

Л.О. Волошина¹,
С.І. Сміян²,
О.І. Волошин¹

DOI: 10.32471/rheumatology.2707-6970.81.15426
УДК : 616.71-007.24-06:616.33/.34]-092-085-053-055.1/3

¹ВДНЗ України
«Буковинський державний
медичний університет»,
Чернівці

²Тернопільський
національний
медичний університет
ім. І.Я. Горбачевського
МОЗ України

ОСТЕОАРТРОЗ І КЛАСТЕР ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЧНИХ КОМОРБІДНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ: ВІКОВІ ТА ГЕНДЕРНІ ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ФОРМУВАННЯ І ВПЛИВ НА РЕЗУЛЬТАТИ ПРОТИРЕВМАТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ

Ключові слова: остеоартрит,
кластер гастроентерологічних
захворювань, ентеропатії,
мікробіом кишечника,
патогенез, хондропротекторні
засоби.

Серед коморбідних захворювань у хворих на остеоартроз (ОА) кластер гастроентерологічних хвороб є найбільш поширеним, він обмежує застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) за розвитку НПЗП-гастроудодено- та ентеропатій у лікувальних комплексах. Дотепер незрозумілою є патогенетична роль цих уражень у розвитку і прогресуванні ОА та можливому зниженні ефективності хондропротекторів. **Мета.** Метою дослідження є висвітлення новітніх досліджень патогенетичних зв'язків ОА і коморбідних уражень системи травлення та обґрунтування на цій основі нових підходів до підвищення ефективності лікування хворих з такою поєднаною патологією. **Матеріали і методи.** Здійснено науковий пошук друківаних і електронних виданнях, наукових пошукових баз із застосуванням методів аналізу, порівняння й узагальнення інформаційних даних. **Результати.** Висвітлені дані літератури щодо особливостей формування НПЗП-ентеропатій, ролі порушень мікробіома кишечника в цьому процесі. Наведені клінічні та експериментальні дані про роль порушень мікробіома кишечника в розвитку супутніх ОА ожиріння, неалкогольної хвороби печінки, низькорівневого системного запалення, метаболічних порушень, що опосередковано впливають на функціональний стан м'язово-скелетного апарату, зокрема ОА, остеопору, а також стан серцево-судинної та центральної нервової системи. Вбачається, що застосування пре- і пробіотиків у комплексному лікуванні хворих на ОА — це нова стратегія вдосконалення лікувального процесу. З власного досвіду автори статті відзначають вікове зростання кластера гастроентерологічних захворювань (тривалість, вираженість, системність, особливо з появою ентеро-колопатій) та їх значення в прогресуючому зниженні ефективності класичної хондропротекторної терапії. Одним із виходів з цієї ситуації автори вважають застосування даної когорти новітніх хондропротекторних засобів, які сприятливо впливають на регрес клінічних проявів цього кластера, запальні явища (локальні та системні), процеси травлення і всмоктування та опосередковано сприяють нормалізації мікробіома кишечника. **Висновки.** Отримано докази, що дисбіоз кишечника є прихованим додатковим патогенетичним фактором прогресування ОА, гастроентерологічних та інших коморбідних з ОА захворювань та обмежує реалізацію, знижує ефективність комплексного лікування ОА. Корекція дисбіозу і посилення ним уражень опорно-рухового апарату і органів травлення вважається перспективною стратегією лікування такого комплексу хвороб. Застосування хондропротекторних засобів розглядається як один зі шляхів реалізації такої стратегії.

ВСТУП

В останні десятиліття до остеоартрозу (ОА) посилюється інтерес у контексті поглибленого дослідження його патогенних зв'язків з коморбідними

захворюваннями як можливого напрямку вдосконалення лікувально-профілактичних підходів цього вікового комплексу взаємозалежних недуг [4, 7, 11, 19]. Академік В.М. Коваленко наголошує, що до-

слідження спільних для ОА та коморбідних захворювань неспецифічних патогенетичних ланок та пошук засобів впливу на них є перспективним та економічно доцільним шляхом підвищення ефективності комплексного лікування такого контингенту хворих [9]. У численних наукових працях продемонстровано, що у хворих на ОА з віком зростає кількість і вираженість коморбідних захворювань з 3–4 у віці до 50 років до 7–10 в осіб старше 70–80 років, що ускладнює, робить дорожчою та небезпечнішою медичну опіку таких пацієнтів, вимагає все складнішої стратегії міжфахової взаємодії, іноді певного зміщення акцентів лікування в бік більш тяжкого коморбідного процесу тощо [2, 3, 10, 12, 14].

