозволив нам диференціювати та визначити основні тактичні моменти побудови програми реабілітаційних втручань, а саме: визначити періоди побудови програми, оптимальну тактику ведення пацієнтів з точки зору підбору вправ та дозування фізичного навантаження [3–7, 21–22].

Розроблена програма реабілітаційних втручань складалась з двох періодів (табл. 2): I — ранній післяопераційний, який відповідав перебуванню пацієнта в клініці (від 1 до 7 днів); II — пізній післяопераційний (з 2-го по 8-й тиждень після виписки пацієнта зі ста-

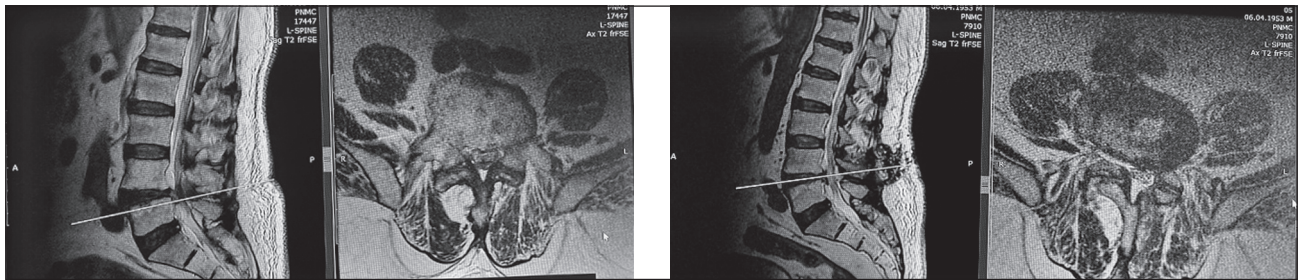


Рисунок 1. Результати МРТ-дослідження до та після ендоскопічної біпортальної мікродискектомії. Клінічний приклад. Пацієнтка Л., 1953 р.н., грижа МХД L<sub>4</sub>-L<sub>5</sub>

Таблиця 2. Структура комплексної програми реабілітаційних втручань після ендоскопічної дискектомії у пацієнтів з грижами міжхребцевих дисків на рівні поперекового відділу

Ранній післяопераційний період	Пізній післяопераційний період
<p><b>Особливості післяопераційного стану:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Часткове збереження післяопераційного болювого синдрому в ділянці оперативного втручання та кінцівки.</li> <li>Часткове збереження парестезій (одно-двостороннє) на рівні НК.</li> <li>Обмеження щодо повсякденної активності: сидіння, мобільні рухи у хребті, ходьба.</li> </ol> <p><b>Завдання:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Зменшення вираженості болювого синдрому.</li> <li>Навчання правильній вертикалізації та пересуванню у ліжку пацієнта.</li> <li>Навчання спеціальним фізичним вправам для відновлення мобільності пацієнта.</li> <li>Навчання й інструктаж пацієнта щодо поведінки та обмежень у ранньому періоді в повсякденній активності з метою профілактики рецидиву грижі</li> </ol>	<p><b>Особливості післяопераційного стану:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Незначний болювий синдром при навантаженнях або тривалому сидінні та ходьбі.</li> <li>Післяопераційні постуральні порушення — характерні для пацієнтів, які звертались до нас з тривалими проявами радикулопатії (більше ніж 3 міс.).</li> <li>М'язова гіпотрофія НК (частіше одностороння), прояви парезу м'язів НК, особливо стопи.</li> </ol> <p><b>Завдання:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Укріплення м'язів спини та живота.</li> <li>Відновлення силової здатності м'язів НК.</li> <li>Тренування дихальної та серцево-судинної системи до послідовно зростаючих фізичних навантажень</li> </ol>
<b>Засоби фізичної терапії</b>	
<p><b>Фізичні вправи</b> Тривалість — 5–15 хв. Метод проведення — індивідуально. Загальна кількість — щодня. Ходьба 5–30 хв</p>	<p><b>Фізичні вправи</b> Тривалість — 20–60 хв. Метод проведення — індивідуально. Загальна кількість — через день/щодня. Ходьба 45 хв — 2 год</p>
<p><b>Масаж НК</b> Тривалість — 10–15 хв, щодня, курс 7–10 процедур</p>	<p><b>Комплекс домашніх вправ для паретичної стопи (при ускладненнях)</b> Тривалість — 10–20 хв. Метод проведення — індивідуально</p>
<p><b>Ампліпульс-терапія</b> Тривалість — 15–20 хв. Загальна кількість — 7–10 процедур. Кратність процедур — щодня або через день</p>	<p><b>Ходьба по біговій доріжці</b> Тривалість — 10–20 хв. Метод проведення — індивідуально. Консультація з фізичним терапевтом щодо мобільності в домашніх умовах та профілактики ускладнень 15–30 хв</p>

Примітка: НК — нижня кінцівка.

ціонару). На цьому етапі пацієнт міг вибирати пріоритетний спосіб проходження курсу реабілітації: або за типом амбулаторного відвідування, або застосовуючи домашні заняття.

### Статистичний аналіз

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою прикладних програм *Microsoft Excel* та *Statistica 8.0 (StatSoft Inc.)*. Отримані в результаті дослідження дані оброблено методами математичної статистики: обчислювали середнє арифметичне значення (M), дисперсію ( $S^2$ ), середньоквадратичне відхилення показника (SD). Для оцінки відмінностей між групами використовували критерій Манна — Уїтні. Аналіз змін показників у динаміці проводили за допомогою критерію Вілкоксона. Обраний рівень достовірності  $p$  відповідав 95 %, а прийнятий рівень статистичної значущості становив 0,05 ( $p = 0,05$ ) [6].

### Результати

Основною скаргою хворих був больовий синдром у спині з іррадіацією у відповідну нижню кінцівку. Показник болю у ній був у діапазоні 5–10 балів за ВАШ та становив у середньому  $6,9 \pm 0,8$  см та  $6,6 \pm 1,3$  см відповідно в ОГ та КГ. Показник болю в спині був визначений у діапазоні від 3 до 8 балів і в середньому становив  $5,3 \pm 1,4$  см та  $5,6 \pm 1,1$  см в ОГ та КГ відповідно.

Після операції в обох групах виявлено статистично значуще зниження показників болю ( $p < 0,05$ ). Динаміка показників за ВАШ та ODI до та після проведеного лікування в обстежених пацієнтів наведена на рис. 2 та 3.

Так, у післяопераційному періоді в ОГ показник болю в спині за ВАШ зменшився з  $5,3 \pm 1,4$  см до  $1,5 \pm 0,4$  см на наступну добу зі збереженням позитивної динаміки протягом року спостереження. У КГ на момент виписки зі стаціонару також відмічена позитивна динаміка за ВАШ ( $1,4 \pm 0,9$  см), результат поліпшувався в групі протягом періоду спостереження до

$0,3 \pm 0,1$  см. Вірогідно значущих відмінностей між групами на етапі останнього обстеження (через 12 міс. після оперативного втручання) не виявлено ( $p > 0,05$ ).

Оцінка вираженості радикального болю в нижній кінцівці в післяопераційному періоді через 1 місяць показала вірогідне поліпшення в обох групах: в ОГ пацієнти відмічали зменшення з  $6,9 \pm 0,8$  см до  $0,5 \pm 0,4$  см і в КГ з  $6,6 \pm 1,3$  см до  $0,5 \pm 0,3$  см після операції, зі збереженням позитивної динаміки протягом року спостереження: через 1 місяць —  $0,3 \pm 0,1$  см та  $0,3 \pm 0,2$  см в ОГ та КГ; через 12 місяців — до  $0,2 \pm 0,1$  см та  $0,3 \pm 0,2$  см в ОГ та КГ відповідно. Вірогідно значущих відмінностей між групами спостереження під час останнього опитування (через 12 міс. після оперативного втручання) не виявлено ( $p > 0,05$ ).

Вивчення після лікування суб'єктивної оцінки якості життя та здатності до самообслуговування за опитувальником Oswestry порівняно з передопераційним станом показало суттєве поліпшення, яке відмічали пацієнти обох груп вже під час виписки. До операції показник за ODI становив в ОГ та КГ  $60,1 \pm 9,6$  % та  $58,9 \pm 10,1$  % відповідно ( $p > 0,05$ ); вже через 1 місяць —  $21,4 \pm 6,9$  % та  $24,1 \pm 4,6$  % та на момент обстеження через 12 міс. —  $5,4 \pm 3,2$  % та  $17,4 \pm 3,3$  % відповідно ( $p < 0,05$ ), що відповідало хорошему рівню якості життя в ОГ і показало часткові обмеження, що відчували в самообслуговуванні та побутовій активності пацієнти КГ (рис. 3).

### Обговорення

Проведений нами аналіз сучасних джерел показав, що впровадження реабілітаційних програм у процес відновлення прооперованих з приводу грижі МХД пацієнтів позитивно впливає на функціональний стан та рівень післяопераційного болю.

Так, за результатами дослідження L. LeBlanc та співавт. [4], у якому було обстежено 40 пацієнтів (виконана унілатеральна поперекова мікродискек-

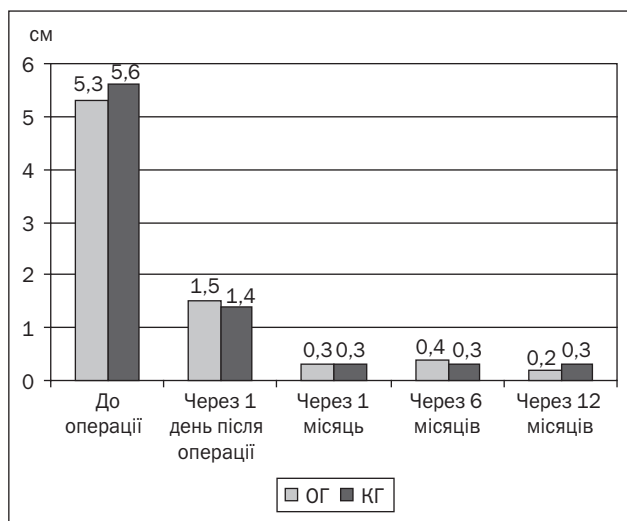


Рисунок 2. Показники болю в спині за ВАШ в ОГ та КГ до та після лікування, см

Примітки: ОГ — основна група, КГ — контрольна група.

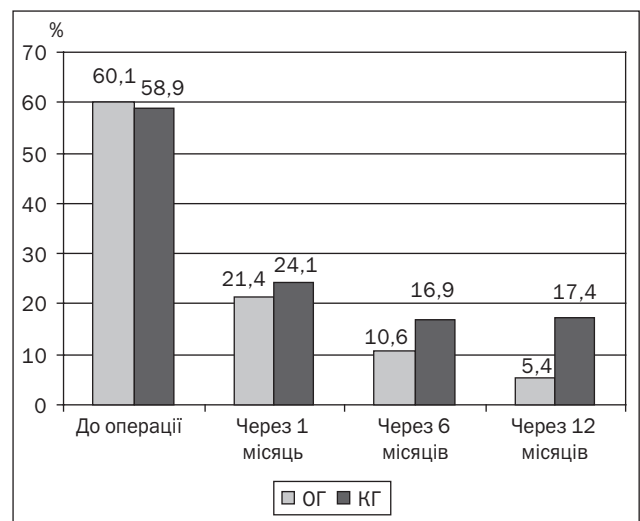


Рисунок 3. Оцінка якості життя за індексом Oswestry в ОГ та КГ до та після лікування, %

Примітки: ОГ — основна група, КГ — контрольна група.

томія), яких було розподілено на групу раннього або пізнього втручання з призначенням фізичних вправ, обидві групи показали значне зниження рівня болю в попереку та уникнення страху, а також значне поліпшення нейродинамічної рухливості та функції через 4 та 8 тижнів після операції. Однак про суттєву різницю ефективності виконаних втручань між двома групами не повідомлялося.

За даними R.A. Coronado та співавт. [6], які вивчали фізичну функцію в ранньому післяопераційному періоді між 6-м тижнем, 3-м та 6-м місяцями після операції на поперековому відділі хребта у 53 хворих, показано, що після операції 72 % пацієнтів почали проходити кінезотерапію у період від 6 тижнів до 3 місяців. Порівняно з 6 тижнями після операції жодних змін у кількості кроків/добу через 3 або 6 місяців не спостерігалось. Від 21 до 23 % та від 9 до 11 % учасників проходили не менше ніж 4400 та 6000 кроків на добу через 3 та 6 місяців відповідно. Значні поліпшення спостерігали за показниками ODI, SF-12, TUG, при цьому від 43 до 68 % і від 62 до 87 % досягли клінічно значущих поліпшень за показниками через 3 та 6 місяців відповідно.

C.B. Erdogmus та співавт. [9] оцінювали ефективність реабілітації на основі фізіотерапії (кінезотерапії), починаючи з 1-го тижня після оперативних втручань з приводу гриж МХД. Результати обстеження 120 пацієнтів показали, що наприкінці терапії (12 тижнів) оцінка болю в нижній частині спини показала вірогідно значуще поліпшення в групі кінезотерапії, ніж в групі без неї.

C. Manniche та співавт. [11] був проведений аналіз 8 статей, які включали обстеження 555 пацієнтів з болем у попереку після першої операції. Метою дослідження була спроба визначити, які елементи тренувальної програми дають пацієнтам найбільший ефект і мають найменший ризик побічних дій. Згідно з висновками авторів, післяопераційна реабілітація повинна включати інтенсивне тренування м'язів спини, яке, як було показано, корисне для постуральної корекції та відновлення функціонального дефіциту. Це призводить до підвищення працездатності пацієнтів після операцій з приводу гриж МХД. Автори зазначають, що програми вправ зазвичай не викликають побічних ефектів. Що стосується пацієнтів з хронічним болем у спині, які перенесли або не перенесли операцію на поперековому відділі в анамнезі, для досягнення успіху вирішальне значення мають диференційно дозовані вправи з тренувальними періодами тривалістю не менше ніж 12–16 сеансів. Вправи повинні бути динамічними і всебічно задіяти м'язовий апарат.

У результатах дослідження K. Kulig та співавт. [3] щодо вивчення ефективності нового протоколу для поліпшення функціональних показників у пацієнтів, які перенесли однорівневу поперекову мікродискектомію, було показано, що комплексне застосування фізичних вправ та навчання пацієнтів привело до більшого поліпшення показників ODI та збільшення прохідної дистанції порівняно з показниками пацієнтів, які виконували лише фізичні вправи.

Результати нашого дослідження також дали змогу встановити, що застосування фізичних вправ у комплексі з масажем та апаратною фізіотерапією дозволяє поліпшити якість життя прооперованих пацієнтів у довгостроковому періоді спостереження, але щодо рівня болю у прооперованих пацієнтів з реабілітацією та без реабілітації відмінностей як на ранніх, так і на віддаленому етапі не виявлено.

**Обмеження дослідження.** Це дослідження мало низку обмежень, зокрема, у ньому ми не враховували ступені порушення сили м'язів нижньої кінцівки до операції. Було б доцільно надати в подальшому результати мануально-м'язового тестування. Також доцільно було б розділити хворих за віковим діапазоном та вивчити наявність супутньої патології, що буде предметом наших подальших досліджень.

## Висновки

Застосування фізичних вправ у комплексі з масажем та апаратною фізіотерапією у пацієнтів, які перенесли ендоскопічну мікродискектомію, дозволяє поліпшити якість життя прооперованих пацієнтів у довгостроковому періоді спостереження, проте не впливає на зменшення болю як при короткостроковому, так і при віддаленому спостереженні. Перспектива подальших досліджень полягає у вивченні ефективності хірургічного лікування гриж міжхребцевих дисків поперекового відділу хребта у хворих літнього та старечого віку.

## Відповідність дослідження етичним нормам

Публікація даних, одержаних в ході проведення біомедичного дослідження, проводилась відповідно до принципів біоетики та законодавчих норм і вимог щодо проведення біомедичних досліджень, а саме: Гельсінської декларації (2000), Конституції (1996) та Цивільного кодексу України (2006), Основ законодавства України про охорону здоров'я (1992), Закону України «Про інформацію» (1992) (із змінами та доповненнями, внесеними станом на 01.12.2021).

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

**Інформація про фінансування.** Стаття фінансована власним коштом.

**Внесок авторів.** Балан В.С. — відбір пацієнтів, концепція та дизайн дослідження, аналіз отриманих даних, корекція тексту; Кравчук Л.Д. — обробка матеріалу, аналіз даних і результатів, написання тексту; Фіщенко Я.В., Улещенко Д.В. — концепція та дизайн дослідження, аналіз отриманих даних; Сергієнко Р.О. — відбір пацієнтів, збір матеріалу, аналіз даних літератури.

## Список літератури

1. Педаченко Є.Г., Поліщук М.Є., Слинько Є.І., Хонда О.М., Хижняк М.В. Діагностика та хірургічне лікування дискогенних нейрокомпресійних синдромів хребта. Київ: ТОВ «ВІК-ПРИНТ», 2014. 484 с.