В аспекті вдосконалення діагностично-лікувальних підходів серед ряду пропозицій однією з важливих вважають кластеризацію коморбідних хвороб з визначенням найбільш спільної чи вагомої патогенетичної ланки кластера, що дає змогу зосередитися на пошуку ефективного методу впливу на неї [2, 4]. Досі не існує ідеального лікування ОА. Багато труднощів виникає під час терапії його як окремої хвороби, так і різних фенотипів, які, незважаючи на деякі загальні характеристики, сильно відрізняються один від одного [9, 4, 15]. Однак на практиці відмічають абсолютно різні реакції та еволюції навіть у осіб, що належать до одного фенотипу, що робить класифікацію за фенотипами недостатньою. Деякі автори пропонують не лікування ОА як таке, а управління індивідуальним набором цілей для досягнення персоналізованого управління ОА, вірячи, що фрагментуючи погляд на хворобу, ми зможемо лікувати пацієнтів цілісно та індивідуально. Групування хворих за терапевтичними цілями та лікування їх на основі цього можуть принести прогрес у результатах. Сучасні науковці пропонують у майбутніх дослідженнях зосередити увагу на конкретних цілях, а не на загальному лікуванні ОА, особливо у пацієнтів із супутньою чи коморбідною патологією [2, 7, 48, 50].

У хворих на ОА найбільш доцільним є виділення трьох основних кластерів коморбідних хвороб: домінуючий і прогностично найбільш загрозливий, такий, що обмежує реалізацію застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) — кластер серцево-судинних і судинно-мозкових захворювань (артеріальна гіпертензія, різні форми ішемічної хвороби серця, серцева недостатність, судинно-метаболічна енцефалопатія, інсульти); кластер уражень системи травлення (різні форми гастро-, дуоденопатій, холецисто-панкреато- та ентеро-колопатій) та кластер метаболічних порушень (ожиріння, неалкогольна жирова хвороба, цукровий діабет 2-го типу, тиреоїдопатії тощо). Останній кластер нерідко нашаровується та ускладнює прояви і лікувальний процес попередніх двох кластерів [2, 10, 12]. Не так давно було встановлено, що спільними неспецифічними патогенетичними ланками зазначених коморбідних захворювань є: оксидативний стрес, ендотеліальна дисфункція і нітрозитивний стрес, низькорівневе системне запалення, імунна дисфункція [4,

8, 50, 55, 60]. Зі збільшенням тривалості ОА та віку пацієнтів клінічна тяжкість та патогенетична значущість одного з наведених кластерів може змінюватися, однак динаміка цих процесів на тепер досліджена недостатньо, як і особливості притаманних їм неспецифічних патогенетичних ланок при цьому.

Проте зазначене може мати певний вплив на можливості реалізації й ефективність лікування хворих на ОА. Зокрема, щодо кластера уражень системи травлення в аспекті застосування НПЗП та профілактики НПЗП-гастропатій відпрацьована тактика диференційованого застосування препаратів, що впливають на циклооксигеназу (ЦОГ)-1 і ЦОГ-2 та додаткового призначення інгібіторів протонної помпи чи блокаторів H_2 -гістамінових рецепторів [42]. Однак, за останнє десятиліття ще більше дискусій виникло щодо доцільності та ефективності застосування основної групи лікарських засобів при ОА — хондропротекторів (ХП). Для прикладу, Американська ревматологічна асоціація (American College of Rheumatology — ACR) до теперішнього часу вважає використання ХП сумнівним [23]. Поряд із цим у Рекомендаціях Європейської Ревматологічної асоціації (European League Against Rheumatism — EULAR) пропонується використовувати ХП в комплексному лікуванні хворих на ОА кистей [21, 33], у рекомендаціях Європейського товариства з клінічних і економічних аспектів остеопорозу й остеоартрозу (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis — ESCEO) [22] — пацієнтів з ОА колінних суглобів. За результатами наших багаторічних спостережень і багаторазового курсового застосування ХП в одних і тих самих хворих на ОА у віці до 60 років ефективність ХП була переважно доброю, але зі збільшенням віку пацієнтів їх ефективність знижувалася, особливо за наявності значних тривалих системних уражень органів травлення типу панкреато-, ентеро-колопатії, синдрому подразненого кишечника [2, 3].