2. Yoon WW, Koch J. Herniated discs: when is surgery necessary? *EFORT Open Rev.* 2021;6(6):526-530. doi: 10.1302/2058-5241.6.210020. PMID: 34267943; PMCID: PMC8246101.
3. Yin S, Du H, Yang W, Duan C, Feng C, Tao H. Prevalence of Recurrent Herniation Following Percutaneous Endoscopic Lumbar Discectomy: A Meta-Analysis. *Pain Physician.* 2018;21(4):337-350.
4. LeBlanc L, Moldovan ID, Sabri E, Phan P, Agbi C, Mohammed S, AlKherayf F. Comparing the Effects of Early Versus Late Exercise Intervention on Pain and Neurodynamic Mobility Following Unilateral Lumbar Microdiscectomy: A Pilot Study. *Spine (Phila Pa 1976).* 2021 Sep 15;46(18):998-1005. doi: 10.1097/BRS.0000000000004018. PMID: 34435993.
5. Kulig K, Beneck GJ, Selkowitz DM, Popovich JM Jr, Ge TT, Flanagan SP, et al. Physical Therapy Clinical Research Network (PTClinResNet). An intensive, progressive exercise program reduces disability and improves functional performance in patients after single-level lumbar microdiscectomy. *Phys Ther.* 2009 Nov;89(11):1145-57. doi: 10.2522/ptj.20080052. Epub 2009 Sep 24. PMID: 19778981.
6. Coronado RA, Master H, White DK, Pennings JS, Bird ML, Devin CJ, et al. Early postoperative physical activity and function: a descriptive case series study of 53 patients after lumbar spine surgery. *BMC Musculoskelet Disord.* 2020 Nov 27;21(1):783. doi: 10.1186/s12891-020-03816-y. PMID: 33246446; PMCID: PMC7697379.
7. Jitpakdee K, Liu Y, Heo DH, Kotheeranurak V, Suvithayasiri S, Kim JS. Minimally invasive endoscopy in spine surgery: where are we now? *European Spine Journal.* 2023;32(8):2755-2768. <https://doi.org/10.1177/21925682221083271>.
8. Мельниченко О.П., Якименко І.Л., Шевченко Р.Л. Статистична обробка експериментальних даних: Навчальний посібник. Біла Церква, 2006. 34 с.
9. Erdogmus CB, Resch KL, Sabitzer R, Müller H, Nuhr M, Schögl A, et al. Physiotherapy-based rehabilitation following disc herniation operation: results of a randomized clinical trial. *Spine (Phila Pa 1976).* 2007 Sep 1;32(19):2041-2049. doi: 10.1097/BRS.0b013e318145a386. PMID: 17762803.
10. Heo Dong Hwa, Son Sang Kyu, Eum Jin Hwa. Fully endoscopic lumbar interbody fusion using a percutaneous unilateral biportal endoscopic technique: technical note and preliminary clinical results. *Neurosurg Focus.* 2017;43:8. doi: 10.3171/2017.5.FOCUS17146.
11. Manniche C. Assessment and exercise in low back pain. With special reference to the management of pain and disability following first time lumbar disc surgery. *Dan Med Bull.* 1995 Sep;42(4):301-13. PMID: 8536497.
12. Lorio M, Kim C, Araghi A, Inzana J, Yue J. International Society for the Advancement of Spine Surgery Policy 2019-Surgical Treatment of Lumbar Disc Herniation with Radiculopathy. *International Journal of Spine Surgery.* 2020;14(1):1-17. doi: 10.14444/7001.
13. Park Don Young. Biportal Endoscopic Approach for Lumbar Degenerative Disease in the Ambulatory Outpatient vs Inpatient Setting: A Comparative Study. *International Journal of Spine Surgery.* 2023;17:858-865. doi: 10.14444/8545.
14. Shepard N, Cho W. Recurrent Lumbar Disc Herniation: A Review. *Global Spine J.* 2019;9(2):202-209. doi: 10.1177/2192568217745063.
15. Sivakanthan S, Hasan S, Hofstetter C. Full-Endoscopic Lumbar Discectomy. *Neurosurg Clin N Am.* 2020;31(1):1-7. doi: 10.1016/j.nec.2019.08.016.
16. Shen SC, Chen HC, Tsou HK, et al. Percutaneous endoscopic lumbar discectomy for L5-S1 disc herniation based on image analysis and clinical findings: A retrospective review of 345 cases. *Medicine (Baltimore).* 2023;102(5):e32832. doi: 10.1097/MD.00000000000032832.
17. Li YS, Chen CM, Hsu CJ, Yao ZK. Complications of Unilateral Biportal Endoscopic Lumbar Discectomy: A Systematic Review. *World Neurosurg.* 2022;168:359-368.e2. doi: 10.1016/j.wneu.2022.10.038.
18. Yang J, Liu R, Miao Y, Nian L, Meng X. Risk Factors for Recurrence After Percutaneous Endoscopic Lumbar Discectomy: A Meta-Analysis. *World Neurosurg.* 2023;172:88-93. doi: 10.1016/j.wneu.2023.02.009.
19. Yang CC, Chen CM, Lin MH, et al. Complications of Full-Endoscopic Lumbar Discectomy versus Open Lumbar Microdiscectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg.* 2022;168:333-348. doi: 10.1016/j.wneu.2022.06.023.
20. He D, Cheng X, Zheng S, et al. Unilateral Biportal Endoscopic Discectomy versus Percutaneous Endoscopic Lumbar Discectomy for Lumbar Disc Herniation: A Systematic Review and Meta-analysis. *World Neurosurg.* 2023;173:e509-e520. doi: 10.1016/j.wneu.2023.02.087.
21. Tang J, Liang Z, He J, et al. Percutaneous Endoscopic Lumbar Discectomy for Lumbar Disc Herniation Using an Endoscopic Staining: A Technical Note. *Orthop Surg.* 2021;13(4):1430-1436. doi: 10.1111/os.12907.
22. Alexander N, Gardocki R. Awake transforaminal endoscopic lumbar discectomy in an ambulatory surgery center: early clinical outcomes and complications of 100 patients. *Eur Spine J.* 2023;32(8):2910-2917. doi: 10.1007/s00586-023-07786-2.

Отримано/Received 06.05.2024

Рецензовано/Revised 11.06.2024

Прийнято до друку/Accepted 20.06.2024

**Information about authors**

Volodymyr Balan, neurosurgeon, Department of Spine and Spinal cord Neurosurgery, Communal Non-Commercial Enterprise "Regional Clinical Hospital" of the Ivano-Frankivsk Regional Council, Ivano-Frankivsk, Ukraine; <https://orcid.org/0009-0005-9016-9268>

Lyudmila Kravchuk, associate professor of Physical Therapy and Occupational Therapy Department, National University of Ukraine of Physical Education and Sport of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0009-0009-8572-2398>

Iakiv Fishchenko, MD, D.S.C., orthopedist, neurosurgeon, Leading Researcher of the Department of Spinal Surgery with a spinal (neurosurgical) center, State Institution "Institute of Traumatology and Orthopedics National Academy of Medical Science of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-7446-0016>

Dmytro Uleshchenko, MD, PhD, Senior researcher, Senior researcher of the Department of Spinal Surgery with a spinal (neurosurgical) center, State Institution "Institute of Traumatology and Orthopedics National Academy of Medical Science of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-6085-3791>

Ruslan Sergienko, Doctor of Medicine, associate professor, of Physical Therapy and Occupational Therapy Department, National University of Ukraine of Physical Education and Sport of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-0497-3518>

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

**Information about funding.** The article is self-financed.

**Authors' contribution.** *V.S. Balan* — patient selection, research concept and design, analysis of the obtained data, text correction; *L.D. Kravchuk* — material processing, data and results analysis, text writing; *I.V. Fishchenko, D.V. Uleshchenko* — research concept and design, analysis of the obtained data; *R.O. Sergienko* — patient selection, collection of material, analysis of literature data.

**V. Balan<sup>1</sup>, L. Kravchuk<sup>2</sup>, I. Fishchenko<sup>3</sup>, D. Uleshchenko<sup>3</sup>, R. Sergienko<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>*Communal Non-Commercial Enterprise "Regional Clinical Hospital" of the Ivano-Frankivsk Regional Council, Ivano-Frankivsk, Ukraine*

<sup>2</sup>*National University of Ukraine of Physical Education and Sport of Ukraine, Kyiv, Ukraine*

<sup>3</sup>*State Institution "Institute of Traumatology and Orthopedics National Academy of Medical Science of Ukraine", Kyiv, Ukraine*

## Evaluation of the efficiency of rehabilitation interventions in patients after unilateral biportal endoscopic discectomy

**Abstract. Background.** Unilateral bi-portal endoscopic discectomy (UBED), as other surgical methods of treatment, may require the use of additional rehabilitation interventions in the recovery process of patients. Unfortunately, studies on the effectiveness of non-pharmacological methods in the postoperative period for these patients are insufficient. The study *purposed* to evaluate the effectiveness of a rehabilitation intervention program in the patients who have undergone UBED. **Materials and methods.** The study was conducted at the Department of Neurosurgery of the Spine and Spinal Cord of the Ivano-Frankivsk Regional Clinical Hospital in 2022–2023. The sample consisted of the main group (MG, n = 74) — patients who underwent removal of the hernia of the intervertebral disc used UBED and complex rehabilitation and control group (CG, n = 68) — UBED was performed without a rehabilitation course. Study methods: we used visual-analogue scale (VAS) and Oswestry questionnaire before surgery and after it (in 1 day and 1, 6 and

12 months). **Results.** In the preoperative period, the back pain index was  $5.3 \pm 1.4$  and  $5.6 \pm 1.1$  cm in MG and CG, respectively. In the postoperative period the back pain index according to the VAS decreased to  $1.5 \pm 0.4$  cm in one day after surgery in the MG with its positive dynamics during the year of observation. In CG this index also decreased to  $1.4 \pm 0.9$  cm with a gradual improvement to  $0.3 \pm 0.1$  cm in 12 months. At the 12 months after the surgery the Oswestry index demonstrated that quality of life was better in the subjects of MG compared to the CG ( $5.4 \pm 3.2$  and  $17.4 \pm 3.3$  %, respectively). **Conclusions.** The use of physical exercises in combination with massage and hardware physiotherapy in patients who have UBED improved the quality of life of the patients in the long-term observation period, but did not affect the reduction of pain after the surgery in both short-term and long-term observation.

**Keywords:** biportal endoscopic discectomy; physical therapy; intervertebral disc herniation; pain

Орос М.М.<sup>1</sup>, Фістер Н.І.<sup>1</sup>, Акімов О.Є.<sup>2</sup>, Костенко В.О.<sup>2</sup><sup>1</sup>ДВНЗ «Ужгородський національний університет», м. Ужгород, Україна<sup>2</sup>Полтавський державний медичний університет, м. Полтава, Україна

## Ефективність використання біоактивного концентрату морської риби в пацієнтів з болем у спині

**Резюме. Актуальність.** Біль у спині — поширена медична проблема, що має значні медико-соціальні наслідки. З огляду на актуальність проблеми й необхідність оцінки найбільш ефективного методу купірування больового синдрому і поліпшення стану пацієнтів з урахуванням можливої токсичності й індивідуальної непереносимості певного типу ліків важливим є дослідження та порівняння різних підходів, а саме лікарських засобів різної дії та їх комбінування. **Мета:** дослідити ефективність застосування біоактивного концентрату морської риби (БКМР) і його комбінації з нестероїдним протизапальним препаратом (НПЗП) у лікуванні болю в спині порівняно з терапією монокомпонентним хондроїтинсульфатом (ХС) натрію в лікарській формі для перорального застосування. **Матеріали та методи.** Обстежено чотири групи пацієнтів, кожна з яких складалась з 30 осіб чоловічої або жіночої статі зі скаргами на біль у спині. Кожній групі призначали один з трьох лікарських засобів — НПЗП у стандартному дозуванні, ХС натрію у дозі 1 г/д (2 капсули по 500 мг) і БКМР у вигляді внутрішньом'язових ін'єкцій у дозі 1 мл/д (0,2 мл). 4-та група пацієнтів отримувала комбіноване лікування, а саме 1 мл/д БКМР і НПЗП у стандартному дозуванні. Пацієнтам, які взяли участь у дослідженні, було проведено лабораторні й інструментальні обстеження. **Результати.** Застосування БКМР і його комбінації з НПЗП супроводжувалося кращою суб'єктивною оцінкою пацієнтами власного психоемоційного стану, пов'язаного зі зниженням інтенсивності болю в спині, зростанням показників якості життя і зменшенням вираженості тривоги й депресії. Комбінація БКМР з НПЗП виявляла більш виражений ефект щодо зниження рівня фактора некрозу пухлини  $\alpha$  у крові, ніж монотерапія БКМР. Показано також позитивний вплив комбінованої терапії на стан судин нижніх кінцівок за даними доплерографії. **Висновки.** БКМР може бути ефективним доповненням до стандартної терапії болю в спині.

**Ключові слова:** біль у спині; біоактивний концентрат морської риби; хондроїтинсульфат; нестероїдні протизапальні препарати; системна запальна відповідь; психоемоційний стан; шкала якості життя

### Вступ

Біль у спині — поширена медична проблема, що має значні наслідки для громадського здоров'я і негативно впливає на економічну, соціальну й професійну сфери життя людей. За даними статистики, близько 84 % людей протягом життя відчувають біль у спині, причому епізоди болю часто повторюються [1]. Гострий біль у спині стоїть на другому місці за кількістю звернень пацієнтів у загальній клінічній практиці, а значна частка таких звернень супроводжується лікарняними листками (30 % лікарняних листків тривалістю понад 6 місяців пов'язані саме зі зверненнями з приводу болю у спині, зокрема у нижній її частині). Наприклад, у Франції біль є найбільш поширеною причиною тривалої втрати працездатності в осіб, молодших за 45 років,

а також посідає третє місце серед усіх причин, що викликають непрацездатність [2].

Незважаючи на те, що на сьогодні недостатньо даних, що свідчать про позитивний вплив деяких фізичних вправ у лікуванні болю в спині, всі міжнародні рекомендації акцентують увагу на необхідності підтримання належного рівня фізичної активності [2, 3], а також на необхідності застосування міждисциплінарного підходу в лікуванні пацієнтів з болем у спині, що має містити принаймні один фізичний компонент і щонайменше один компонент з біопсихосоціальної моделі [4]. Крім того, інші терапевтичні підходи можуть бути застосовані для лікування й полегшення болю в спині, зокрема акупунктура і мануальна терапія (техніки спінальної маніпуляції, мобілізація

та техніки впливу на м'які тканини) [5]. Однак існують докази, що спростовують ефективність методів спінальної маніпуляції й стверджують, що клінічна картина пацієнтів після такої терапії не відрізняється від картини пацієнтів, які не мали жодного лікування. Існує низка альтернативних підходів до лікування і полегшення стану у хворих з болем у спині, що не включені до рекомендацій щодо застосування в клінічній практиці.

З метою полегшення болю, особливо при його загостренні, використовується широкий спектр фармакологічних засобів. Можна виділити три групи, а саме: пероральні препарати, препарати місцевого застосування та ін'єкції. Найчастіше рекомендують застосовувати пероральні нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), але з урахуванням їхньої токсичності й індивідуальних факторів ризику пацієнта. Отже, головним правилом є використання найнижчої дієвої дози протягом якомога коротшого проміжку часу [5]. У випадках, коли застосування препаратів першої лінії протипоказане, викликає непереносимість у пацієнта або є неефективним, використовують слабкі опіоїди в поєднанні з ацетаминофеном чи без нього. Слід також враховувати, що застосування антидепресантів, опіоїдів, протисудомних засобів і міорелаксантів є дещо контраверсійним. Отже, при лікуванні болю в спині необхідно скрупульозно й обгрунтовано обирати препарати та їх поєднання з урахуванням багатьох факторів як фізіологічного характеру, так і психоемоційного стану пацієнта до, протягом і після обраного курсу лікування. Саме тому актуальним завданням є оцінка різних терапевтичних стратегій і препаратів та їх впливу на стан хворих з болем у спині.

Часто біль у спині пов'язаний з дегенеративними процесами при старінні — зміною здорового хряща (хондроцитів) і позаклітинного матриксу, що змінює хімічну й механічну адаптивну здатність хребців. Оскільки хондроцити обмежені в поділі, зі старінням зменшується довжина телемерів, що спричинює уповільнення клітинного поділу. Загалом це призводить до неможливості підтримувати й відновлювати позаклітинний матрикс хряща. Тривалі механічні навантаження лише підвищують ризик виникнення суттєвих ушкоджень. Пошкодження хряща прямо пов'язано з апоптозом хондроцитів, викликаним віковим зниженням експресії макромолекул позаклітинного матриксу [7]. Хондроїтинсульфат (ХС) є компонентом хрящової тканини і відіграє роль у багатьох метаболічних процесах. Ця сполука часто застосовується в лікуванні болю в спині, оскільки її клінічна ефективність пов'язана з впливом на численні механізми розвитку і прогресування остеохондрозу, що веде до відновлення рівноваги між метаболічними процесами в хрящовій тканині, зменшення запальних процесів і сприяє відновним процесам і зниженню болю [8].

Серед ін'єкційних препаратів для лікування пацієнтів з болем у спині часто використовують біоактивний концентрат морської риби (БКМР), який поряд з хондроїтин-6-сульфатом і хондроїтин-4-сульфатом

містить інші глікозаміноглікани (гіалуронову кислоту, дерматансульфат, кератансульфат), поліпептиди, вільні амінокислоти, цукри, міоїнозитол, сполуки групи гліцерофосфоліпідів, мікроелементи, має хондропротективну, протизапальну, регенеративну й анальгезивну дію разом зі здатністю регулювати метаболізм хрящової тканини [8]. Проте лікування БКМР потребує досить тривалого курсу ін'єкцій, що може бути незручним для деяких пацієнтів. На жаль, порівняльні дослідження терапії болю в спині БКМР та іншими препаратами ХС для перорального застосування раніше не проводилися.

З огляду на актуальність проблеми й необхідність оцінки найбільш ефективного методу купірування больового синдрому і поліпшення стану пацієнтів з урахуванням можливої токсичності та індивідуальної непереносимості певного типу ліків важливим є дослідження та порівняння різних підходів, а саме лікарських засобів різної дії та їх комбінування.

**Мета:** дослідити ефективність застосування БКМР і його комбінації з НПЗП у лікуванні болю в спині порівняно з терапією монокомпонентним ХС натрію в лікарській формі для перорального застосування.

## Матеріали та методи

### Популяція

З метою оцінки й порівняння ефективності призначення різних препаратів було обстежено 4 групи пацієнтів, кожна з яких складалась з 30 осіб чоловічої або жіночої статі зі скаргами на біль у спині, які задовольняли таким критеріям: вік від 40 до 65 років, наявність помірного або сильного больового синдрому (оцінка за 10-бальною візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) понад 5 балів), хронічний рецидивуючий або персистуючий характер болю з давністю поточного загострення не менше за 3 місяці. Усі хворі надавали підписану й датовану інформовану згоду на участь у дослідженні. Дослідження проводили відповідно до умов Гельсінської декларації після схвалення Комісії з питань етики Ужгородського національного університету (протокол № 3 від 10 травня 2023 року).

Кожній групі призначали один з трьох лікарських засобів — НПЗП у стандартному дозуванні чи ХС натрію (препарат Структум, Pierre Fabre Medicament Production, Франція) у дозі 1 г/д (2 капсули по 500 мг) чи препарат Алфлутоп (Biotehnos, Румунія) у вигляді внутрішньом'язових ін'єкцій у дозі 1 мл/д (препарат містить 0,2 мл БКМР: суха речовина: ХС, амінокислоти, цукри, міоїнозитол, солі Na, K, Ca, Mg, Cu, Fe, Mn, Zn; сполуки групи гліцерофосфоліпідів, до основного складу яких, окрім азоту або сірки, входять гліцерин, фосфор, а також допоміжні речовини: фенол, вода для ін'єкцій). Четверта група пацієнтів отримувала комбіноване лікування, а саме 1 мл/д БКМР і НПЗП у стандартному дозуванні. Пацієнтам, які взяли участь у дослідженні, було проведено лабораторні й інструментальні обстеження перед прийомом ліків, і після завершення визначеного терміну (20 діб) вони були запрошені на другий візит для повторного огляду.



### Методи дослідження

Оскільки більшість методів оцінки інтенсивності болю базуються на суб'єктивних відчуттях пацієнта, для оцінки інтенсивності болювого синдрому використовували ВАШ. На неградуйованих лініях довжиною 10 см пацієнти відмічали точку, що, за їх відчуттями, відповідає ступеню вираженості болю. Ліва межа відповідає твердженню «не відчуваю болю», а права — «нестерпний біль». Відповідно до сантиметрових позначок на зворотному боці лінійки і в комплексі з іншими клінічними ознаками й візуальним оглядом лікар визначав числове значення відзначеної інтенсивності болю в балах.

Для дослідження впливу болювого синдрому на психоемоційний стан пацієнтів використовували стандартизовану госпітальну шкалу тривоги і депресії (HADS) і шкалу якості життя за Чабаном, що включала 11 рубрик. Підрахунок результатів проводили за допомогою онлайн-калькулятора, що визначає кінцевий показник у відсотках. Інтерпретація: 0–20 % — низька якість життя, 21–40 % — знижена якість життя, 41–60 % — середня якість життя, 61–80 % — поліпшена якість життя, 81–100 % — висока якість життя.

Для оцінки показників системної запальної відповіді в сироватці крові хворих визначали концентрацію високочутливого С-реактивного білка і фактора некрозу пухлини альфа (TNF- $\alpha$ ) імуноферментним методом з використанням комерційних тест-систем Human C-Reactive Protein ELISA Kit і Human TNF-alpha ELISA Kit (Abcam, UK).

У разі призначення НПЗП у комбінації з БКМР пацієнтам проводили доплерографію судин нижніх кінцівок.

### Статистичний аналіз

Аналіз та обробка отриманих даних проводилися за допомогою комп'ютерної програми Microsoft Office Excel і розширення до неї Real Statistics 2019. На першому етапі статистичної обробки проводили визначення відповідності розподілу досліджуваних ознак гаусовій дисперсії з використанням тесту Шапіро — Вілка.

При відповідності розподілу ознак гаусовій дисперсії статистичну значущість відмінностей між групами дослідження встановлювали з використанням дисперсійного аналізу (ANOVA) з наступним порівнянням за допомогою t-критерію Стьюдента з внесенням поправки на множинні порівняння за методом Данна — Сідака. За умови невідповідності розподілу ознак гаусовій дисперсії статистичну значущість відмінностей між групами дослідження встановлювали з використанням дисперсійного аналізу за методом Крускала — Волліса (Kruskal-Wallis ANOVA) з наступним порівнянням за допомогою U-критерію Манна — Уїтні з внесенням поправки на множинні порівняння за методом Данна — Сідака. Статистичну значущість відмінностей між показниками до та після лікування в усіх групах проводили із використанням t-критерію Стьюдента для пов'язаних вибірок (при відповідності розподілу ознак гаусовій дисперсії) або з використанням суми рангів за Вілкоксоном (при невідповідності розподілу ознак гаусовій дисперсії). Відмінності між показниками при усіх видах порівнянь вважали статистично значущими при  $p < 0,05$ .

### Результати

За даними ВАШ, усі обрані методики лікування сприяли зниженню суб'єктивного відчуття болю в спині. При цьому пацієнти, яких лікували за допомогою НПЗП і з використанням комбінації НПЗП з Алфлутопом, відмічали найбільше зниження інтенсивності болю (для НПЗП ВАШ до лікування —  $5,33 \pm 1,06$  бала, після —  $4,00 \pm 0,64$  бала; для НПЗП у комбінації з Алфлутопом ВАШ до та після лікування —  $6,06 \pm 0,98$  бала і  $4,50 \pm 1,19$  бала відповідно). Дещо менше зниження показників за даною шкалою відзначали при призначенні лише Алфлутопу (ВАШ до лікування —  $5,50 \pm 1,04$  бала, після лікування —  $4,80 \pm 1,09$  бала) і ХС натрію (ВАШ до та після лікування —  $5,30 \pm 1,29$  бала і  $4,86 \pm 1,19$  бала відповідно) (рис. 1).

Оцінка результатів опитування пацієнтів за шкалою якості життя до та після лікування дала можливість виділити найбільше поліпшення показників за умови комбінованого застосування НПЗП і БКМР (до і після лікування —  $71,93 \pm 8,79$  бала і  $79,23 \pm 7,56$  бала відповідно), а також незначне поліпшення при призначенні лише БКМР (до лікування —  $67,23 \pm 9,83$  бала, після —  $71,30 \pm 11,37$  бала). При використанні препарату ХС відзначали тенденцію до поліпшення показників за шкалою якості життя (до і після лікування —  $71,96 \pm 7,78$  % і  $73,00 \pm 8,80$  % відповідно) і незначне зниження при застосуванні НПЗП (до лікування —  $71,12 \pm 6,37$  %, після лікування —  $70,80 \pm 6,69$  % (рис. 2).

Оцінка результатів лікування обраними препаратами за шкалою HADS вказувала на значний по-

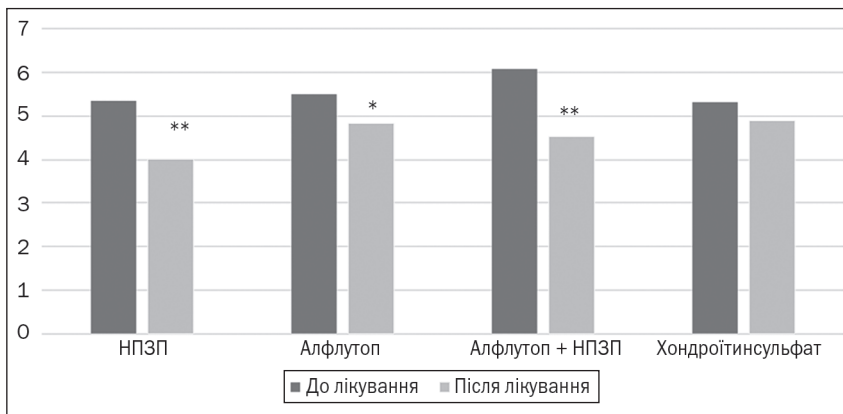


Рисунок 1. Вираженість болювого синдрому за візуально-аналоговою шкалою, бали

Примітки: НПЗП —  $p < 0,0001$  (\*\*); БКМР —  $p < 0,05$  (\*); БКМР + НПЗП —  $p < 0,0001$  (\*\*); ХС натрію —  $p > 0,05$ .

зитивний вплив застосування НПЗП у комбінації з БКМР, оскільки показники до лікування становили  $11,10 \pm 5,53$  бала, а після застосування двох препаратів знизилась до  $7,23 \pm 2,20$  бала, що є найкращим показником серед досліджених методів лікування за даною шкалою оцінки. Крім того, незначний позитивний вплив відзначено при монотерапії БКМР (до лікування показники становили  $10,80 \pm 3,12$  бала, а після —  $9,50 \pm 5,53$  бала). За умови монотерапії НПЗП відмічали вірогідне поліпшення результатів за шкалою HADS (до лікування —  $13,06 \pm 4,57$  бала, після —  $10,50 \pm 4,24$  бала), що свідчило про поліпшення психоемоційного стану пацієнтів внаслідок зниження вираженості больового синдрому (рис. 3).

За даними тесту Вілкоксона, у всіх пацієнтів, у яких до початку лікування спостерігали підвищення концентрації С-реактивного білка в сироватці крові, на тлі терапії відзначалося зниження цього показника в усіх групах обстежених (табл. 1).

Проте у хворих, які отримували БКМР, вміст С-реактивного білка був меншим на 11,3 ( $p < 0,02$ ) і 13,2 % ( $p < 0,001$ ) порівняно з результатами пацієнтів, яким призначали НПЗП і ХС. Схожа ситуація спостерігалась і з комбінованим застосуванням БКМР і НПЗП. За цих умов концентрація С-реактивного білка у сироватці крові була на 18,7 ( $p < 0,005$ ) і 20,5 % ( $p < 0,001$ ) меншою за відповідні значення в групах, у яких застосовували НПЗП і ХС. При цьому вірогідних відмінностей з результатом, одержаним у пацієнтів, які не поєднували прийом БКМР з НПЗП, не виявлено.

Ранговий тест Вілкоксона для парних вибірок наприкінці запропонованої фармакотерапії виявив зниження концентрації TNF- $\alpha$  у сироватці крові в усіх групах обстежених (табл. 2).

Проте у хворих, які отримували БКМР, вміст TNF- $\alpha$  був меншим на 13,8 ( $p < 0,003$ ) і 13,3 % ( $p < 0,001$ ) порівняно з результатами пацієн-

тів, яким призначали НПЗП і ХС натрію. За умови комбінованого застосування БКМР і НПЗП концентрація TNF- $\alpha$  у сироватці крові була меншою на 24,0 ( $p < 0,001$ ) і 23,5 % ( $p < 0,001$ ) за відповідні значення в групах, у яких застосовували НПЗП і ХС натрію. При цьому вміст TNF- $\alpha$  був меншим на 11,7 % ( $p < 0,001$ ) за результат, одержаний у пацієнтів, які приймали БКМР без призначення НПЗП.

Доплерографія судин нижніх кінцівок, проведена в пацієнтів, яких лікували комбінованим методом, у жодного не виявила негативних змін у результаті про-

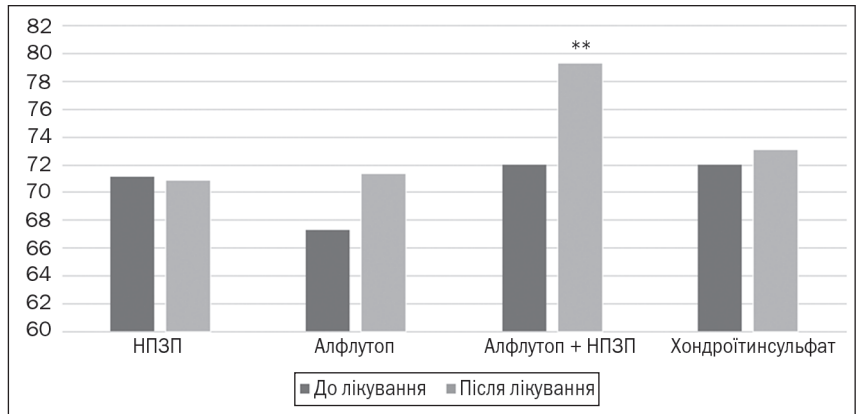


Рисунок 2. Порівняння ефекту лікування різними препаратами за шкалою якості життя, бала

Примітки: НПЗП —  $p > 0,05$ ; БКМР —  $p > 0,05$ ; БКМР + НПЗП:  $p < 0,001$  (\*\*); ХС натрію:  $p > 0,05$ .

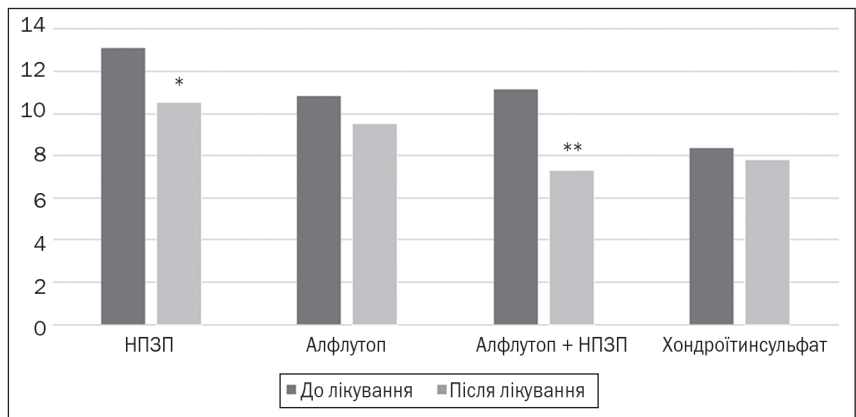


Рисунок 3. Порівняння ефекту лікування різними препаратами за шкалою госпітальної тривоги й депресії, бала

Примітки: НПЗП —  $p < 0,05$  (\*); БКМР —  $p > 0,05$ ; БКМР + НПЗП —  $p < 0,001$  (\*\*); ХС натрію —  $p > 0,05$ .

Таблиця 1. Вплив препаратів, що містять ХС, і НПЗП на концентрацію С-реактивного білка в сироватці крові пацієнтів з болем у спині

Групи	Концентрація С-реактивного білка в крові		P <sup>a</sup>
	До лікування	Після лікування	
НПЗП	$7,72 \pm 0,15$	$7,10 \pm 0,20$	0,002
БКМР	$7,72 \pm 0,13$	$6,30 \pm 0,29^*$	0,004
БКМР + НПЗП	$7,75 \pm 0,13$	$5,77 \pm 0,16^*$	0,002
ХС натрію	$7,77 \pm 0,17$	$7,26 \pm 0,17^{**}. ***$	0,002

Примітки: \* —  $p < 0,05$  порівняно з групою НПЗП; \*\* —  $p < 0,05$  порівняно із групою БКМР; \*\*\* —  $p < 0,05$  порівняно із групою БКМР + НПЗП; P<sup>a</sup> — відмінності оцінені за допомогою тесту Вілкоксона.

веденого лікування, що свідчить про відсутність негативного впливу комбінації НПЗП і БКМР на судинну систему. До початку лікування застій лімфи (лімфостаз) у нижніх кінцівках було виявлено в 4 пацієнтів. У 3 з них на повторній доплерографії нижніх кінцівок після застосування БКМР у комбінації з НПЗП застою лімфи вже не було виявлено, що свідчить про позитивний вплив призначеного лікування на провідність судин.

## Обговорення

У проведеному дослідженні продемонстровано, що терапія, яка включала прийом БКМР і НПЗП, у пацієнтів з болем у спині показала більший ступінь зниження вираженості больового синдрому за даними ВАШ, значне зростання показників якості життя, суттєве зменшення вираженості тривоги і депресії за шкалою HADS.

Одержані результати узгоджуються з результатами попередніх клінічних досліджень, що виявили здатність парентеральної форми ХС і його поєднання з НПЗП знижувати інтенсивність неспецифічного болю попереково-крижової локалізації і кількість загострень больового синдрому за 6 місяців, поліпшувати функціональний статус і життєдіяльність, зменшувати вираженість тривоги і депресії, порушень сну і фіброміалгії, ризик хронізації і катастрофізації болю, забезпечувати структурно-модифікуючий ефект щодо міжхребцевих дисків і дегенеративних змін фасеткових суглобів [8]. Ці ефекти комбінації препарату ХС і НПЗП виявилися довгостроковими і реєструвалися впродовж 6 місяців спостереження. Монотерапія БКМР також здатна вірогідно зменшувати інтенсивність больового синдрому, його нейропатичного компонента, підвищувати рівень больового порогу й обмежувати інвалідизацію пацієнтів через 3 місяці після початку лікування [9]. Препарат стимулює процеси регенерації й помірно знижує явища дегенерації і дегідратації міжхребцевих дисків [10].

Ефективність включення БКМР у комплексне лікування болю в спині пов'язують з його тривалим гальмівним впливом на аферентну ноцицептивну активність через пригнічення запалення в структурах хребта і зменшення центральної сенситизації [9–12].

Нещодавно показано, що найчастіше висока частота рецидивів і нейропатичний характер болю в спині пов'язані з персистуючим нейрозапаленням, що реалізується через ефектори системної запальної відповіді (СЗВ), зокрема, утворення TNF- $\alpha$  [13]. Відомо, що

інгібування цього цитокіну приводить до поліпшення порогу чутливості в модельних об'єктах [14, 15]. Численні дослідження підтверджують важливу роль СЗВ у розвитку полінейропатії [16, 17].

Хронічний біль у спині, що триває понад 3 місяці, є кінцевим результатом дії багатьох патогенних факторів. Дегенерація структурних компонентів хребта (міжхребцевих дисків, фасеткових суглобів, м'язів, фасцій, зв'язок і суглобових капсул) активує запальні процеси, які можуть безпосередньо пошкоджувати нерви, знижувати поріг чутливості ноцицепторів до потенціалів дії і викликати біль [18]. Центральний механізм болю в спині включає зміну сенсорної обробки мозку і порушення роботи низхідної модуляторної ноцицептивної системи, що сприяє посиленню болю. Нарешті, порушення метаболізму мозку, активація гліальних клітин і подальше нейрозапалення також відіграють важливу роль у розвитку болю в спині [19, 20].

Ефективність БКМР, за нашими даними, пов'язана з механізмом його контролю СЗВ, що супроводжується зменшенням концентрації маркерів цього процесу — С-реактивного білка та TNF- $\alpha$ . Вироблення останнього вважається тригером нейроімунного механізму, що лежить в основі нейропатичного болю через периферичну (первинні аференти) і центральну (спинний мозок) сенситизацію [21, 22]. Підвищення регуляції TNF- $\alpha$  може активувати сигнальні шляхи, пов'язані з транскрипційним чинником NF- $\kappa$ B (англ. nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), p38 мітоген-активованої протеїнкінази та c-Jun N-термінальної протеїнкінази через рецептор TNFR1 нейронів і гліальних клітин, що викликає тривалу генерацію потенціалів дії в дорсальному розі спинного мозку [23]. Експериментальні дослідження показали здатність БКМР пригнічувати експресію генів і вивільнення прозапальних цитокінів через пригнічення експресії NF- $\kappa$ B, зокрема його субодиниці p50 (NF- $\kappa$ B1) [24].

Переваги парентерального застосування БКМР над пероральною формою ХС натрію, вочевидь, пов'язані не тільки з різною біодоступністю препаратів, але й з особливостями сировини, що використовувалася для їх виробництва, і наявністю або відсутністю в складі лікарського засобу певних фізіологічно активних сполук (інших глікозаміногліканів, амінокислот, мінералів тощо). Так, ХС, отриманий з морських організмів, на відміну від одержаного з бичачої або свинячої сировини, очевидно, має більш оптимальний розподіл сульфатних груп і щільність аніонного заряду, що сприяє

Таблиця 2. Вплив препаратів, що містять ХС, і НПЗП на концентрацію TNF- $\alpha$  в сироватці крові пацієнтів з болем у спині

Групи	Концентрація TNF- $\alpha$ у сироватці крові		P <sup>a</sup>
	До лікування	Після лікування	
НПЗП	9,01 $\pm$ 0,23	8,10 $\pm$ 0,19	0,002
БКМР	9,12 $\pm$ 0,19	6,98 $\pm$ 0,32*	0,004
БКМР + НПЗП	9,24 $\pm$ 0,21	6,16 $\pm$ 0,20*. **	0,002
ХС натрію	9,18 $\pm$ 0,18	8,05 $\pm$ 0,22**. ***	0,002

Примітки: \* —  $p < 0,05$  порівняно із групою НПЗП; \*\* —  $p < 0,05$  порівняно з групою БКМР; \*\*\* —  $p < 0,05$  порівняно із групою БКМР + НПЗП; P<sup>a</sup> — відмінності оцінені за допомогою тесту Вілкоксона.

утриманню цієї сполуки на гіалуронової кислоти [7, 25]. Крім того, БКМР містить амінокислоти (наприклад, L-аргінін) і мікроелементи (магній, цинк), що мають антиноцицептивні властивості [26–28].

**Обмеженням цього дослідження** є відсутність деяких додаткових порівнянь, що включають групи пацієнтів з болем у спині, які лікуються іншими препаратами ХС, що виготовляються з різної сировини і вводяться ін'єкційно.

## Висновки

БКМР є ефективним доповненням до стандартної терапії болю в спині. Застосування БКМР і його комбінації з НПЗП поліпшує суб'єктивну оцінку пацієнтами власного психоемоційного стану, вірогідно зменшує концентрацію маркерів системної запальної відповіді в сироватці крові, позитивно впливає на стан судин нижніх кінцівок.

БКМР демонструє кращі результати, ніж монокомпонентний ХС натрію, в оптимізації психоемоційного стану пацієнтів і зниженні рівня С-реактивного білка та TNF- $\alpha$ , що свідчить про його потенційну ефективність у лікуванні болю в спині.

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

**Інформація про фінансування.** Автори заявляють, що не мають фінансової зацікавленості в дослідженні. Дослідження виконано в рамках наукової теми відповідно до плану науково-дослідної роботи «Предиктори перебігу захворювання в пацієнтів із радикулопатією» кафедри неврології, нейрохірургії та психіатрії медичного факультету Ужгородського національного університету.

**Внесок авторів.** Орос М.М. — концепція та дизайн дослідження; Фістер Н.І. — збір матеріалів, аналіз даних і написання статті; Акімов О.Й. — обробка даних; Костенко В.О. — редагування рукопису.

## Список літератури

- Airaksinen O, Brox JJ, Cedraschi C, et al. Chapter 4. European guidelines for the management of chronic nonspecific low back pain. *Eur Spine J*. 2006 Mar;15 (Suppl 2):S192-300. doi: 10.1007/s00586-006-1072-1.
- Bailly F, Trouvin AP, Bercier S, et al. Clinical guidelines and care pathway for management of low back pain with or without radicular pain. *Joint Bone Spine*. 2021 Dec;88(6):105227. doi: 10.1016/j.jbspin.2021.105227.
- Kreiner DS, Matz P, Bono CM, et al. Guideline summary review: an evidence-based clinical guideline for the diagnosis and treatment of low back pain. *Spine J*. 2020 Jul;20(7):998-1024. doi: 10.1016/j.spinee.2020.04.006.
- Chenot JF, Greitemann B, Kladny B, et al. Non-Specific Low Back Pain. *Dtsch Arztebl Int*. 2017 Dec 25;114(51-52):883-890. doi: 10.3238/arztebl.2017.0883.
- Busse JW, Kansagara DL, Lin K, O'Gurek D, Qaseem A. Nonpharmacologic and Pharmacologic Management of Acute Pain From Non-Low Back, Musculoskeletal

Injuries in Adults. *Ann Intern Med*. 2021 May;174(5):733. doi: 10.7326/L21-0061.

6. Spector TD, MacGregor AJ. Risk factors for osteoarthritis: genetics. *Osteoarthritis Cartilage*. 2004;12 Suppl A:S39-44. doi: 10.1016/j.joca.2003.09.005.