Можливо, у таких випадках однією з причин зменшення ефективності застосованих ХП є зниження їх всмоктування за цих уражень. На зазначений процес могли впливати й інші причини, зумовлені порушенням мікробіоценозу кишечника, функціонально-морфологічними змінами його стінки тощо. Які наукові факти в цьому аспекті відомі на сьогодні?

Метою роботи є висвітлення новітніх досліджень патогенетичного взаємозв'язку ОА і коморбідних уражень системи травлення та обґрунтування оптимізації ефективності комплексного лікування даної когорти хворих.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Здійснено науковий пошук у друкованих і електронних виданнях, наукових пошукових базах із застосуванням методів аналізу, порівняння й узагальнення інформаційних даних.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Звернуто увагу на нові відомості щодо реакції нижніх відділів системи травлення на несприятливу

дію НПЗП, окрім відомих НПЗП-гастродуоденопатій, достатньо ефективно діагностованих за допомогою верхньої ендоскопії. Шляхом застосування капсульної інтестинальної відеоендоскопії виявлено, що застосування НПЗП у хворих на ОА викликає не тільки гастропатії, але й пошкодження тонкої кишки, навіть ерозії, які не мають клінічних проявів [25, 36, 51].

S.D. Syer та співавтори [57, 58] зазначають, що НПЗП-ентеропатії відмічають частіше, ніж НПЗП-гастродуоденопатії, при цьому діагностувати й лікувати їх набагато важче. Патогенез НПЗП-ентеропатій є недостатньо зрозумілим, але зрозуміло, що бактерії, жовч і циркуляція НПЗП в ентерогепатичній системі є тісно пов'язаними між собою патогенетичними чинниками [5, 17, 18, 59]. Часто в умовах вимушеної поліпрагмазії, переважно за дії НПЗП, у пацієнтів з ОА та коморбідними процесами формується значний «інтестинальний шторм», що зумовлює ентеропатії складного генезу [61, 62]. На жаль, дотепер не існує ідеального засобу для лікування складних процесів в умовах поліпрагмазії [1].

У таких ситуаціях бактеріальні ензими можуть впливати на цитотоксичність жовчі та є важливими для циркуляції НПЗП в ентерогепатичній системі. З'ясовано, що грам-негативні бактерії також є особливо важливими в патогенезі НПЗП-ентеропатій, ймовірно, у зв'язку з виділенням ендотоксинів [6, 47, 40, 41]. Інгібітори шлункової секреції погіршують прояви ентеропатії внаслідок значних змін мікробіома кишечника [42]. Лікування антибіотиками може в деяких випадках зменшити прояви ентеропатії, однак поки що результати таких підходів є суперечливими, проте застосування пробіотиків, особливо *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* і *Faecalibacterium* в дослідках на тваринах вселяють надію на краще [52].

Донині накопичені вагомі докази, що порушена мікробіота кишечника відіграє вагомую роль у НПЗП-пошкодженнях тонкої кишки і на цій основі автори вважають, що корекція дисбіозу може розглядатися, як нова стратегія профілактики таких ентеропатій [37, 38, 45, 46, 49, 51].

Більше того, однією з найпоширеніших коморбідностей у хворих на ОА є ожиріння, частота якого у світі продовжує неухильно зростати [16, 60]. До недавня ожиріння вважали лише додатковим механічним фактором, що зумовлює підвищення навантаження на суглоби [35]. Проте дослідження впродовж останніх років ролі мікробіома в цьому процесі свідчать, що патогенетичні взаємодії є складнішими [32, 34, 53, 35]. В оглядовій статті P. Maruveda і співавторів [43] відзначено, що стан мікробіоти кишечника за дії численних зовнішніх факторів, а також прийому різних ліків погіршується і цей процес неминуче впливає на цілий ряд метаболічних станів, включаючи сприяння ожирінню і неалкогольному жировій хворобі печінки. Цими авторами вказано, що належне уточнення причинних зв'язків між наведеними хворобами «загальмувалося» через догматичні методологічні обмеження дослідження мікробіома кишечника і недостатню співпрацю дослідників, які вивчають мікробіом і ожиріння. Авто-

ри акцентують увагу на тому, що поглиблення таких досліджень допоможе покращити лікувально-профілактичну складову реабілітацію пацієнтів шляхом корекції дисбіозу кишечника.

Більш предметне дослідження ролі мікробіома кишечника у хворих на ОА наведено в оглядовій роботі Li Yuseng і співавторів [65] та Z. Huang і V.B. Kraus [30]. Автори вважають, що порушення стану мікробіоти є головним прихованим фактором ризику розвитку ОА, що реалізується в основному через бактеріальний ліпополісахарид. На їхню думку, розуміння зв'язку кишкової мікрофлори та ОА могло б сприяти розробці нових підходів у діагностиці й лікуванні ОА, здійснюючи потенційний вплив на вісь «нутриєнт — кишкова мікрофлора — бактеріальний метаболіт».

У разі поєднання ОА та ожиріння має місце не просто «зношення і руйнування суглобів», головною є роль запальних компонентів жирової тканини й дисліпідемії [12, 26, 35]. В останніх експериментальних дослідженнях [31] показано, що вплив ожиріння на розвиток (ініціація і прискорення) ОА відбувається через системне запалення, підсилене дисбіозом кишечника. Дослідники надають нові докази зв'язку системи «кишечник — суглоби» і також вважають вплив на мікробіом кишечника при ОА з метою його нормалізації новим етапом вдосконалення методів лікування ОА.

У недавній оглядовій статті C.J. Hernandez [28, 29] проаналізовано ряд наукових праць, в яких показано, що порушення мікробіома кишечника суттєво знижує синтез важливих для організму вітамінів, абсорбцію ключовихнутриєнтів, виведення шкідливих речовин різного походження, чим опосередковано впливає на функцію серцево-судинної, центральної нервової систем, мускуло-скелетного апарату. Транслокацією мікробів, мікробних токсинів через кишковий епітелій мікробіота може впливати на розвиток хвороб кісток та суглобів (ОА, остеопороз), посилюючи запалення та погіршуючи метаболічні процеси. Підтвердженням цього є сприятливий вплив застосування *Lactobacillus reuteri* при низькій мінеральній щільності кісток у жінок віком старше 45 років, які наводять A.G. Nilsson та співавтори [46].

Зазначимо, що основну увагу науковців зосереджено переважно на медикаментозних ураженнях системи травлення та мікробіома кишечника.

Але у хворих на ОА в більшості випадків задовго до розвитку цієї патології відмічають різні хронічні ураження ряду ділянок системи травлення. З формуванням ОА настає лише новий, обтяжений прийомом НПЗП етап їх перебігу, переважно залежний від частоти використання, доз останніх. Не слід забувати й про існування прихованих вікових системних атеросклеротичних судинно-метаболічних інтестинальних порушень, що ослаблюють опірність слизових оболонок та їх секреторну здатність, вплив на процеси травлення й абсорбціюнутриєнтів, у тому числі деяких ліків.

Отже, натеper вирішуючи проблему ОА і коморбідних процесів, їх комплексного лікування слід мати

на увазі вплив цієї сукупності патологічних явищ на неспецифічні метаболічні патогенетичні ланки (оксидативний, нітрозитивний стрес, ендотеліальна, імунна дисфункція, системне низькоінтенсивне запалення), стан мікробіома кишечника, раніше набутий кластер гастроентерологічних захворювань, посилений прийомом НПЗП й інших ліків, що зумовлюють порушення роботи органів травлення та мікробіома, їх взаємозалежність. Вищенаведені фактори можуть знижувати ефективність дії ряду необхідних при ОА ліків, зокрема, ХП. У наших попередніх дослідженнях [2, 3], застосовуючи сучасні ХП у хворих на ОА в різні вікові періоди та з різною тяжкістю і системністю уражень органів травлення, використовуючи повторні курси ХП тривалістю не менше 6 міс упродовж 3 років, ми помітили (на що звернули увагу і хворі), що зі збільшенням віку, особливо за значних та поєднаних уражень органів травлення з домінуванням ентеро-колопатій різного генезу (синдром подразненого кишечника з різними типами порушень дефекації), переважно холецисто-, панкреатогенного походження, суттєво погіршувалися результати хондропротекторної терапії.