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

8. Sarvilina IV, Danilov AB. Comparative analysis of the use of symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis containing chondroitin sulfate or affecting its biosynthesis in patients with non-specific low back pain. *Zh Nevrol Psikhiatr*. 2023;123(1):81-96. doi: 10.17116/jnevro202312301181.

9. Zhivolupov SA, Samartsev IN, Ponomarev VV. Quantitative evaluation and analysis of the central mechanisms involved in analgesic effect of Alflutop in patients with chronic lower back pain. *Zh Nevrol Psikhiatr*. 2021;121(10):38-44. Russian. doi: 10.17116/jnevro202112110138.

10. Oros MM, Salamova NM, Kampov NM, et al. The effectiveness of Alflutop in vertebral neurology. *International Neurological Journal*. 2021;17(4):26-30.

11. Opryshko VI, Nosyvets DS. Systematic review of international studies on the use of Alflutop in the comprehensive pharmacotherapy of back pain. *International Neurological Journal*. 2019;(1):62-67. doi: 10.22141/2224-0713.1.95.2018.127415.

12. Zhivolupov SA, Danilov AB, Barantsevich ER, et al. Efficiency and safety of using Alflutop in the treatment of back pain in the lower back. *Manage Pain*. 2020;(1):24-31.

13. Samartsev IN, Zhivolupov SA, Barantsevich ER, Danilov AB. The evaluation of the efficacy of Alflutop in the complex treatment of patients with chronic lower back pain (the observational study ZEITNOT). *Zh Nevrol Psikhiatr*. 2021;121(2):24-30. doi: 10.17116/jnevro202112102124.

14. Shi X, Chen Y, Nadeem L, Xu G. Beneficial effect of TNF- $\alpha$  inhibition on diabetic peripheral neuropathy. *J Neuroinflammation*. 2013 Jun 4;10:69. doi: 10.1186/1742-2094-10-69.

15. Nádró B, Lőrincz H, Molnár Á, et al. Effects of alpha-lipoic acid treatment on serum progranulin levels and inflammatory markers in diabetic neuropathy. *J Int Med Res*. 2021 May;49(5):3000605211012213. doi: 10.1177/03000605211012213.

16. Rahman MH, Jha MK, Suk K. Evolving Insights into the Pathophysiology of Diabetic Neuropathy: Implications of Malfunctioning Glia and Discovery of Novel Therapeutic Targets. *Curr Pharm Des*. 2016;22(6):738-57. doi: 10.2174/1381612822666151204001234.

17. Kostenko V, Akimov O, Gutnik O, et al. Modulation of redox-sensitive transcription factors with polyphenols as pathogenetically grounded approach in therapy of systemic inflammatory response. *Heliyon*. 2023 Apr 16;9(5):e15551. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e15551.

18. Jha R, Bernstock JD, Chalif JI, et al. Updates on Pathophysiology of Discogenic Back Pain. *J Clin Med*. 2023 Nov 2;12(21):6907. doi: 10.3390/jcm12216907.

19. Li W, Gong Y, Liu J, et al. Peripheral and Central Pathological Mechanisms of Chronic Low Back Pain: A Narrative Review. *J Pain Res.* 2021 May 27;14:1483-1494. doi: 10.2147/JPR.S306280.
20. Alshelh Z, Brusaferrri L, Saha A, et al. Neuroimmune signatures in chronic low back pain subtypes. *Brain.* 2022 Apr 29;145(3):1098-1110. doi: 10.1093/brain/awab336.
21. Ahmed AS, Berg S, Alkass K, et al. NF- $\kappa$ B-Associated Pain-Related Neuropeptide Expression in Patients with Degenerative Disc Disease. *Int J Mol Sci.* 2019 Feb 3;20(3):658. doi: 10.3390/ijms20030658.
22. Duan Y-W, Chen S-X, Li Q-Y, Zang Y. Neuroimmune Mechanisms Underlying Neuropathic Pain: The Potential Role of TNF- $\alpha$ -Necroptosis Pathway. *Int J Mol Sci.* 2022;23(13):7191. <https://doi.org/10.3390/ijms23137191>.
23. Liu YL, Zhou LJ, Hu NW, et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  induces long-term potentiation of C-fiber evoked field potentials in spinal dorsal horn in rats with nerve injury: the role of NF- $\kappa$ B, JNK and p38 MAPK. *Neuropharmacology.* 2007 Mar;52(3):708-15. doi: 10.1016/j.neuropharm.2006.09.011.
24. Buse E, Dumitriu B, Olariu L, et al. Cellular and molecular activity of a standardized small fish extract in an experimental model of primary human cartilage cells. *Rom J Rheumatol.* 2018;27:23-31.
25. Kuryata O, Akimov O, Denisenko S, et al. Chondroitin sulfate in osteoarthritis management among diabetic patients: molecular mechanisms and clinical potential. *Romanian Journal of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases.* 2023;30(4):481-93. doi: 10.46389/rjd-2023-1425.
26. Ong HM, Ahmad Azmi AF, et al. The Involvement of l-Arginine-Nitric Oxide-cGMP-ATP-Sensitive K<sup>+</sup> Channel Pathway in Antinociception of BBHC, a Novel Diarylpentanoid Analogue, in Mice Model. *Molecules.* 2021 Dec 8;26(24):7431. doi: 10.3390/molecules26247431.
27. Shin HJ, Na HS, Do SH. Magnesium and Pain. *Nutrients.* 2020 Jul 23;12(8):2184. doi: 10.3390/nu12082184.
28. Abdelrahman KM, Hackshaw KV. Nutritional Supplements for the Treatment of Neuropathic Pain. *Biomedicines.* 2021 Jun 13;9(6):674. doi: 10.3390/biomedicines9060674.

Отримано/Received 28.05.2024

Рецензовано/Revised 22.06.2024

Прийнято до друку/Accepted 25.06.2024 ■

**Information about authors**

M.M. Oros, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, School of Medicine, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-3223-7195>

N.I. Fister, Assistant Professor, Department of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, School of Medicine, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine; <https://orcid.org/0009-0007-1823-9916>  
O.Y. Akimov, PhD in medicine, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Pathophysiology, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-4958-3695>

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

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

**Funding information.** The authors declare that they have no financial interest in the study. The study was carried out within the framework of the scientific topic in accordance with the plan of the research work "Predictors of the course of the disease in patients with radiculopathy" of the Department of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, School of Medicine of the Uzhhorod National University.

**Authors' contribution.** Oros M.M. — concept and design of the study; Fister N.I. — collection of materials, data analysis and writing of the article; Akimov O.Y. — data processing; Kostenko V.O. — manuscript editing.

M.M. Oros<sup>1</sup>, N.I. Fister<sup>1</sup>, O.Y. Akimov<sup>2</sup>, V.O. Kostenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine

<sup>2</sup>Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine

## Effectiveness of the use of bioactive concentrate of marine fish in patients with back pain

**Abstract. Background.** The urgency of pain relief and patient improvement necessitates evaluating the most effective treatment approaches. This includes a comparative analysis of medications with different mechanisms of action, both taken individually and in combination while considering potential drug toxicity and individual patient intolerances. The study **purposed** to assess the efficacy of a bioactive concentrate derived from marine fish (BCMF), both alone and in combination with a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID), for the treatment of back pain, in comparison to therapy involving solely oral sodium chondroitin sulfate (CS). **Materials and methods.** We examined four groups of patients, each comprising 30 male or female subjects with complaints of back pain. Each group was administered one of three medications: NSAIDs in a standard dosage, CS in a daily dose of 1 g (two capsules of 500 mg each), and BCMF in the form of intramuscular injections in a daily dose of 1 ml (0.2 ml per injection). The fourth group of patients received combined treatment, namely,

1 ml of BCMF and NSAIDs in a standard dosage daily. All participants underwent laboratory tests and instrumental examinations.

**Results.** The administration of BCMF, both alone and in combination with NSAIDs resulted in an improved subjective assessment of patients' psychoemotional well-being, marked by reduced back pain intensity, enhanced quality of life indices, and diminished levels of anxiety and depression. The combination of BCMF with NSAIDs demonstrated a more pronounced effect on reducing tumor necrosis factor  $\alpha$  serum concentration than monotherapy with BCMF. The combination therapy positively impacted the condition of lower extremity vessels as indicated by Doppler ultrasonography. **Conclusions.** BCMF can be an effective addition to the standard therapy of back pain.

**Keywords:** back pain; bioactive concentrate of marine fish; chondroitin sulfate; non-steroidal anti-inflammatory drugs; systemic inflammatory response; psychoemotional state; quality of life scale

Масік Н.П., Масік О.І., Ньюшко Т.Ю.

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

## Вплив глюкокортикоїдів на стан кісткової тканини у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень

**Резюме. Актуальність.** Згідно з рекомендаціями GOLD при загостреннях хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) доцільне призначення глюкокортикоїдів (ГК), які в терапевтичній дозі можуть знижувати мінеральну щільність кісткової тканини (МЩКТ). **Мета:** визначити вплив ГК на МЩКТ і частоту глюкокортикоїд-індукованого остеопорозу у хворих на ХОЗЛ залежно від призначеної терапії. **Матеріали та методи.** Обстежено 202 пацієнти з ХОЗЛ групи Е у фазі загострення. I групу становили 129 хворих, які приймали базисну подвійну терапію, II групу — 73 пацієнти, які приймали потрібну терапію з використанням інгаляційних ГК. При загостренні призначали системні ГК у кумулятивній дозі  $352,94 \pm 30,51$  мг/рік. Досліджували кісткову тканину з використанням денситометра SONOST-2000, вимірюючи швидкість поширення ультразвуку (ШПУ), широкосмугове ослаблення ультразвуку (ШОУ), індекс міцності (ІМ) кісткової тканини, T- і Z-індекси. **Результати.** Встановлено зниження ІМ, ШОУ, T- і Z-показників у 43,51 % обстежених I групи і 83,56 % II групи ( $p < 0,05$ ). У II групі ІМ був нижчим на 9,54 %, ШПУ — на 14,35 %, ШОУ — на 14,57 %, T-критерій — на 6,9 %, Z-критерій — на 25,86 %; при GOLD 3: ШОУ — на 40,27 %, ІМ — на 3,25 %, T-критерій — на 17,9 %; при GOLD 4: ІМ — на 19,9 %, ШОУ — на 77,8 %, T-індекс — на 5,6 % порівняно з показниками I групи. **Висновки.** За даними ультразвукової денситометрії, глюкокортикоїд-індукований остеопороз діагностовано в 10,71 % хворих I групи і 20,55 % хворих II групи, при цьому його частота залежала від стадії ХОЗЛ: при GOLD 3 він виявлявся в 22,22 % обстежених осіб, при GOLD 4 — у 50,0 %.

**Ключові слова:** хронічне обструктивне захворювання легень; глюкокортикоїди; мінеральна щільність кісткової тканини; остеопороз

### Вступ

Вторинний остеопороз є одним з найбільш поширених позалегеневих системних проявів хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) разом із серцево-судинними захворюваннями, депресією, дисфункцією скелетних м'язів [1, 2]. Згідно з даними мета-аналізу, сукупна поширеність остеопорозу в пацієнтів з ХОЗЛ становила 38 % [3] і була підвищена у хворих на ХОЗЛ порівняно з особами без ХОЗЛ ( $p < 0,001$ ) [4]. Схильність до остеопорозу в пацієнтів з тяжким ХОЗЛ у 4 рази вища, ніж у здорових осіб [5]. Крім того, хворі на ХОЗЛ мають підвищений ризик переломів порівняно з пацієнтами без ХОЗЛ, що було пов'язано з курінням, низьким індексом маси тіла (ІМТ) і використанням глюкокортикоїдів (ГК) [4]. На глюкокортикоїд-індукований остеопороз (ГК-ОП) припадає 20 % усіх форм остеопорозу [6]. Згідно із сучасною дефініцією, ГК-ОП є метаболічним захворюванням кісткової

тканини, яке розвивається при використанні ГК унаслідок їх негативного впливу на обидва процеси кісткового ремоделювання (остеобласт-опосередковане формування й остеокласт-індуковану резорбцію) з подальшим розвитком переломів кісток [7, 8].

Вплив терапевтичного використання ГК відрізняється від їх фізіологічної ролі. Фізіологічні концентрації ГК справляють анаболічні ефекти на весь скелет, тоді як терапевтичні дози ГК призводять до втрати кісткової маси, зниження мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) та її якості [7]. Загалом вплив ГК на скелет є складним через багатогранний характер взаємодії між локальними і системними факторами [7, 9]. Клінічні дослідження пацієнтів, які отримували ГК з приводу різних станів, демонструють, що активність основного захворювання може мати істотний вплив на кістку незалежно від використання ГК [7]. ГК, особливо при застосуванні в помірних дозах, можуть зберігати

кістки шляхом зменшення системного запалення в пацієнтів з ХОЗЛ [8].

Глобальна стратегія з діагностики, ведення і запобігання ХОЗЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease — GOLD*) рекомендує при загостреннях ХОЗЛ застосування ГК [1] у дозі 40 мг преднізолону на добу не більше ніж 5–7 днів [2, 10, 11], тоді як у Великій Британії рекомендована доза ГК становить 30 мг на добу протягом 5–14 днів [10, 12]. ГК жодним чином не впливають на результати терапії в фазі ремісії [2], але є найважливішою групою препаратів, що викликають значні побічні ефекти, зокрема ГК-ОП [2, 8]. Вважають, що наслідком лікування ГК є результат їхньої кумулятивної дії з найвищим ризиком остеопоротичних переломів у перші три-шість місяців після початку терапії та протягом першого року після припинення лікування [13]. Але й при низьких дозах ГК може спостерігатися підвищений ризик остеопорозу та його ускладнень уже протягом першого місяця лікування [8, 9]. Так, якщо в 1986 р. експерти Американської колегії ревматологів вважали, що очікувати розвитку ГК-ОП слід у пацієнтів, які отримують  $\geq 7,5$  мг ГК на добу протягом 6 місяців, то у 2017 р. науковці зазначали, що формування ГК-ОП може спровокувати навіть мала доза ГК ( $\geq 2,5$  мг/д) за умови їх прийому  $\geq 3$  місяців [14, 15].

Сучасні національні й міжнародні рекомендації щодо лікування пацієнтів з тяжким ХОЗЛ рекомендують потрібну терапію як стартову для постійного застосування поза загостреннями захворювання [1, 2, 16]. На сьогодні найефективнішими протизапальними препаратами для базисної терапії ХОЗЛ є інгаляційні ГК (ІГК) [2], які не лише зменшують запальний процес дихальних шляхів, але й впливають на системне запалення при ХОЗЛ, покращуючи легеневу функцію та якість життя [10, 11]. При цьому ІГК не змінюють ані довготривале погіршення об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ<sub>1</sub>), ані смертність у хворих з ХОЗЛ [2, 10, 11], і їх роль у веденні стабільного захворювання обмежена специфічними показаннями [2]. Отже, загальний ефект ІГК залежить від балансу між користю їх місцевої протизапальної дії й системним ефектом і ризиком, пов'язаним з розвитком ГК-ОП. Повідомляється про зменшення щорічної втрати МЩКТ у пацієнтів з ХОЗЛ, які отримували ІГК [3, 5], найімовірніше, через ослаблення запалення [8]. Отримані результати були тотожні з даними досліджень, які не показали доказів ані підвищення ризику переломів, ані втрати МЩКТ при застосуванні звичайних доз ІГК протягом 2–3 років [16–19]. Натомість, згідно з іншими повідомленнями, ІГК збільшують імовірність виникнення переломів в осіб з ХОЗЛ, причому тривалий прийом ІГК посилює цей ризик [9, 20]. Окрім того, показано, що інгаляційні  $\beta_2$ -агоністи тривалої дії збільшують ядерну транслокацію глюкокортикоїдних рецепторів в осіб із ХОЗЛ і можуть мати синергічний ефект щодо ІГК [20].

Відповідно до вищесказаного ризик остеопорозу може залежати не тільки від активності легеневого й системного запалення у пацієнтів з ХОЗЛ, трива-

лості захворювання та інших факторів ризику, але й від застосування різних доз ІГК і ГК, вихідного стану МЩКТ тощо. Отже, питання про те, чи створюють ГК ризик розвитку ГК-ОП для хворих на ХОЗЛ, залишається відкритим.

**Мета:** визначити вплив ГК на МЩКТ і частоту остеопорозу у хворих на ХОЗЛ залежно від призначеної терапії ХОЗЛ.

## Матеріали та методи

Дослідження проводилося впродовж 2020–2022 років і було схвалене Комітетом з біоетики Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова. Інформована згода була отримана від усіх обстежених пацієнтів перед виконанням будь-яких процедур, пов'язаних з дослідженням.

## Популяція

Усього в дослідження було включено 202 пацієнти з діагнозом ХОЗЛ з тривалістю захворювання від 10 до 30 років. Середній вік становив 65 (41–79) років. Особи чоловічої та жіночої статі були розподілені порівну (по 101 особі кожної статі). Середній ІМТ обстежених становив  $27,86 \pm 0,16$  кг/м<sup>2</sup>. Пацієнти належали до групи Е ХОЗЛ і були розподілені за стадіями *GOLD* відповідно до критеріїв спірометрії: стадія *GOLD* 3 (104 особи),  $30\% \leq \text{ОФВ}_1 < 50\%$  від належного (тяжка); і стадія *GOLD* 4 (98 осіб),  $\text{ОФВ}_1 < 30\%$  від належного (дуже тяжка).

Відбір пацієнтів здійснювали відповідно до таких критеріїв: вік  $> 40$  років, діагноз ХОЗЛ встановлений не менше ніж за 1 рік до початку дослідження; госпіталізація в стаціонар з причини загострення ХОЗЛ.

Критерії виключення: прийом пероральних ГК протягом попередніх шести місяців; діагностований остеопороз чи остеопенія (Т-показник  $\leq -1$ ) або прийом антиостеопоротичних препаратів в анамнезі; наявність супутніх захворювань зі встановленим негативним впливом на кісткову тканину, а саме: бронхіальної астми, ревматичних хвороб, захворювань печінки або нирок, гіперпаратиреозу, дисфункції щитоподібної залози, синдрому Кушинга тощо.

129 хворих, які в базисному лікуванні ХОЗЛ використовували подвійну терапію (інгаляційні антихолінергічні препарати тривалої дії в комбінації з  $\beta_2$ -агоністами тривалої дії), становили I групу. У II групу увійшли 73 хворі на ХОЗЛ, яким призначена базисна потрібна терапія з використанням ІГК. Середня добова доза ІГК осіб II групи становила  $537,22 \pm 188,40$  мкг, еквівалентних беклометазону. Добова доза ІГК у групі *GOLD* 3 становила  $542,65 \pm 172,84$  мкг, а при *GOLD* 4 —  $533,24 \pm 203,62$  мкг ( $p > 0,05$ ). Середній показник тесту оцінки ХОЗЛ (ТОХ), кількість загострень за попередній рік не відрізнялися між двома групами.

Під час загострення хворим обох груп призначали системні ГК з розрахунку 30–40 мг преднізолону на добу протягом 5–7 днів. Упродовж наступного року спостереження оцінювали кількість загострень, тривалість та інтенсивність ГК-терапії. Обчислювали куму-

лятивну дозу ГК як загальну дозу ГК, призначену під час загострення, помножену на кількість загострень за рік. При цьому кумулятивна доза ГК становила  $352,94 \pm 30,51$  мг/рік, еквівалентних преднізолону.

### Методи дослідження

Згідно із сучасними рекомендаціями щодо остеопорозу золотим стандартом у визначенні МЩКТ є двоенергетична рентгенівська абсорбціометрія [21]. Проте існують значні проблеми, пов'язані з пандемією COVID-19 і російським вторгненням, що обмежили діагностичні можливості хворих, які включені в дослідження. Як скринінговий метод для виявлення остеопорозу добре зарекомендував себе метод ультразвукової денситометрії. П'яткова кістка є єдиним місцем, рекомендованим Міжнародним товариством клінічної денситометрії як інструмент попереднього скринінгу для оцінки остеопорозу [22]. Дослідження стану кісткової тканини проводили за допомогою ультразвукового денситометра SONOST-2000 (OsteoSys Co. Ltd., Корея) на початку і через 1 рік дослідження. Вимірювали такі параметри п'яткової кістки: швидкість поширення ультразвуку (ШПУ, м/с), широкосмугове ослаблення ультразвуку (ШОУ, дБ/МГц), індекс міцності кісткової тканини (ІМ, %), Т- і Z-індекси (SD). За даними ВООЗ, остеопороз присутній, коли МЩКТ на 2,5 стандартних відхилення (SD) та/або більше нижче від середнього значення для здорових молодих осіб (Т-показник  $\leq -2,5$  SD). Низьку щільність кісткової тканини (остеопенію) реєструють, коли Т-показник знаходиться у межах між  $-1,0$  і  $-2,5$  SD. Т-показники вище від  $-1,0$  SD вважалися нормальними (Т-показник  $\geq -1$ ) [21, 22].

Статистичний аналіз проводили за допомогою IBM SPSS Statistica for Windows, версія 6.0 фірми Statsoft (ліцензійний № BXXR901E246122FA). Безперервні змінні були подані як середнє значення (M) і стандартне відхилення (SD) або медіана і мінімальні й максимальні значення. Статистичні відмінності вважали вірогідними при  $p < 0,05$ .

### Результати

Через 1 рік спостереження за пацієнтами з ХОЗЛ групи Е отримані оцінені результати ультразвукової денситометрії в обстежених двох груп. Так, виявлено вірогідні відмінності показників хворих, які не приймали ІГК, порівняно з тими, які їх використовували в потрійній базисній терапії: ІМ:  $78,43 \pm 0,09$  % проти

$70,88 \pm 0,17$  % ( $p = 0,0001$ ); Т-індекс:  $-1,36 \pm 0,36$  проти  $-2,64 \pm 0,28$  SD ( $p = 0,005$ ); Z-індекс:  $-0,73 \pm 0,34$  проти  $-1,86 \pm 0,42$  SD ( $p = 0,015$ ) (табл. 1).

Нами встановлено зниження ІМ, Т- і Z-показників у 43,51 % обстежених хворих I групи і 83,56 % — II групи. Вірогідні відмінності спостерігали за такими значеннями: ІМ був меншим на 9,54 %, ШПУ — на 14,35 %, ШОУ — на 14,57 %, Z-критерій — на 25,86 % у хворих II групи порівняно з показниками пацієнтів I групи. Низьку щільність кісткової тканини (остеопенію) виявлено в 57,14 % обстежених I групи і 58,90 % пацієнтів II групи ( $p > 0,05$ ), остеопороз — у 10,71 % хворих I групи і 20,55 % II групи ( $p < 0,05$ ) (рис. 1).

Порівняльне дослідження показників кісткової тканини у хворих з GOLD 3, які отримували ІГК, з тими, які їх не приймали, виявило вірогідні відмінності лише за показником ШОУ ( $64,37 \pm 2,97$  дБ/МГц проти  $45,89 \pm 0,33$  дБ/МГц;  $t = 5,69$ ;  $p = 0,0001$ ).

Для пацієнтів з GOLD 4 вірогідні відмінності встановлені для показників ІМ:  $65,00 \pm 1,24$  % проти  $54,22 \pm 1,44$  % ( $t = 6,183$ ;  $p = 0,0001$ ) і ШОУ:  $46,37 \pm 2,89$  дБ/МГц проти  $26,06 \pm 7,81$  дБ/МГц ( $t = 2,44$ ;  $p = 0,015$ ) (табл. 2).

У хворих з GOLD 3 встановлено остеопенію у 62,59 % та остеопороз — у 22,22 % осіб. При GOLD 4 остеопенія діагностована у 33,33 %, остеопороз — у 50,0 % обстежених (рис. 2).

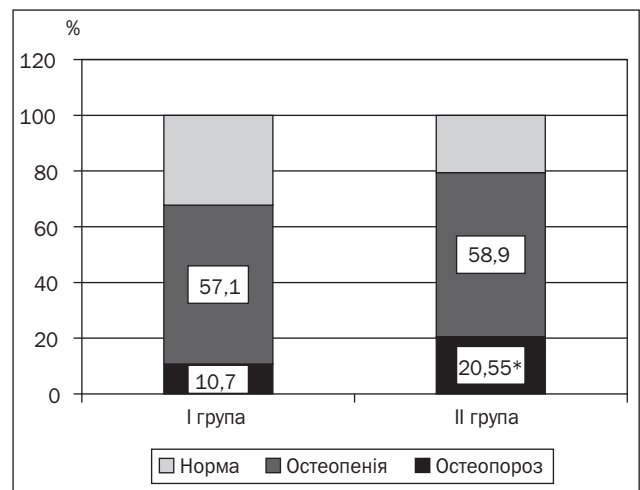


Рисунок 1. Частка остеопенії та остеопорозу залежно від призначеної терапії ХОЗЛ

Примітка: \* — вірогідні відмінності показників між групами,  $p < 0,05$ .

Таблиця 1. Показники стану кісткової тканини у хворих залежно від призначеної терапії ХОЗЛ

Показник	I група	II група	t	p
Індекс міцності кісткової тканини, %	$78,43 \pm 0,38$	$70,88 \pm 0,42$	13,33	0,0001
Швидкість поширення ультразвуку, м/с	$151,19 \pm 1,89$	$150,10 \pm 0,97$	0,399	$> 0,05$
Широкосмугове ослаблення ультразвуку, дБ/МГц	$63,83 \pm 1,08$	$45,04 \pm 1,67$	9,44	0,001
Т-індекс, SD	$-1,36 \pm 0,36$	$-2,64 \pm 0,28$	2,80	0,005
Z-індекс, SD	$-0,73 \pm 0,34$	$-1,86 \pm 0,42$	2,07	0,04

Примітка: дані наведено у вигляді  $M \pm t$ .



## Обговорення

Загальновідомо, що наявність ХОЗЛ підвищує імовірність розвитку остеопорозу. Так, у дослідженні *TORCH (Towards a Revolution in COPD Health)* встановлено високу частоту остеопорозу в пацієнтів зі стабільним перебігом ХОЗЛ [23] і не було виявлено істотного впливу ІГК на МЩКТ або частоту переломів порівняно з плацебо після 3 років терапії флютиказоном пропіонатом [16, 23].

Однак у літературних джерелах повідомлялось про значне зниження МЩКТ при застосуванні ІГК і очевидний зв'язок «доза — реакція» з підвищенням ризиком ГК-ОП при середній експозиції ІГК  $\geq 500$  мкг/д [24]. В іншому дослідженні виявлені невеликі, але статистично значущі відмінності МЩКТ поперекового відділу хребта ( $p \leq 0,037$ ) залежно від дози будесоніду (320 мкг) порівняно з іншими методами лікування і МЩКТ стегнової кістки ( $p = 0,012$ ) у групі будесоніду порівняно з формотеролом [25]. Проте в 5-річному спостереженні найвищий тертил впливу ІГК (доза  $> 500$  мкг/д) був пов'язаний з більшим зниженням МЩКТ стегнової кістки (Т-показник  $-0,02$  SD/рік) [3].

Спостереження за хворими на ХОЗЛ упродовж 3 років виявили значно нижчу МЩКТ поперекового відділу хребта ( $p = 0,007$ ) і шийки стегнової кістки ( $p < 0,001$ ) у групі прийому ІГК (тріамцинолон) порівняно з плацебо й помірне збільшення переломів відповідно [25]. Так, довша тривалість лікування ( $> 8$  років) і більша добова доза ( $> 600$  мкг/д) ІГК підвищували ризик переломів, що підтверджено багатофакторним регресійним аналізом [26]. Наведені дані узгоджуються з нашими результатами, коли в пацієнтів із застосуванням потрійної терапії ХОЗЛ (II група) спостерігали вірогідне зниження ІМ, Т- і Z-індексів і вдвічі частіше діагностований остеопороз. Отримані результати не залежали від дози ІГК, але залежали від стадії ХОЗЛ: при GOLD 4 остеопороз діагностований у 2,25 раза частіше.

На сьогодні відомо, що ризик переломів залежить від дози ГК, а при кумулятивній дозі ГК  $\geq 1,0$  г спостерігається значне підвищення ризику ГК-ОП [27]. В інших дослідженнях у хворих на ХОЗЛ ризик ГК-ОП був на 45 % вищим для доз 0,5–1,0 г і збільшувався до 89 % для дози 1,0–2,5 г порівняно з контрольною групою ( $< 0,5$  г) [27, 28]. Цей факт не підтверджено результатами нашого дослідження, у якому виявлено, що прийом ГК лише під час загострення ХОЗЛ не має вірогідного впливу на структурно-функціональний стан кісткової тканини.

Можливо, це пов'язано з нижчою кумулятивною дозою ( $352,94 \pm 30,51$  мг/рік) у нашому дослідженні. Натомість у великому популяційному дослідженні хворих з бронхіальною астмою навіть короточасне застосування ГК ( $\geq 15,0$  мг/д) асоціювалося зі збільшенням частоти сепсису, тромбоемболії та переломів протягом 30 днів після початку застосування ГК [29].

Довгострокове дослідження (понад 7 років) свідчить про збільшення середнього щоденного й сукупного впливу ГК, що піддає пацієнтів високому потенційному ризику ГК-ОП [27]. Початок деяких несприятливих результатів був пов'язаний з кумулятивним впливом ГК вже при дозі від 0,5 до  $< 1$  г, що еквівалентно 4 курсам ГК протягом усього життя [29, 30]. Дана залежність прослідковується і в нашому дослідженні. Нами встановлено, що поєднання щоденного прийому ІГК і системних ГК під час загострення справляє негативний вплив на метаболізм кісткової тканини з розвитком остеопенії та остеопорозу у хворих на ХОЗЛ.

Отже, застосування базисної потрійної терапії з використанням ІГК хворим на ХОЗЛ групи E справляє негативний вплив на метаболізм кісткової тканини з розвитком остеопенії та остеопорозу. Прийом ГК під час загострення ХОЗЛ не має вагомої дії на структурно-функціональний стан кісткової тканини. Натомість поєднання щоденного прийому ІГК і системних ГК під час загострення є додатковим чинником зниження МЩКТ і розвитку ГК-ОП у цієї категорії пацієнтів. За таких умов і з урахуванням дозозалежного характеру ГК-ОП застосування найменшої можливої дози ГК стає дуже актуальним клінічно.

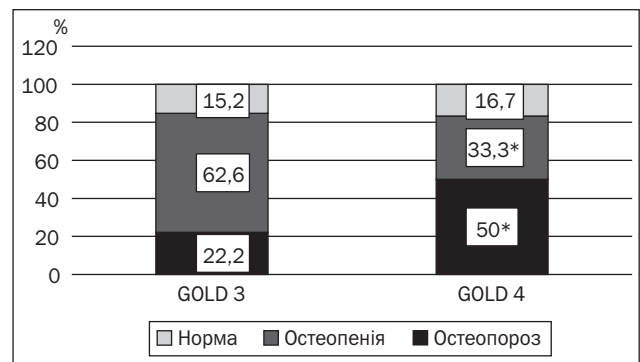


Рисунок 2. Частка остеопенії та остеопорозу залежно від ступеня тяжкості ХОЗЛ

Примітка: \* — вірогідні відмінності показників порівняно з GOLD 3,  $p < 0,05$ .

Таблиця 2. Показники ультразвукової денситометрії хворих на тлі прийому ГК залежно від ступеня тяжкості ХОЗЛ

Показник	GOLD 3		GOLD 4	
	I група	II група	I група	II група
Індекс міцності кісткової тканини, %	$69,80 \pm 0,88$	$67,60 \pm 0,72$	$65,00 \pm 1,24$	$54,22 \pm 1,44^*$
Ширококутне ослаблення ультразвуку, дБ/МГц	$64,37 \pm 2,97$	$45,89 \pm 0,33^*$	$46,37 \pm 2,89$	$26,06 \pm 7,81^*$
Т-індекс, SD	$1,17 \pm 0,29$	$-1,95 \pm 0,81$	$2,17 \pm 0,27$	$-2,89 \pm 0,41$
Z-індекс, SD	$-0,86 \pm 0,72$	$-1,16 \pm 0,59$	$-1,94 \pm 0,88$	$-2,32 \pm 0,65$

Примітки: дані наведено у вигляді  $M \pm t$ ; \* — вірогідні відмінності показників ( $p < 0,05$ ) у міжгруповому порівнянні.

**Обмеження дослідження** пов'язані з особливостями вибірки: одноцентрове дослідження, відносно малий об'єм вибірки (202 особи), залучені лише ті пацієнти, які були госпіталізовані в стаціонар з причини загострення ХОЗЛ, і відносно нетривалий період спостереження (1 рік). Перспективою дослідження є подальше спостереження за пацієнтами з метою оцінки віддалених результатів їх лікування.

## Висновки

Зниження ультразвукових показників стану кісткової тканини встановлено в 43,51 % обстежених хворих на ХОЗЛ I групи і 83,56 % — II групи, при цьому остеопороз діагностовано в 10,71 % хворих I групи і 20,55 % хворих II групи. Встановлено збільшення частки остеопорозу залежно від стадії ХОЗЛ. Так, при *GOLD 3* остеопороз встановлено у 22,22 % осіб, тоді як при *GOLD 4* — у 50,0 % обстежених.

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

**Внесок авторів.** Масік Н.П. — концепція і дизайн дослідження, збір та обробка матеріалів, аналіз отриманих даних; написання й оформлення тексту, редагування чернетки й завершення рукопису; Масік О.І. — пошук літератури, збір та опрацювання матеріалу, написання тексту, перевірка рукопису; Нюшко Т. — пошук літератури, переклад резюме іноземною мовою, редагування чернетки, рецензування й завершення рукопису.

## Список літератури

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. 2022. Report. [www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org).
2. Feshchenko YI, Gavrysyuk VK, Dziublyk AY et al. Adapted clinical guideline: chronic obstructive pulmonary disease. *Ukr Pulmonol J*. 2020;3:5-36. doi: 10.31215/2306-4927-2020-109-3-5-36 (In Ukrainian).
3. Chen YW, Ramsook AH, Coxson HO, et al. Prevalence and risk factors for osteoporosis in individuals with COPD: a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2019;156(6):1092-1110. doi: 10.1016/j.chest.2019.06.036.
4. Akyea RK, McKeever TM, Gibson J, et al. Predicting fracture risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a UK-based population-based cohort study. *BMJ Open*. 2019 Apr 3;9(4):e024951. doi: 10.1136/bmjopen-2018-024951.
5. Bitar AN, Syed Sulaiman SA, Ali IAH, et al. Osteoporosis among patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis of prevalence, severity, and therapeutic outcomes. *J Pharm Bioallied Sci*. 2019;11(4):310-320. doi: 10.4103/jpbs.JPBS\_126\_19.
6. Peng CH, Lin WY, Yeh KT, et al. The molecular etiology and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Tzu Chi Med J*. 2021 Apr 1;33(3):212-223. doi: 10.4103/tcmj.tcmj\_233\_20.
7. Hardy RS, Zhou H, Seibel MJ, Cooper MS. Glucocorticoids and Bone: Consequences of Endogenous and Exogenous Excess and Replacement Therapy. *Endocrine Rev*. 2018;39:519-48. doi: 10.1210/er.2018-00097.
8. Ozcakir S, Sigirli D, Ursavas A, Uzaslan E. COPD and Osteoporosis: Associated Factors in Patients Treated with Inhaled Corticosteroids. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020 Oct 9;15:2441-2448. doi: 10.2147/COPD.S274728.
9. Gado M, Baschant U, Hofbauer LC, Henneicke H. Bad to the Bone: The Effects of Therapeutic Glucocorticoids on Osteoblasts and Osteocytes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Mar 31;13:835720. doi: 10.3389/fendo.2022.835720.
10. Tse G, Emmanuel B, Ariti C, et al. A Long-Term Study of Adverse Outcomes Associated With Oral Corticosteroid Use in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2023 Nov 15;18:2565-2580. doi: 10.2147/COPD.S433326.
11. Galerneau LM, Bailly S, Terzi N. et al. OUTCOMEREA network. Corticosteroids for severe acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in intensive care: From the French OUTCOMEREA cohort. *PLoS One*. 2023 Apr 19;18(4):e0284591. doi: 10.1371/journal.pone.0284591.
12. Del Pozo V, Bobolea I, Rial MJ, et al. Expert consensus on the use of systemic glucocorticoids for managing eosinophil-related diseases. *Front Immunol*. 2024 Jan 5;14:1310211. doi: 10.3389/fimmu.2023.1310211.
13. Czira A, Banks V, Requena G, et al. Treatment pathways, economic burden and clinical outcomes in new users of inhaled corticosteroid/long-acting  $B_2$ -agonist dual therapy with chronic obstructive pulmonary disease in a primary care setting in England: a retrospective cohort study. *BMJ Open*. 2024 Feb 7;14(2):e072361. doi: 10.1136/bmjopen-2023-072361.
14. Rekalov D, Dotsenko S, Kulinich R, et al. Glucocorticoids in rheumatology — NEMO SINE VITIIS EST. *Ukrainian Journal of Rheumatology*. 2023;4(94):23-31. doi: 10.32471/rheumatology.27076970.94.18360. (In Ukrainian).
15. Khodosh EM, Nartov PV, Yakovenko OK, et al. The logic of glucocorticoid therapy. *Asthma and allergy*. 2023; 1:63-71. doi: 10.31655/2307-3373-2023-1-63-71. (In Ukrainian).
16. Caramori G, Ruggeri P, Arpinelli F, et al. Long-term use of inhaled glucocorticoids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease and risk of bone fractures: a narrative review of the literature. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019 May 23;14:1085-1097. doi: 10.2147/COPD.S190215.
17. Kerwin EM, Ferguson GT, Mo M, et al. Bone and ocular safety of budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate metered dose inhaler in COPD: a 52-week randomized study. *Respir Res*. 2019;20:167. doi: 10.1186/s12931-019-1126-7.
18. Maltais F, Schenkenberger I, Wienders PLML, et al. Effect of once-daily fluticasone furoate/vilanterol versus vilanterol alone on bone mineral density in patients with COPD: a randomised, controlled trial. *Ther Adv Respir Dis*. 2020;14:1753466620965145.

19. Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, et al. Triple inhaled therapy at two glucocorticoid doses in moderate-to-severe COPD. *N Engl J Med.* 2020;383(1):35-48. doi: 10.1056/NEJMoa1916046.
20. Lu C, Mao X. Risk of adverse reactions associated with inhaled corticosteroids for chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2024 Jan 19;103(3):e36609. doi: 10.1097/MD.00000000000036609.
21. Grygorieva NV, Kovalenko VM, Korzh MO, et al. Guideline for diagnostic, prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. Pain, joints, spine. 2023;13(3):128-154. doi: 10.22141/pjs.13.3.2023.378. (In Ukrainian).
22. Chanprasertpinoy W, Punsawad C, Khwanchuea R, et al. Comparison between calcaneus quantitative ultrasound and the gold standard DXA in the ability to detect osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease patients. *J Orthop Surg Res.* 2023 Oct 16;18(1):778. doi: 10.1186/s13018-023-04211-8.
23. Janson C, Lisspers K, Ställberg B, et al. Osteoporosis and fracture risk associated with inhaled corticosteroid use among Swedish COPD patients: the ARCTIC study. *Eur Respir J.* 2021 Feb 17;57(2):2000515. doi: 10.1183/13993003.00515-2020.
24. Price DB, Voorham J, Brusselle G, et al. Inhaled corticosteroids in COPD and onset of type 2 diabetes and osteoporosis: matched cohort study. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2019;29:38. doi: 10.1038/s41533-019-0150-x.
25. Miravittles M, Auladell-Rispau A, Monteagudo M, et al. Systematic review on long-term adverse effects of inhaled corticosteroids in the treatment of COPD. *Eur Respir Rev.* 2021 Jun 23;30(160):210075. doi: 10.1183/16000617.0075-2021.
26. Song JE, Bak SH, Lim MN, et al. CT-Derived Deep Learning-Based Quantification of Body Composition Associated with Disease Severity in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Korean Soc Radiol.* 2023 Sep;84(5):1123-1133. doi: 10.3348/jksr.2022.0152.
27. Price D, Chen S, Kerkhof M, et al. Disease burden for patients with chronic obstructive pulmonary disease receiving maintenance therapy. *Am J Resp Crit Care Med.* 2020;201:A2553. [https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2020.201.1\\_MeetingAbstracts.A2553](https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2020.201.1_MeetingAbstracts.A2553).
28. Eslaminejad AR, Sharifi H, Sadr M, et al. Prevalence and Associated Factors of Osteoporosis in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. *J Iran Med Counc.* 2023;6(1):82-91. <http://dx.doi.org/10.18502/jimc.v6i1.11846>
29. Voorham J, Xu X, Price DB, et al. Healthcare resource utilization and costs associated with incremental systemic corticosteroid exposure in asthma. *Allergy.* 2019 Feb;74(2):273-283. doi: 10.1111/all.13556.
30. Price DB, Trudo F, Voorham J, et al. Adverse outcomes from initiation of systemic corticosteroids for asthma: long-term observational study. *J Asthma Allergy.* 2018 Aug 29;11:193-204. doi: 10.2147/JAA.S176026.

Отримано/Received 25.04.2024

Рецензовано/Revised 12.06.2024

Прийнято до друку/Accepted 15.06.2024

**Information about authors**

Nadiia Masik, Professor of the Department of Internal Medicine 2, Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine; e-mail: masikoi@i.ua; <https://orcid.org/0000-0002-6552-2470>

Oleh Masik, PhD, associate Professor of Psychiatry, Narcology and Psychotherapy, Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine; e-mail: masikoleg86@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3798-8898>

Tetiana Niushko, associate Professor of the Department of Internal Medicine 3, Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine; e-mail: tbtalser@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-5428-0621>

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

**Authors' contribution.** *N.P. Masik* — research concept and design, collection and processing of material, processing and analysis of the obtained data, reviewing and editing the text; *O.I. Masik* — literature review, collection and processing of material, writing the text, editing the text; *T.Yu. Niushko* — literature review, reviewing and editing the text.

**N.P. Masik, O.I. Masik, T.Yu. Niushko**

*Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine*

## The influence of glucocorticoids on the bone tissue in patients with chronic obstructive pulmonary disease

**Abstract. Background.** According to the GOLD guidelines, glucocorticoids (GCs) are recommended for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Bone mineral density (BMD) can be reduced in case of the use of therapeutic doses of GCs. The **aim** of the study was to determine the influence of GCs on BMD and the frequency of osteoporosis in patients with COPD depending on the prescribed therapy. **Materials and methods.** We examined 202 patients with COPD (group E) in the acute phase. Group I consisted of 129 patients taking basic dual treatment, group II — 73 patients taking triple therapy with inhaled GCs. During exacerbations, systemic GCs were prescribed at the cumulative dose of  $352.94 \pm 30.51$  mg/year. The bone state was examined using an ultrasound densitometer SONOST-2000. A Speed of Sound (SOS), Broadband Ultrasound Attenuation (BUA), Stiffness index

(SI), and T- and Z-scores were determined. **Results.** Decreases in SI, BUA, T- and Z- scores were established in 43.51 % of the patients from the I group and 83.56 % from the II group ( $p < 0.05$ ). In the II group, SI was lower by 9.54 %, BUA — by 14.35 %, SOS — by 14.57 %, T- score — by 6.9 %, Z- score — by 25.86 %; in subjects with GOLD 3: BUA — by 40.27 %, SI — by 3.25 %, T- score — by 17.9 %; in patients with GOLD 4: SI — by 19.9 %, BUA — by 77.8 %, T- score — by 5.6 % compared to the I group. **Conclusions.** Glucocorticoid-induced osteoporosis was diagnosed in 10.71 % of patients from the I group and 20.55 % of the II group. Its frequency depended on the stage of COPD: GOLD 3 — in 22.22 % of patients, GOLD 4 — in 50.0 % of the subjects.

**Keywords:** chronic obstructive pulmonary disease; glucocorticosteroids; bone mineral density; osteoporosis

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

## Сучасні аспекти практичного застосування симптоматичних препаратів сповільненої дії у лікуванні остеоартриту (огляд літератури)

**Резюме. Актуальність.** Остеоартрит (ОА) — поширене хронічне захворювання, яке характеризується прогресуючою деградацією всіх компонентів суглоба та запаленням. Пріоритетним питанням ведення хворих на ОА є пошук засобів, що одночасно полегшують і модифікують перебіг захворювання та є безпечними для використання. Симптоматичні препарати сповільненої дії (SYSADOA) викликають значний інтерес через їх потенціал щодо уповільнення дегенерації хряща та потенційного ефекту модифікації перебігу ОА. **Мета:** проаналізувати сучасні літературні дані щодо окремих типів SYSADOA, їх біологічної ролі, механізмів впливу на суглоби, ефективності та безпечності застосування. **Матеріали та методи.** Аналітичний огляд літературних даних було проведено з використанням аналізу наукометричних баз даних PubMed, Web of Science, Scopus, Google Scholar за період 2005–2024 рр., пошук проводили за ключовими словами «остеоартрит», «SYSADOA», «DMOAD», «ефективність», «безпечність». **Результати.** Препарати солей глюкозаміну (ГА) та хондроїтин сульфат (ХС) є найбільш вивченими з групи SYSADOA та мають позитивні біологічні ефекти на суглобові тканини, що зумовлює їхню дію як SYSADOA і потенційно хворобомодифікуючих засобів для лікування ОА (DMOAD). Препарати солей ГА та ХС мають ефект зменшення болю та поліпшення функції суглобів як окремі засоби, а також потенціюють ефекти в комбінації. Наведено клінічні докази обмеження втрати об'єму хряща та звуження суглобової щілини, що потенційно є DMOAD-ефектом цих препаратів. З огляду безпеки з'ясовано, що препарати солей ГА та ХС є безпечними, оскільки не мають відмінностей у частоті побічних ефектів порівняно з плацебо. Якість препаратів значною мірою залежить від типу сировини та технологічного процесу виробництва, які на сьогодні не стандартизовані. **Висновки.** Роль SYSADOA у лікуванні ОА остаточно не визначена, а дослідження щодо ефективності препаратів як SYSADOA з вивченням їх DMOAD-ефекту все ще тривають. Подальші дослідження мають бути спрямовані на використання SYSADOA фармакологічного класу, які належним чином очищені за допомогою відповідних методів, що підтверджено контролем якості. **Ключові слова:** остеоартрит; SYSADOA; DMOAD; ефективність; безпечність; якість; огляд

### Вступ

Остеоартрит (ОА) є одним із найпоширеніших захворювань опорно-рухового апарату в усьому світі, що вражає мільйони людей і створює значний тягар для систем охорони здоров'я [1]. За даними ВООЗ, у 2019 році зареєстровано близько 528 мільйонів осіб у світі, хворих на ОА, з тенденцією до зростання частоти захворювання; з 1990 року поширеність збільшилась на 113 % [2]. Зі зростанням тривалості життя й кількості літніх осіб у популяції в останні десятиліття, збільшення частоти ожиріння та травм як основних факторів ризику ОА очікується невпинне зростання захворюваності та поширеності цієї патології. Це захворювання

перебуває в центрі уваги дослідників та клініцистів, тому що ОА є однією з основних причин інвалідності серед осіб літнього віку, а також займає не останнє місце серед причин інвалідності молодших вікових груп [3]. ОА вражає в основному великі суглоби — колінні, кульшові та суглоби хребта, що істотно обмежує здатність людини виконувати повсякденні дії та працювати. Біль, який супроводжує ОА, може бути настільки інтенсивним, що ускладнює виконання звичайних фізичних дій, викликає зниження працездатності або взагалі втрату здатності до самообслуговування. Окрім цього, ОА може суттєво погіршувати якість життя пацієнтів через постійний біль, функціональні обмеження

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

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

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

For correspondence: Volodymyr Cherniavskiy, Doctor of Medical Science, Professor of the Department of Internal Medicine 1, Bogomolets National Medical University, Taras Shevchenko boulevard, 17, Kyiv, 01053, Ukraine; e-mail: vvch1979@gmail.com; tel. +380 (67) 404-32-33

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

та психологічний дискомфорт [4]. Відчуття безсилля або нездатності виконувати звичні дії може призвести до депресії, соціальної ізоляції та загального погіршення самопочуття.

Згідно з авторитетними клінічними рекомендаціями сучасні стратегії лікування ОА зосереджені на симптоматичному полегшенні болю нестероїдними протизапальними засобами (НПЗП) та іншими анальгетиками (парацетамол, опіоїди), фізіотерапії та модифікації способу життя [5–7]. Однак через численні докази токсичності та побічні ефекти НПЗП при лікуванні ОА їх користь ставиться під сумнів і зростає інтерес до методів лікування, які одночасно є безпечними, можуть змінити перебіг хвороби, затримуючи її прогресування, та поліпшити якість життя пацієнтів [8]. Симптоматичні препарати сповільненої дії (*SYSADOA*) є перспективним напрямком лікування ОА, оскільки мають ефект зменшення болю, скутості, поліпшення функціонального стану суглобів, а також потенційно можуть впливати на перебіг хвороби — сповільнювати деградацію або відновлювати структуру суглобів, що є ключовим аспектом у лікуванні ОА [33]. Порівняно з НПЗП та іншими анальгетиками, що використовуються для лікування ОА, *SYSADOA* відомі відсутністю серйозних побічних ефектів [9]. Це робить їх привабливими для пацієнтів та лікарів, які шукають безпечні й ефективні методи лікування.

**Мета:** огляд літературних джерел, зосереджений на аналізі ефективності та безпечності препаратів *SYSADOA*, зокрема глюкозаміну (ГА) та хондроїтину сульфату (ХС), у лікуванні ОА. Проведений огляд їх можливих механізмів впливу на суглоб, порівняльний аналіз сучасних клінічних досліджень стосовно їх впливу на клінічні та морфологічні параметри суглобів, безпечність застосування, розглянуті важливі питання якості препаратів та перспективи застосування у майбутньому.

## Матеріали та методи

Систематичний огляд літературних даних (обсерваційні та когортні дослідження, рандомізовані клінічні дослідження, метааналізи, оглядові статті) було проведено з використанням інформаційного аналізу наукометричних баз даних *PubMed*, *Web of Science*, *Scopus*, *Google Scholar* за період 2005–2024 рр. Пошук проводився за ключовими словами «остеоартрит», «*SYSADOA*», «*DMOAD*», «ефективність», «безпечність».

### Типи симптоматичних засобів сповільненої дії та їх біологічна роль

Симптоматичні засоби сповільненої дії (*SYSADOA*) — гетерогенна група препаратів, які мають довгострокові позитивні ефекти на функціональний стан суглобів. Основні типи *SYSADOA*, які застосовуються в клінічній практиці, — це ХС, солі ГА, гіалуронова кислота, діацереїн та деякі екстракти рослинного походження [10].

ХС — один із найбільш вивчених і популярних *SYSADOA*. Це біологічна макромолекула, яка за

структурою є полісахаридним глікозаміногліканом без фіксованої довжини з сотнею або більше повторюваних дисахаридних одиниць, що є залишками N-ацетилгалактозаміну, заміщеними різною мірою сульфатом, пов'язаним із 4- або 6-гідроксильними позиціями, чергуючись у глікозидних зв'язках з глюкуроновою кислотою, заміщеною сульфатом у 2- та (рідше) 3-гідроксильних положеннях [11]. ХС існує в біологічних тканинах на поверхні клітин і в позаклітинному матриці (ПКМ) у формі протеоглікану, у якому ланцюг ХС ковалентно приєднаний до матриці ядерних білків і потенційно бере участь у процесах клітинної адгезії, росту, міграції клітин, прикріплення до рецепторів та передачі сигналів. ХС є різновидом негативно зарядженого полісахариду, і його структурна особливість у тому, що він має багато вільних карбоксильних і сульфатних груп уздовж усього ланцюга [12, 13]. Це означає, що ХС може взаємодіяти з іонами металів і деякими іншими субстратами з позитивним зарядом, що пояснює універсальність застосування цієї макромолекули в медичних цілях, у конструкції біоматеріалів, а також як харчових добавок. Через унікальну структуру та біологічні функції було з'ясовано, що ХС має антиатерогенну, протизапальну, антитромбогенну та антикоагулянтну дію. Агенція з контролю якості лікарських засобів США (FDA) схвалила ХС як матеріал для пересадки шкіри, і він зазвичай використовується як біоматеріал для загоєння ран (шляхом посилення повторної епітелізації без утворення рубців). ХС використовується як матеріал для пероральної доставки інсуліну, білків і пептидів у вигляді наночастинок, мікрокапсул, гідрогелю, також застосовується як матриця для генерації нанокристалів гідроксиапатиту, і навіть проводяться дослідження з використання ХС як контрасту для магнітно-резонансної томографії (МРТ) [14–18].

ГА за структурою є моносахаридом, що є важливим прекурсором у біосинтезі глікозильованих білків та ліпідів. Клінічне застосування мають солі ГА — сульфат, гідрохлорид, а також комбінація солей ГА з ХС у комплексному лікуванні ОА. Їх застосування може бути доцільним і з метою профілактики травматичних ушкоджень суглобів в умовах, коли спосіб життя або професійна діяльність пацієнта є травмонебезпечними [19, 20].

Гіалуронова кислота (ГК) — важливий компонент позаклітинного матриксу, який регулює нормальну структурну цілісність і розвиток тканин, також регулює реакцію тканин під час пошкодження, відновлення та регенерації. Завдяки своїй молекулярній структурі ГК має високі в'язкопружні властивості, що пояснює дуже широкий спектр її застосування в медичній практиці, включаючи офтальмологічну хірургію, комплексне лікування ОА і контроль болю, загоєння ран, післяопераційних спайок і репарацію тканин. Проводяться дослідження із застосування ГК як каркасу для тканинної інженерії, вектора доставки ліків і косметичного засобу для корекції зморшок шкіри [21].

Діацереїн — напівсинтетичний препарат, що є похідним антрахінону, належить до класу НПЗП і має

властивості *SYSADOA*. Однак через значний профіль побічних ефектів він має обмежені показання до застосування [23].

Екстракти рослинного походження згідно з дослідженнями також можуть мати позитивні суглобові ефекти, зокрема пригнічення запалення, набрякості, зменшення болю. Прикладом є препарат авокадо/соєвий неомильний комплекс (ASU) [24].

Застосування та ефективність *SYSADOA* в клінічній практиці залежать від стадії, локалізації захворювання, індивідуальних особливостей пацієнта та якості препарату. Вони можуть використовуватися як монотерапія, в комбінації один з одним або в поєднанні з іншими методами лікування, як-от фізіотерапія, дієтотерапія та фармакотерапія.

Варто відмітити, що останнім часом серед лікарів у клінічній практиці в комплексі лікування ОА стають популярними препарати колагену, хоча вони не належать до *SYSADOA* та не рекомендовані до застосування офіційними організаціями з вивчення ОА. Колаген — це основний структурний білок ПКМ, який міститься в усіх типах сполучної тканини. За будовою він є фібрилярним білком глікопротеїдної природи, що складається із макромолекул, які мають унікальну триспіральну структуру. Отримання колагену в основному залежить від екстракції з багатих колагеном тканин тваринного походження, як-от хрящі, шкіра та кістки. Залежно від виробничого процесу можна отримати різні продукти колагену із абсолютно різною структурою, складом і властивостями, як, наприклад: неденатурований нативний колаген (нерозчинний або розчинний, обидва з яких зберігають триспіральну структуру); желатин (денатурований колаген) і гідролізований колаген (пептиди/амінокислоти), який, у свою чергу, може вироблятися з різним ступенем гідролізу. Через різноманітну структуру та властивості спектр застосування препаратів колагену на практиці дуже широкий — від косметичної хірургії до харчової промисловості. Є дослідження із застосування колагену в ревматології через потенційну можливість відновлювати та зміцнювати суглоби [22].

### **Потенційні механізми впливу окремих *SYSADOA* на перебіг остеоартриту**

Остеоартрит тривалий час вважався захворюванням осіб літнього віку або наслідком травми. Але ця концепція суттєво еволюціонувала з розвитком генетики та молекулярної біології, і зараз прийнято вважати, що етіологія ОА множинна й включає різні механічні, біохімічні та генетичні фактори, що впливають на поступову деградацію всього суглоба, всіх його компонентів. Прогресування цього захворювання зазвичай поділяється на три поступові етапи. Перший етап — це протеолітичний розпад хрящової матриці та апоптоз хондроцитів. На другому етапі спостерігається фібриляція та ерозія поверхні хряща, що супроводжується виходом продуктів розпаду в синовіальну рідину. Під час третього етапу розвивається синовіальне запалення різної інтенсивності, коли синовіальні клітини поглинають

продукти розпаду шляхом фагоцитозу та виробляють прозапальні цитокіни [25].

Таким чином, з позицій молекулярної біології визначається декілька ключових молекул-мішеней для лікування ОА. Найбільш очевидні мішені — прозапальні цитокіни, зокрема ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-17, які відповідають за деградацію хряща, зміни та руйнування структури хрящового білка та клітин, пригнічують утворення гіалінового колагену хряща, а також катепсин В, який руйнує агрекан у матриксній металопротеїназі. Іншою перспективною мішенню для лікування є протеази, зокрема металопротеази-3, колагенази, агреканази, підвищення яких є основною патофізіологічною причиною деградації суглоба. Під час вивчення експресованих генів у хворих на ОА та здорових людей було з'ясовано, що і деякі фактори росту тромбоцитів,  $\beta$ -поліпептид та інтерферон  $\gamma$  можуть бути мішенями в діагностиці та лікуванні ОА, оскільки підвищують експресію протеолітичних ферментів і деградацію хряща. Також нещодавні дослідження виявили зв'язок експресії RANK-L рецепторів, молекули TGF- $\beta$  та активації остеокластів і, як наслідок, ремоделювання та резорбцію кісткової тканини, деградацію хрящів та білкових структур, що може бути патофізіологічним чинником розвитку ОА [26].

Як саме *SYSADOA* можуть впливати на структурні та функціональні параметри суглоба, ще не повністю визначено. Найбільш вивчені механізми дії за умови ОА ХС, солей ГА, ГК та різною мірою фітопрепаратів. Вважається, що ГА може відігравати важливу роль у регулюванні анаболічних процесів хряща, а також у синтезі синовіальної рідини. Крім того, він може пригнічувати та сповільнювати дегенеративні й катаболічні процеси при ОА завдяки своїм протизапальним і навіть антиоксидантним властивостям. ГА може впливати на опосередковані цитокінами шляхи регулювання запалення, деградації хряща та імунної відповіді. Схоже, що він має імуномодулюючу активність, пригнічуючи експресію та/або активність катаболічних ферментів, як-от металопротеаза та агреканаза. ГА знижує або регулює рівень інтерлейкіну-1 (ІЛ-1) у синовіальній рідині та пригнічує дію катаболічних ферментів у суглобі. Це зменшує запалення та деградацію хряща, потенційно сповільнюючи прогресування ОА. Крім його антикатаболічної дії, було припущено, що ГА має анаболічний ефект, *in vitro* стимулюючи культивовані хондроцити людини синтезувати протеоглікани. Нарешті, ГА може діяти, індукуючи синтез ГК синовіальною мембраною. Дослідження на тваринах також підтвердили анаболічний та/або антикатаболічний ефект ГА у суглобах [27].