ОБГОВОРЕННЯ

Одним з необхідних і найчастіше призначаваних засобів комплексного лікування є НПЗП. Та попри високу ефективність у зменшенні вираженості болю та протизапальну активність їм притаманні значні та часто клінічно значущі несприятливі ефекти, зокрема гастро-, ентеротоксичність, що посилюються з віком. Сучасні методи візуалізації демонструють, що частота НПЗП-ентеропатій не нижча, ніж НПЗП-гастропатій, однак діагностика уражень слизової оболонки тонкої кишки є набагато складнішою, клінічні прояви, як правило, стерті, механізм розвитку цих уражень складний, недостатньо вивчений, передбачається їх вагома клінічна значущість, а лікувально-профілактичні методи при НПЗП-ентеропатіях є недостатньо ефективними та вимагають подальшого вивчення.

Вчені звернули увагу на високу частоту ожиріння у хворих на ОА, що є не тільки важливим механічним фактором пошкодження суглобів, але й зумовлює властиві ожирінню порушення мікробіома кишечника зі зменшенням популяції захисних біфідобактерій і переважанням популяції патогенних бактерій. Останні індукують низькоінтенсивне системне запалення, їх ендотоксини підвищують проникність кишкового епітелію, циркулюючи в крові, вони викликають різноманітні порушення обміну речовин, можуть проникати в різні органи й тканини, зокрема синовіальні суглобові оболонки, сприяти розвитку синовіту тощо [54]. У здорових волонтерів отримано докази того, що прийом НПЗП також негативно впливає на мікробіом кишечника [51]. Існують гіпотези, що порушення мікробіома кишечника є однією з важливих ланок НПЗП-ентеропатій. Вони ґрунтуються на експериментальних дослідженнях на мишах, у яких було встановлено, що НПЗП-ентеропатія не розвивається при нормальному мікробіомі кишечника і виникала за наявності інфек-

ції *Escherichia coli* чи *Eubacterium liniosum* [57, 58]. За даними останніх досліджень, порушення мікробіома кишечника у хворих на ОА виникає як за наявності ожиріння, так і під дією НПЗП, певну роль відводять також і екзогенним негативним впливам сучасної їжі, що нерідко містить різні шкідливі чинники, враховуючи сучасні технології аграрного виробництва, м'ясо-молочної індустрії, харчової промисловості [57].

Критично оцінюються також визнані методи профілактики НПЗП-гастропатій за допомогою засобів, що знижують шлункову секрецію (інгібітори протонної помпи), які спричиняють формування чи поглиблення порушень мікробіома кишечника [42]. Зазначається, що такі порушення зумовлюють погіршення виведення шкідливих речовин, що утворюються за неправильного травлення чи наявності в їжі, зниження всмоктування важливих нутрієнтів, синтезу цінних для організму вітамінів, порушення бар'єрної функції слизової оболонки кишечника, проникнення бактеріальних токсинів і ліпополісахариду в систему кровообігу та суглобові структури [30].

Поки що не розглядаються порушення мікробіома кишечника у хворих на ОА за наявності тривалих, значних порушень системи травлення, зокрема раніше набутих холецисто-панкреато-ентероколопатій. Це й не дивно. Окремі автори відмічають значні методологічні й економічні труднощі в дослідженні мікробіома кишечника з одного боку, і недостатність кооперації дослідників клінічного й мікробіологічного профілів з іншого [43]. Проте важливим є те, що на підставі численних експериментальних і поодиноких клінічних [37, 45] досліджень все більш аргументовано звучить гіпотеза про вісь «кишкова мікробіота — ОА» та перспективи використання про-, пребіотиків у комплексному лікуванні хворих на ОА, що є новою віхою, яка забезпечить підвищення ефективності терапії.