Подібно до солей ГА, було припущено, що екзогенне введення ХС та ГК діє при ОА через три основні механізми: анаболічний ефект шляхом стимулювання синтезу позаклітинного матриксу хряща, пригнічення медіаторів запалення та інгібування протеолітичних ферментів. Дослідження показали, що ХС пригнічує ІЛ-1 $\beta$ , таким чином відіграючи хондропротекторну роль. Крім того, вивчається вплив цих сполук на суб-

хондральну кістку шляхом зниження резорбтивної активності впливом на RANK-L рецептори [28, 29].

Деякі препарати натурального походження, зокрема авокадо/соевий неомильний комплекс (ASU), оливкова олія та екстракт зеленого чаю, також ефективно пригнічують синовіальне запалення та катаболічну активність в суглобі, а крім того, шкідливі реакції, спричинені окисним стресом. Зменшення запалення та антиоксидантна активність є основними властивостями таких препаратів [24].

З препаратів колагену найбільше вивчався механізм дії на суглоби колагену II типу. У деяких джерелах вважається, що неденатурований колаген II типу при пероральному застосуванні проникає та порожни кишенника в пеерові бляшки та сприяє утворенню спеціалізованих регуляторних Т-лімфоцитів (Т-регулятори), які здатні продукувати протизапальні цитокіни, як-от інтерлейкін-10 (ІЛ-10), інтерлейкін-4 (ІЛ-4) та трансформуючий фактор росту  $\beta$  (TGF- $\beta$ ). Ці цитокіни потенційно здатні проникати у синовіальну рідину суглоба через кровосносну систему синовіальної оболонки та субхондральної кістки й пригнічувати катаболічні процеси [30, 31].

#### **Клінічні докази ефективності окремих SYSADOA**

Більшість клінічних досліджень щодо ефективності SYSADOA було проведено з вивченням препаратів ХС та солей ГА окремо чи в комбінації. Найбільше уваги приділяється дослідженням ефективності ХС та солей ГА як симптоматичних засобів для зменшення болю в суглобах та поліпшення мобільності. Також ці препарати досліджувались як засоби, що можуть змінювати перебіг ОА та його прогресування шляхом поліпшення морфологічного стану суглоба (DMOAD).

Симптоматична ефективність ХС була продемонстрована в кокранівському огляді 2015 року, що включав 43 дослідження та 9110 пацієнтів, які приймали ХС. Більшість досліджень у цьому огляді оцінювали ефективність препарату у хворих з ОА колінних суглобів, хоча також в огляд були включені й дослідження із залученням пацієнтів з ОА кистей та кульшових суглобів. Було доведено, що ХС зменшує біль у суглобах у короткостроковій перспективі (менше ніж 6 місяців) та поліпшує показники індексу *Lequesne* [32]. За результатами іншого метааналізу (2019 р.) продемонстровано, що ХС має легку або помірну ефективність у зменшенні болю, пов'язаного з ОА, причому більші дози (1200 мг/д) є більш ефективними, ніж менші дози [33]. Цікавим є результат дослідження J.-P. Pelletier та співавт. Це дослідження одне з перших проводилось у тривалий термін (24 міс.) для оцінки морфологічних структурних параметрів колінних суглобів на підставі МРТ-діагностики, продемонструвало перевагу ХС над целекоксибом у зменшенні тривалого прогресування втрати об'єму хряща при ОА колінного суглоба. Крім того, обидва препарати були визнані ефективними для зменшення симптомів ОА протягом усього 24-місячного дослідження без переваги одного над іншим [34]. Дослідження *CONCEPT* також показало кращі резуль-

тати прийому ХС порівняно з плацебо та целекоксибом в оцінці функції колінного суглоба за індексом *Lequesne* та болю за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) у лікуванні ОА колінного суглоба [35]. М. Morita та співавт. порівняли різні дози ХС у пацієнтів з ОА колінного суглоба 2–3-го ступеня за шкалою Келгрена — Лоуренса та больовим синдромом. Пацієнти отримували ХС 260 мг/д (низька доза) або 1560 мг/д (висока доза). Група, яку лікували високою дозою ХС, мала кращі результати щодо зменшення болю, особливо в осіб із вищим вихідним рівнем за шкалою Келгрена — Лоуренса [36, 37].

З іншого боку, проводились клінічні дослідження щодо вивчення ефективності ХС як DMOAD. За результатами рандомізованих клінічних досліджень було продемонстровано зменшення втрати об'єму хряща через 6 місяців лікування і субхондральної кісткової маси через 12 місяців у хворих з ОА колінних суглобів [38]. У багатоцентровому дослідженні, опублікованому в 2016 році, було продемонстровано перевагу ХС порівняно з целекоксибом у зменшенні втрати об'єму хряща при ОА колінного суглоба за результатами МРТ [34]. Ці результати відповідають двом раніше опублікованим метааналізам, за результатами яких ХС має невеликий, але доказово значущий захисний ефект щодо звуження суглобової щілини через два роки прийому [39]. Також проводились дослідження щодо вивчення біологічних ефектів ХС *in vitro* та на тваринах. С. Bassleer та співавт. продемонстрували, що ХС протидіє негативному ефекту ІЛ-1 $\beta$  шляхом збільшення синтезу компонентів екстрацелюлярного матриксу, як-от протеоглікан і колаген типу II. ХС також може мати антикатаболічний ефект, обмежуючи синтез/активність металопротеаз, які відповідають за деградацію компонентів ПКМ [40]. С. Bassleer та співавт. культивували хондроцити в середовищі з ІЛ-1 $\beta$ , що зменшувало внутрішньоклітинні металопротеази-1, -3 і -13. ХС відновив експресію цих молекул ПКМ [41].

Дослідження ефективності солей ГА також виявили позитивний вплив його препаратів на вираженість симптомів та структурні зміни в суглобах. За результатами метааналізу, що включав 15 досліджень ефективності ГА, виявлено зменшення болю, скутості в суглобах і поліпшення мобільності порівняно з плацебо. Структурні ефекти перорального ГА при ОА колінного суглоба оцінювали в подвійних сліпих рандомізованих контрольованих дослідженнях, які тривали щонайменше 1 рік і оцінювали за рентгенологічними критеріями прогресування ширини суглобової щілини з часом. ГА сульфат виявився більш ефективним, ніж плацебо, у зниженні швидкості звуження суглобової щілини у пацієнтів з ОА колінного суглоба, уповільнюючи його прогресування на 54 % [42–44].

Низка клінічних досліджень також присвячена ефективності комбінації хондрітину й ГА в комплексі лікування ОА порівняно з монопрепаратами та іншими опціями лікування. Так, у 2006 році були оприлюднені результати дослідження *GAIT* (*Glucosamine*,

*Chondroitin Arthritis Intervention Trial*). Це незалежне дослідження проводилось у 16 ревматологічних центрах США із залученням 1583 пацієнтів з ОА колінних суглобів. Порівнювали 5 опцій лікування: плацебо, целекоксиб, ХС, ГА гідрохлорид; ХС у комбінації з ГА гідрохлоридом. Аналізували показники больових і функціональних індексів, опитувальників *WOMAC*, *ВАШ* та *Lequesne* тощо. Доведено, що комбінація ГА гідрохлориду та ХС (1500 та 1200 мг/д відповідно) найбільш ефективна порівняно з усіма іншими опціями лікування — зменшувала біль через 24 тижні прийому в групі пацієнтів з вираженим болем (301–400 мм за шкалою *WOMAC*) [45]. За результатами багатодієвого подвійного сліпого рандомізованого дослідження *MOVES (Multicentric Osteoarthritis interVENTion Study with SYSADOA)*, пероральний прийом комбінації ГА гідрохлориду і ХС (1500 та 1200 мг/д відповідно) протягом 6 місяців на етапі закінчення лікування мав порівнянну ефективність з аналогічним за тривалістю курсом целекоксибу (200 мг/д). Ефект полягав у зменшенні болю, скутості в суглобах, функціональних обмежень та набряку суглобів у пацієнтів з больовим синдромом при ОА колінного суглоба зі сприятливим профілем безпеки [46].

Ретельному вивченню *SYSADOA*-ефекту комбінації солей ГА, ХС та целекоксибу порівняно з плацебо було присвячено оприлюднений у 2015 році метааналіз С. Zeng та співавт. Проаналізовано результати 54 досліджень за участю 16 427 пацієнтів з ОА колінного суглоба. Встановлено, що солі ГА, ХС, їх комбінація та целекоксиб мали статистично значущу перевагу перед плацебо у зменшенні болю. Проте лише комбінація солей ГА і ХС сприяла не лише зменшенню болю, але й статистично значущому поліпшенню функціонального стану суглобів [47].

Чимало зусиль було покладено і на вивчення *DMOAD*-ефекту комбінації ГА та ХС. Так, за даними дослідження М. Fransen та співавт. за участю 605 пацієнтів, дворічний прийом комбінації ГА сульфату і ХС вірогідно гальмував зменшення висоти суглобової щілини при ОА колінних суглобів на відміну від монопрепаратів ГА сульфату, ХС або плацебо [48]. J.P. Raynaud та співавт. вивчали довготривалий (6 років) вплив прийому комбінації ГА сульфату і ХС на об'єм хряща при ОА колінного суглоба. Зареєстроване статистично значуще (на відміну від груп порівняння) сповільнення втрати об'єму хрящової тканини, переважно у латеральних відділах колінного суглоба у групі з тривалістю лікування  $\geq 2$  роки [49]. Захисний ефект у групі з тривалістю лікування 6 років був ще відчутнішим [50]. У 2022 році Z. Meng та співавт. оприлюднили метааналіз 8 високоякісних рандомізованих клінічних досліджень за участю 3793 пацієнтів з ОА колінних суглобів з метою порівняння ефективності комбінації ГА сульфату з ХС та іншими опціями лікування (монопрепарати хондроїтину та ГА, НПЗП, плацебо). Група комбінації ГА сульфату і ХС ( $n = 1067$ ) показала статистично значущу перевагу симптоматичного ефекту (за шкалою *WOMAC*) порівняно з плацебо та статистично значущу перевагу

порівняно з плацебо щодо впливу на темп звуження суглобової щілини. Симптоматичний ефект комбінації ГА та ХС за шкалою *WOMAC* також був статистично значуще вищий, ніж у монопрепаратів хондроїтину. Знеболювальна ефективність тривалого прийому комбінації ГА та ХС є порівнянною з такою у целекоксибу при поступовому розвитку ефекту [51].

На сьогодні опубліковано декілька клінічних досліджень щодо використання колагену у вигляді харчової добавки при захворюваннях суглобів. Більшість досліджень оцінювали терапевтичний потенціал натурального колагену типу II або гідролізованого колагену у пацієнтів з ОА колінних суглобів, а також дослідження проводились на здорових волонтерах [52, 53]. Загалом дослідження показали позитивні результати щодо полегшення болю та поліпшення функції суглобів, хоча треба відмітити величезні відмінності в дизайні та методології досліджень. За результатами систематичного огляду 8 досліджень щодо ефективності колагену в лікуванні ОА колінних суглобів зроблено висновок, що недостатньо доказів, щоб рекомендувати використання цих препаратів у щоденній практиці. Потрібні додаткові незалежні високоякісні дослідження, щоб підтвердити терапевтичні ефекти похідних колагену у пацієнтів з ОА [54].

#### **Клінічні докази безпечності та питання якості окремих SYSADOA**

ХС зазвичай отримують з бичачого, свинячого, курячого та рибацького хряща шляхом екстракції та очищення. Вважається, що різні джерела ХС мають різний склад і ефективність [55]. Дослідження 2013 року показало, що ХС великої рогатої худоби був найефективнішим у пригніченні активності остеокластів, тоді як ХС риби та свиней був менш ефективним [56]. Було також виявлено, що бичачий ХС пригнічує вироблення ІЛ-6 і простагландину  $E_2$ , і ефекти були більшими у зразках вищої якості (ступінь очищення 99,9 %), тоді як інші джерела були менш ефективними [57]. Дані дослідження свідчать про те, що різні за походженням та ступенем очищення сполуки ХС мають різну фармакологічну активність. Ці результати демонструють важливість вибору високоякісних продуктів ХС для лікування ОА. На сьогодні немає єдиних стандартів очищення сировини ХС, процес не стандартизований, тому в кінцевому продукті не можна виключити наявність бактерій, вірусів або пріонів. Крім того, через різні методи екстракції продукти ХС можуть також бути забруднені іншими речовинами, які одночасно екстрагуються з ХС, як-от ГК, дерматансульфат, керагансульфат, білки та нуклеїнові кислоти. Було встановлено, що вони можуть призводити до алергічних реакцій. Зараження інфекційними агентами також є можливим джерелом серйозних побічних ефектів, як-от передача пріонів і можливий розвиток хвороби Крейтцфельда — Якоба [58].

У Європі є високоочищені фармацевтичні препарати ХС, які вважаються ліками і відпускаються за рецептом, однак у багатьох країнах, наприклад у США, ХС доступні лише як харчові добавки. Добавки ХС



відрізняються за походженням, вмістом ХС, ступенем очищення, забруднювачами та методами виробництва. Добавки ХС не підлягають суворій нормативній практиці, яка гарантує якість і чистоту продуктів, а деякі дослідження навіть продемонстрували, що багато з них не відповідають складу, зазначеному на етикетці. Більше того, навіть серед фармацевтичних препаратів ХС їх склад не завжди відповідає опису виробника. Одне дослідження показало, що з 16 зразків препарату лише 5 містили понад 90 % ХС, тоді як 11 містили менше ніж 15 % ХС, причому препарат був забруднений мальтодекстрином [59, 60].

Незважаючи на це, недавній метааналіз надав переконливі докази безпечності препаратів ХС. Інший огляд, у якому аналізували безпеку ХС, виявив, що частота побічних ефектів низька та подібна до плацебо, причому найпоширенішими симптомами є скарги з боку ШКТ [61].

Дослідження безпечності солей ГА виявили, що ці препарати не мають доказової різниці в частоті побічних ефектів порівняно з плацебо. Більшість побічних ефектів були з боку шлунково-кишкового тракту (біль у животі, діарея та диспепсія). Не було зареєстровано жодних серйозних побічних ефектів протягом періоду 3–4 місяців, виходячи з тривалості більшості досліджень. З іншого боку, в іншому дослідженні, яке тривало 2–3 роки, з використанням солей ГА, також не було серйозних побічних ефектів [61].

Солі ГА не мають серйозних лікарських взаємодій. Однак, згідно з кількома дослідженнями, використання варфарину та ГА разом може посилити антикоагулянтну дію, хоча необхідні додаткові дослідження. Інша гіпотеза припускала, що ГА знижував ефективність ліків від діабету. Якщо пацієнти в даний час застосовують ліки від цукрового діабету або варфарин, вони повинні повідомити про це лікаря у разі виникнення ускладнень лікарської взаємодії [61].

Таким чином, на сьогодні роль *SYSADOA* у лікуванні ОА за існуючою інформацією остаточно не визначена. ХС і солі ГА є одними з найбільш вивчених та широко використовуваних симптоматичних препаратів сповільненої дії при ОА. За даними авторитетних ревматологічних організацій, зокрема *European League Against Rheumatism (EULAR)* та *American College of Rheumatology/Arthritis Foundation (ACR/AF)*, препарат ХС схвалений як опціональна рекомендація і симптоматичний засіб (*SYSADOA*) для полегшення симптомів ОА кистей. Проте на сьогодні в рекомендаціях відсутні згадки про ХС, ГА та інші *SYSADOA* як засоби *DMOAD* через дефіцит переконливих досліджень [5, 6].

Як описано вище, солі ГА та ХС мають позитивні біологічні ефекти на суглобові тканини, включно зі стимуляцією синтезу протеогліканів, колагену типу 2 і ГК та інгібуванням ІЛ-1 $\beta$  і металопротеаз. Стимулюючи синтез важливих компонентів здорового хряща та обмежуючи активність медіаторів запалення й передачу сигналів, ХС може відігравати роль у захисті здорового хряща від дегенерації. Протизапальні властивості ХС все ще продовжують досліджуватися, і результати

новіших досліджень з цього питання виявилися позитивними. Інгібування запалення може забезпечити нові ефективні методи для лікування ОА шляхом поліпшення симптомів та уповільнення пошкодження суглобів. Новітні дослідження демонструють, що ХС може мати антиангіогенні властивості, можливо, шляхом зворотного інгібуючого ефекту ІЛ-1 $\beta$  на антиангіогенні фактори. Цей антиангіогенний ефект може бути важливим для запобігання пошкодженню суглобів. Однак для перевірки цього ефекту необхідно більше досліджень. ХС також показав антиоксидантні властивості — це може зменшити пошкодження суглобів, спричинене оксидативним стресом, що може сприяти ОА [62, 63]. На окрему увагу заслуговують новітні перспективні підходи до лікування ОА, як-от модулятори WNT сигналів, інгібітори фактора росту нервів, фактора росту фібробластів та ін., що мають властивості *DMOAD* і потребують ретельних досліджень [64, 65].

У клінічних дослідженнях було продемонстровано, що ХС та солі ГА діють як *SYSADOA*, зменшуючи симптоми болю та поліпшуючи функцію, і, можливо, як *DMOAD*, обмежуючи втрату об'єму хряща та звуження суглобової щілини. Ці препарати можуть бути важливими для поліпшення якості життя пацієнта, полегшуючи тяжкі симптоми захворювання. Що стосується *DMOAD*-ефекту препаратів ГА та ХС, то докази суперечливі і все ще існує потреба в подальших дослідженнях. Але для подальших досліджень ефективності важливою є якість продукту, оскільки різні джерела та методи очищення можуть впливати на фармакологічну активність препарату. Вибір високоякісних фармакологічних продуктів необхідний при вивченні їх впливу на ОА, оскільки вони показують більш послідовні терапевтичні ефекти порівняно з харчовими добавками. Також не визначені оптимальні дози та терміни лікування хондропротекторами, що впливає на отримані результати.

## Висновки

Роль *SYSADOA* у лікуванні ОА остаточно не визначена, а дослідження щодо їхньої ефективності як *SYSADOA* та *DMOAD* у лікуванні ОА все ще тривають. З іншого боку, вивчення й практичне застосування препаратів цих груп є, на нашу думку, надзвичайно важливим, оскільки при тривалому лікуванні ОА це на сьогодні найбільш безпечна опція з симптомомодифікуючим і потенційно структурно-модифікуючим впливом.

Результати значної кількості існуючих досліджень непослідовні і навіть суперечливі, причиною чого є використання препаратів різної якості, різної методології виробництва, дослідження проводились в основному на невеликій кількості пацієнтів, не визначені дозування та оптимальні терміни лікування для отримання ефекту.

Препарати, що містять комбінацію ХС з ГА сульфатом чи гідрохлоридом, згідно з наявними даними, діють як *SYSADOA*, зменшуючи симптоми болю та по-

ліпшуючи функцію, і, можливо, як *DMOAD*, обмежуючи втрату об'єму хряща та звуження суглобової щілини. Ці препарати можуть бути важливими для поліпшення якості життя пацієнта, зменшуючи необхідність, частоту та ризику ускладнень вживання НПЗП.

Подальші дослідження мають бути спрямовані на використання *SYSADOA* фармакологічного класу, які були належним чином піддані суворим методам очищення та контролю якості. І саме таким препаратам потрібно віддавати перевагу в практичній діяльності, коли прийнято рішення про їх призначення.