Висвітлені в літературі дані відображають ситуацію з НПЗП-ураженнями органів травлення, у тому числі на тлі ожиріння та дисбіозу кишечника. Однак, якщо до формування ОА відмічали кластер уражень більшості ділянок шлунково-кишкового тракту, то це вже інша ситуація: додатковий фактор періодичних НПЗП-пошкоджень, який вимагає розмірковувань про глибшу, стійкішу патогенетичну ситуацію, що потребує суттєвого перегляду комплексного лікування таких хворих з доповненням до визнаних схем поєданого використання НПЗП та ХП засобів корекції проявів кластера захворювань шлунково-кишкового тракту та дисбіозу кишечника. Останній може бути швидше врегульований за умов вдалої корекції системних уражень органів травлення.

У цьому аспекті слід відмітити, що формування, стійкість, вираженість дисбіозу за наявності зниження травних спроможностей за системного ураження органів травлення може ставати все більш вагомим причиною стійкості і вираженості порушень мікробіома кишечника, і тоді додаткове включення лише про-, пребіотиків у лікувальні комплекси може ставати все менш ефективним.

Більш перспективним виглядає застосування ХП разом із засобами рослинного походження, що мають багатогранну дію, які б сприятливо впливали на зменшення патологічних змін в уражених ділянках шлунково-кишкового тракту, зумовлювали нормалізацію функції і процесів кишкового травлення та всмоктування, відновлення нормального стану кишкового мікробіома [3, 20], усунення порушень всмоктування життєвоважливих нутрієнтів, зокрема, магнію [39]. На сьогодні опубліковано результати, які свідчать не лише про зниження захворюваності на колоректальний рак в обсерваційних дослідженнях людини та тяжкості експериментально спричиненого виразкового коліту у гризунів під впливом глюкозаміну та хондроїтину, а й позитивний вплив на склад мікробіома кишечника, що може мати наслідки для терапевтичної ефективності. Досить мало накопичено даних щодо фізіологічних змін у товстій кишці під впливом ХП, але відомо, що ХП погано абсорбуються і тому метаболізуються мікробіомом кишечника. Результати свідчать, що ХП суттєво змінюють структуру мікробіоти кишечника, мікробний метаболізм глюкозаміну і хондроїтину призводить до зрушень у мікробіологічній структурі кишечника та вироблення вторинних метаболітів, що зменшують запалення. Це підтверджує попередні повідомлення про те, що ХП спричиняють запалення [52]. Висловлюється гіпотеза, що терапевтичний вплив ХП може здійснюватися через кишкові бактеріальні шляхи. Наприклад, глюкозамін і хондроїтин є субстратами для відновлення сульфат-відновних бактерій, які беруть участь у синтезі протизапальних сполук, на теперішній час їх активно досліджують з метою профілактики та лікування кількох запальних та обмінних захворювань. Глюкозамін і хондроїтин також є важливими компонентами кишкового муцину, діючи як бар'єр між флорою кишечника та кишковою стінкою, і, можливо, впливають на проникність кишечника та кишково імунну медіацію. Розуміння впливу ХП на мікробіоту кишечника може дати розуміння механізмів їх дії та допомогти пояснити їх ефективність при дослідженні ОА. Деякі дослідники підкреслюють, що ХП можуть зіграти важливу роль у регулюванні симбіозу в мікробіомі кишечника, а також у здоров'ї пацієнта [56].

Отже, нові дослідження переконливо доводять наявність зв'язків між мікробіомом кишечника та розвитком ОА. Існує необхідність глибокого аналізу їх причинно-наслідковості з використанням методів трансплантації фекальної мікробіоти та дослідженням молекулярних медіаторів, що виробляються мікробіотою, які можуть впливати на біологічні процеси в організмі та індукувати дегенеративні захворювання суглобів або захищати від них. Окрім визначення патогенної ролі мікробіома кишечника при ОА, встановлення цього зв'язку дає можливість для розробки нових та ефективних терапевтичних препаратів, що модифікують розвиток і перебіг ОА. Насправді можливо, що єдине часто застосовуване втручання із зафіксованим зменшенням вираженості симптомів ОА, а саме нутрицевтики, діє побічно через вплив на кишечник [20, 24].

Важливими також є докази позитивного впливу мікробіома та пре- і пробіотиків на здоров'я кісток [44, 64], знижену мінеральну щільність кісток у жінок [46], при ОА та остеопенії [63], на структуру і міцність кісток [26], акцентується увага на наявність зв'язків між мікробіомом кишечника і кістковими структурами [28], що слід враховувати у віковій і гендерній еволюції ОА в осіб старших вікових груп.