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

**Внесок авторів.** Чернявський В.В. — концепція і дизайн огляду, пошук літератури, написання тексту статті, формулювання висновків, фінальне редагування статті; Байло А.Є., Онишук Л.О. — пошук літератури, написання тексту статті; Тіщенко В.В. — пошук літератури.

## Список літератури

- Allen KD, Thoma LM, Golightly YM. Epidemiology of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2022 Feb;30(2):184-195. doi: 10.1016/j.joca.2021.04.020.
- WHO: Osteoarthritis. Режим доступу: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/osteoarthritis>.
- GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018 Nov 10;392(10159):1789-1858. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7.
- Tong L, Yu H, Huang X, et al. Current understanding of osteoarthritis pathogenesis and relevant new approaches. *Bone Res*. 2022 Sep 20;10(1):60. doi: 10.1038/s41413-022-00226-9.
- Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 Feb;72(2):149-162. doi: 10.1002/acr.24131.
- Kloppenborg M, Kroon FP, Blanco FJ, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2019 Jan;78(1):16-24. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213826. Epub 2018 Aug 28. PMID: 30154087.
- Cooper C, Chapurlat R, Al-Daghri N, et al. Safety of Oral Non-Selective Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Osteoarthritis: What Does the Literature Say? *Drugs Aging*. 2019 Apr;36(Suppl 1):15-24. doi: 10.1007/s40266-019-00660-1.
- Reginster JY, Veronese N. Highly purified chondroitin sulfate: a literature review on clinical efficacy and pharmacoeconomic aspects in osteoarthritis treatment. *Aging Clin Exp Res*. 2021 Jan;33(1):37-47. doi: 10.1007/s40520-020-01643-8.
- Bruyère O, Honvo G, Veronese N, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Dec;49(3):337-350. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008.
- Shen Q, Guo Y, Wang K, Zhang C, Ma Y. A Review of Chondroitin Sulfate's Preparation, Properties, Functions, and Applications. *Molecules*. 2023 Oct 15;28(20):7093. doi: 10.3390/molecules28207093. PMID: 37894574; PMCID: PMC10609508.
- Yamada T, Ohtake S, Sato M, Habuchi O. Chondroitin 4-sulphotransferase-1 and chondroitin 6-sulphotransferase-1 are affected differently by uronic acid residues neighbouring the acceptor GalNAc residues. *Biochem J*. 2004 Dec 15;384(Pt 3):567-75. doi: 10.1042/BJ20040965.
- Prydz K, Dalen KT. Synthesis and sorting of proteoglycans. *J Cell Sci*. 2000 Jan;113 Pt 2:193-205. doi: 10.1242/jcs.113.2.193.
- Schuermans CCL, Mihajlovic M, Hiemstra C, et al. Hyaluronic acid and chondroitin sulfate (meth)acrylate-based hydrogels for tissue engineering: Synthesis, characteristics and pre-clinical evaluation. *Biomaterials*. 2021 Jan;268:120602. doi: 10.1016/j.biomaterials.2020.120602.
- Mercuri JJ, Gill SS, Simionescu DT. Novel tissue-derived biomimetic scaffold for regenerating the human nucleus pulposus. *J Biomed Mater Res A*. 2011 Feb;96(2):422-35. doi: 10.1002/jbm.a.33001.
- Fei W, Zhang M, Fan X, et al. Engineering of bioactive metal sulfide nanomaterials for cancer therapy. *J Nanobiotechnology*. 2021;19(1):93. doi: 10.1186/s12951-021-00839-y.
- Han LK, Sumiyoshi M, Takeda T, et al. Inhibitory effects of chondroitin sulfate prepared from salmon nasal cartilage on fat storage in mice fed a high-fat diet. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000 Sep;24(9):1131-8. doi: 10.1038/sj.ijo.0801378.
- Li W, Kobayashi T, Moroi S, et al. Anti-obesity effects of chondroitin sulfate oligosaccharides from the skate *Raja pulchra*. *Carbohydr Polym*. 2019 Jun 15;214:303-310. doi: 10.1016/j.carbpol.2019.03.025.
- Anderson JW, Nicolosi RJ, Borzelleca JF. Glucosamine effects in humans: a review of effects on glucose metabolism, side effects, safety considerations and efficacy. *Food Chem Toxicol*. 2005 Feb;43(2):187-201. doi: 10.1016/j.fct.2004.11.006.
- Salazar J, Bello L, Chávez M, et al. Glucosamine for osteoarthritis: biological effects, clinical efficacy, and safety on glucose metabolism. *Arthritis*. 2014;2014:432463. doi: 10.1155/2014/432463.
- Iaconisi GN, Lunetti P, Gallo N, et al. Hyaluronic Acid: A Powerful Biomolecule with Wide-Ranging Applications — A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci*. 2023 Jun 18;24(12):10296. doi: 10.3390/ijms241210296.
- Amirrah IN, Lokanathan Y, Zulkiflee I, et al. A Comprehensive Review on Collagen Type I Development

of Biomaterials for Tissue Engineering: From Biosynthesis to Bioscaffold. *Biomedicines*. 2022 Sep 16;10(9):2307. doi: 10.3390/biomedicines10092307.

23. 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*. 2016 Feb;33(2):75-85. doi: 10.1007/s40266-016-0347-4.

24. D'Adamo S, Cetrullo S, Panichi V, et al. Nutra-ceutical Activity in Osteoarthritis Biology: A Focus on the Nutrigenomic Role. *Cells*. 2020 May 16;9(5):1232. doi: 10.3390/cells9051232.

25. Martel-Pelletier J. Pathophysiology of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2004;12 Suppl A:S31-3. doi: 10.1016/j.joca.2003.10.002.

26. Lin J, Jia S, Zhang W, et al. Recent Advances in Small Molecule Inhibitors for the Treatment of Osteoarthritis. *J Clin Med*. 2023 Mar 2;12(5):1986. doi: 10.3390/jcm12051986.

27. Muratovic D, Atkins GJ, Findlay DM. Is RANKL a potential molecular target in osteoarthritis? *Osteoarthritis Cartilage*. 2024 May;32(5):493-500. doi: 10.1016/j.joca.2023.10.010.

28. Martel-Pelletier J, Kwan Tat S, Pelletier JP. Effects of chondroitin sulfate in the pathophysiology of the osteoarthritic joint: a narrative review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010 Jun;18 Suppl 1:S7-11. doi: 10.1016/j.joca.2010.01.015.

29. Altman RD, Manjoo A, Fierlinger A, et al. The mechanism of action for hyaluronic acid treatment in the osteoarthritic knee: a systematic review. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015 Oct 26;16:321. doi: 10.1186/s12891-015-0775-z.

30. Osawa Y, Mizushige T, Jinno S, et al. Absorption and metabolism of orally administered collagen hydrolysates evaluated by the vascularly perfused rat intestine and liver in situ. *Biomed Res*. 2018;39(1):1-11. doi: 10.2220/biomedres.39.1.

31. Martínez-Puig D, Costa-Larrión E, Rubio-Rodríguez N, Gálvez-Martín P. Collagen Supplementation for Joint Health: The Link between Composition and Scientific Knowledge. *Nutrients*. 2023 Mar 8;15(6):1332. doi: 10.3390/nu15061332.

32. Singh JA, Noorbaloochi S, MacDonald R, Maxwell LJ. Chondroitin for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jan 28;1(1):CD005614. doi: 10.1002/14651858.CD005614.pub2.

33. Knapik JJ, Pope R, Hoedebecke SS, et al. Effects of Oral Chondroitin Sulfate on Osteoarthritis-Related Pain and Joint Structural Changes: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Spec Oper Med*. 2019 Spring;19(1):113-124. doi: 10.55460/JLSS-PG9B.

34. Pelletier JP, Raynauld JP, Beaulieu AD, et al. Chondroitin sulfate efficacy versus celecoxib on knee osteoarthritis structural changes using magnetic resonance imaging: a 2-year multicentre exploratory study. *Arthritis Res Ther*. 2016 Nov 3;18(1):256. doi: 10.1186/s13075-016-1149-0.

35. Reginster JY, Dudler J, Blicharski T, Pavelka K. Pharmaceutical-grade Chondroitin sulfate is as effective as cele-

coxib and superior to placebo in symptomatic knee osteoarthritis: the ChONDroitin versus CElecoxib versus Placebo Trial (CONCEPT). *Ann Rheum Dis*. 2017 Sep;76(9):1537-1543. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210860.

36. Morita M, Yamada K, Date H, et al. Efficacy of Chondroitin Sulfate for Painful Knee Osteoarthritis: A One-Year, Randomized, Double-Blind, Multicenter Clinical Study in Japan. *Biol Pharm Bull*. 2018 Feb 1;41(2):163-171. doi: 10.1248/bpb.b17-00556.

37. Wildi LM, Raynauld JP, Martel-Pelletier J, et al. Chondroitin sulphate reduces both cartilage volume loss and bone marrow lesions in knee osteoarthritis patients starting as early as 6 months after initiation of therapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study using MRI. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jun;70(6):982-9. doi: 10.1136/ard.2010.140848.

38. Lee YH, Woo JH, Choi SJ, et al. Effect of glucosamine or chondroitin sulfate on the osteoarthritis progression: a meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2010 Jan;30(3):357-63. doi: 10.1007/s00296-009-0969-5.

39. Hochberg MC. Structure-modifying effects of chondroitin sulfate in knee osteoarthritis: an updated meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of 2-year duration. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010 Jun;18 Suppl 1:S28-31. doi: 10.1016/j.joca.2010.02.016.

40. Bassleer C, Henrotin Y, Franchimont P. In-vitro evaluation of drugs proposed as chondroprotective agents. *Int J Tissue React*. 1992;14(5):231-41.

41. Bassleer CT, Combal JP, Bougaret S, Malaise M. Effects of chondroitin sulfate and interleukin-1 beta on human articular chondrocytes cultivated in clusters. *Osteoarthritis Cartilage*. 1998 May;6(3):196-204. doi: 10.1053/joca.1998.0112.

42. Vo NX, Le NNH, Chu TDP, et al. Effectiveness and Safety of Glucosamine in Osteoarthritis: A Systematic Review. *Pharmacy (Basel)*. 2023 Jul 14;11(4):117. doi: 10.3390/pharmacy11040117.

43. Poolsup N, Suthisisang C, Channark P, Kittikul-suth W. Glucosamine long-term treatment and the progression of knee osteoarthritis: systematic review of randomized controlled trials. *Ann Pharmacother*. 2005 Jun;39(6):1080-7. doi: 10.1345/aph.1E576.

44. Pavelká K, Gatterová J, Olejarová M, 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 Oct 14;162(18):2113-23. doi: 10.1001/archinte.162.18.2113.

45. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med*. 2006 Feb 23;354(8):795-808. doi: 10.1056/NEJMoa052771. PMID: 16495392.

46. Hochberg MC, Martel-Pelletier J, Monfort J, et al. MOVES Investigation Group. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jan;75(1):37-44. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206792. Epub 2015 Jan 14.

47. Zeng C, Wei J, Li H, et al. Effectiveness and safety of Glucosamine, chondroitin, the two in combination, or celecoxib in the treatment of osteoarthritis of the knee. *Sci Rep*. 2015 Nov 18;5:16827. doi: 10.1038/srep16827.
48. Fransen M, Agaliotis M, Nairn L, et al; LEGS study collaborative group. Glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a double-blind randomised placebo-controlled clinical trial evaluating single and combination regimens. *Ann Rheum Dis*. 2015 May;74(5):851-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203954.
49. Martel-Pelletier J, Roubille C, Abram F, et al. First-line analysis of the effects of treatment on progression of structural changes in knee osteoarthritis over 24 months: data from the osteoarthritis initiative progression cohort. *Ann Rheum Dis*. 2015 Mar;74(3):547-56. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203906.
50. Raynauld JP, Pelletier JP, Abram F, et al. Long-Term Effects of Glucosamine and Chondroitin Sulfate on the Progression of Structural Changes in Knee Osteoarthritis: Six-Year Followup Data From the Osteoarthritis Initiative. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 Oct;68(10):1560-6. doi: 10.1002/acr.22866.
51. Meng Z, Liu J, Zhou N. Efficacy and safety of the combination of glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2023 Jan;143(1):409-421. doi: 10.1007/s00402-021-04326-9.
52. Lugo JP, Saiyed ZM, Lau FC, et al. Undenatured type II collagen (UC-II®) for joint support: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in healthy volunteers. *J Int Soc Sports Nutr*. 2013 Oct 24;10(1):48. doi: 10.1186/1550-2783-10-48.
53. Crowley DC, Lau FC, Sharma P, et al. Safety and efficacy of undenatured type II collagen in the treatment of osteoarthritis of the knee: a clinical trial. *Int J Med Sci*. 2009 Oct 9;6(6):312-21. doi: 10.7150/ijms.6.312.
54. Van Vlijven JP, Luijsterburg PA, Verhagen AP, et al. Symptomatic and chondroprotective treatment with collagen derivatives in osteoarthritis: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012 Aug;20(8):809-21. doi: 10.1016/j.joca.2012.04.008.
55. Volpi N. Quality of different chondroitin sulfate preparations in relation to their therapeutic activity. *J Pharm Pharmacol*. 2009 Oct;61(10):1271-80. doi: 10.1211/jpp/61.10.0002.
56. Cantley MD, Rainsford KD, Haynes DR. Comparison of the ability of chondroitin sulfate derived from bovine, fish and pigs to suppress human osteoclast activity in vitro. *Inflammopharmacology*. 2013 Dec;21(6):407-12. doi: 10.1007/s10787-013-0171-y.
57. Tat SK, Pelletier JP, Mineau F, et al. Variable effects of 3 different chondroitin sulfate compounds on human osteoarthritic cartilage/chondrocytes: relevance of purity and production process. *J Rheumatol*. 2010 Mar;37(3):656-64. doi: 10.3899/jrheum.090696.
58. Volpi N, Maccari F. Quantitative and qualitative evaluation of chondroitin sulfate in dietary supplements. *Food Anal Methods*. 2008:195-204. doi: 10.1007/s12161-008-9020-9.
59. Brito R, Costa D, Dias C, et al. Chondroitin Sulfate Supplements for Osteoarthritis: A Critical Review. *Cureus*. 2023 Jun 9;15(6):e40192. doi: 10.7759/cureus.40192.
60. da Cunha AL, de Oliveira LG, Maia LF, et al. Pharmaceutical grade chondroitin sulfate: Structural analysis and identification of contaminants in different commercial preparations. *Carbohydr Polym*. 2015 Dec 10;134:300-8. doi: 10.1016/j.carbpol.2015.08.006.
61. Honvo G, Reginster JY, Rabenda V, et al. Safety of Symptomatic Slow-Acting Drugs for Osteoarthritis: Outcomes of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs Aging*. 2019 Apr;36(Suppl 1):65-99. doi: 10.1007/s40266-019-00662-z.
62. Hsu HC, Ke YL, Lai YH, et al. Chondroitin Sulfate Enhances Proliferation and Migration via Inducing  $\beta$ -Catenin and Intracellular ROS as Well as Suppressing Metalloproteinases through Akt/NF- $\kappa$ B Pathway Inhibition in Human Chondrocytes. *J Nutr Health Aging*. 2022;26(3):307-313. doi: 10.1007/s12603-022-1752-5.
63. Li X, Tang X, Wang Y, et al. CS-semi5 Inhibits NF- $\kappa$ B Activation to Block Synovial Inflammation, Cartilage Loss and Bone Erosion Associated With Collagen-Induced Arthritis. *Front Pharmacol*. 2021 Jul 9;12:655101. doi: 10.3389/fphar.2021.655101.
64. Lories RJ, Monteagudo S. Review Article: Is Wnt Signaling an Attractive Target for the Treatment of Osteoarthritis? *Rheumatol Ther*. 2020 Jun;7(2):259-270. doi: 10.1007/s40744-020-00205-8.
65. Fan A, Wu G, Wang J, et al. Inhibition of fibroblast activation protein ameliorates cartilage matrix degradation and osteoarthritis progression. *Bone Res*. 2023 Jan 2;11(1):3. doi: 10.1038/s41413-022-00243-8.

Отримано/Received 18.04.2024

Рецензовано/Revised 11.06.2024

Прийнято до друку/Accepted 16.06.2024 ■

#### Information about authors

V.V. Cherniavskiy, MD, PhD, Professor of the Department of Internal Medicine 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: vvch1979@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5831-8810> +380674043233

A.E. Baylo, PhD, Assistant of Department of Internal Medicine 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: alinabajlo@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-3519-9788>

L.O. Onyshchuk, PhD, Assistant of Department of Internal Medicine 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: onishluda@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0005-9737-0423>

V.V. Tishchenko, PhD, Assistant of Department of Internal Medicine 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail vtishchenko1973@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4157-4428>

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

**Authors' contribution.** V.V. Cherniavskiy — concept and design of the review, literature search, writing the text of the article, formulation of conclusions, final editing of the article; A.E. Baylo, L.O. Onyshchuk — literature search, writing the text of the article; V.V. Tishchenko — literature search.

V.V. Cherniavskiy, A.E. Baylo, L.O. Onyshuk, V.V. Tishchenko  
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

### Critical evaluation of the current role of *SYSADOA* in the management of osteoarthritis (literature review)

**Abstract. Background.** Osteoarthritis is a common chronic disease characterized by progressive degradation of all joint components and inflammation. The priority issue in the management of OA is searching for drugs that simultaneously relieve symptoms, modify the course of the disease, and are safe for use. Symptomatic slow-acting drugs (*SYSADOA*) are of considerable interest due to their potential to slow cartilage degeneration and potential osteoarthritis disease modifying effect. The **purpose** of the study was to analyze current literature data on several types of *SYSADOA*, their biological role, mechanisms of effect on joints, effectiveness and safety. **Materials and methods.** An analytical review of literature data was conducted using the analysis of scientific databases *PubMed*, *Web of Science*, *Scopus*, *Google Scholar* for the period 2005–2024, the search was conducted using the keywords “osteoarthritis”, “*SYSADOA*”, “*DMOAD*”, “effectiveness”, “safety”. **Results.** Glucosamine salts (GA) and chondroitin sulfate (CS) are the most studied slow-acting

drugs and have positive biological effects on joint tissues. Prescription salts of GA and CS have effect of pain relieve and joint function improvement as separate agents and also potentiate the effect in combination. Studies revealed limiting of cartilage volume loss and joint space narrowing – a potential *DMOAD* effect of these drugs. GA salts and CS drugs are safe, as they have no difference in the frequency of side effects compared to placebo. The quality of drugs largely depends on the type of raw materials and technological production process, which are not standardized now. **Conclusions.** The role of *SYSADOA* in the treatment of OA has not been definitively determined, and studies on the effectiveness of drugs such as *SYSADOA* and the study of their *DMOAD* effect are still ongoing. Further studies should focus on the use of pharmacological class *SYSADOA* that have been properly purified and quality strictly supervised.

**Keywords:** osteoarthritis; *SYSADOA*; *DMOAD*; effectiveness; safety; quality; review

**Для нотаток**

ВЖЕ У ПРОДАЖУ!

ПРОЧИТАЙ  
ТА ПРАЦЮЙ  
СПОКІЙНО

О. СІДЕЛКОВСЬКИЙ

ЮРИДИЧНА  
ГІГІЄНА  
МЕДИЧНИХ  
ПРАЦІВНИКІВ

КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ "АКСІМЕД"

AKSIMED.UA



(044) 390-0055

# РЕАБІЛІТАЦІЯ ПІСЛЯ ІНСУЛЬТІВ І ТРАВМ

НЕВРОЛОГІЧНА КЛІНІКА "АКСІМЕД"



**АКСІМЕД**  
КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ

ВУЛ. ТУМАНЯНА, 3 • AKSİMED.UA  
**(044) 390-00-55**

20 РОКІВ  
ДОСВІДУ



САМОПІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я