ВИСНОВКИ

1. Згідно з результатами новітніх досліджень кластер гастроентерологічних захворювань у пацієнтів з ОА відіграє значну патогенетичну роль у прогресуванні патології шляхом негативного впливу наслідків порушеного кишкового мікробіома. Вони посилюють низькорівневе системне запалення, погіршують системні метаболічні процеси, впливаючи на опорно-руховий апарат, серцево-судинну і центральну нервову системи. За умов порушеного мікробіома кишечника швидше виникають НПЗП-ентеропатії, що не мають клінічних проявів та важко піддаються корекції.

2. Експериментальні та клінічні дослідження ефективності про- та пробіотиків при ОА дають підстави вважати їх застосування новою стратегією підвищення ефективності комплексного лікування цієї хвороби.

3. У разі ураження шлунково-кишкового тракту з тривалими проявами ентеро-, колопатій будь-якого генезу перспективним вбачається застосування новітніх ХП, здатних позитивно впливати на регрес клінічних проявів уражень ШКТ, системного запалення та опосередковано сприяти нормалізації мікробіома кишечника.

Конфлікту інтересів немає.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Батутина А.М., Зыкова А.А., Остроумова О.Д. (2003) Лекарственные взаимодействия: существуют ли идеальные лекарственные средства в условиях полипрагмазии? Клин. фармакол., 11(21): 1152–1157.
2. Волошина Л.О., Волошин О.І., Присяжнюк В.П. (2016) Кластер гастроентерологічних коморбідних захворювань у хворих на остеоартроз: вікові аспекти формування та особливості фармакологічної корекції (результати трирічного проспективного спостереження). Сучасна гастроентерологія, 5: 40–48.
3. Волошина Л.О., Доголіч О.І. (2017) Особливості тривалого застосування фітохондропротекторного засобу у хворих на остеоартроз з високим рівнем коморбідності. Фітотерапія. Часопис, 3: 15–19.
4. Головач І.Ю. (2014) Остеоартрит: фундаментальные и прикладные аспекты этиопатогенеза заболевания. Ничего не стоит на месте. Укр. ревматол. журн., 2(56): 4–11.
5. Губська О.Ю., Кузьмінець А.А., Коляда О.К. та ін. (2019) Стан кишкового мікробіома в пацієнтів з остеоартритом. Сучасна гастроентерологія, 5: 18–25. doi:<http://doi.org/10.30978/mg-2019-5-18>
6. Губська О.Ю., Кузьмінець А.А. (2018) НПЗП-ентеротоксичність: фокус на проблему. Сучасна гастроентерологія, 5: 50–59. DOI: <http://doi.org/10.3978/MG-2018-5-50>.
7. Деримедвідь Л.В. (2016) Роль препаратів, що впливають на метаболізм хряща, при комплексній терапії остеоартриту. Сімейна медицина, 2(16): 39–42.
8. Коваленко В.М. (2014) Коморбідність і шляхи раціональної фармакотерапії в ревматології: думка спеціаліста Укр. ревм. журн., 2: 12–13.
9. Коваленко В.М., Борткевич О.П. (2010) Остеоартроз. Практична настанова. – 3-тє вид., допов. зі змінами. – К.: МОРІОН, 608 с.

10. Палій І.Г., Ткачук І.В. (2019) Тактика безпечного ведення коморбідних хворих на остеоартрит у практиці сімейного лікаря: який вибір? *Семейная медицина*, 1: 25–33.
11. Проценко Г.О., Іванова К.А. (2013) Альтернативний підхід до лікування остеоартрозу з коморбідними станами. *Ліки України*, 1(167): 81–88.
12. Сміян С.І., Маховська О.С. (2012) Стратифікація кардіо-васкулярного ризику у хворих на остеоартроз і подагру. *Укр. ревматол. журн.*, 3: 108–109.
13. Фадєєнко Г.Д., Несен А.О. (2015) Коморбідність та інтегративна роль терапії внутрішніх хвороб. *Укр. терапевт. журн.*, 2: 7–15.
14. Шостак Н.А., Правдюк Н.Г. (2017) Кістково-м'язові порушення у практиці інтерніста – діагностика, підходи до лікування. *Лечащий врач*, 12: 3–11.
15. Шуба Н.М., Воронкова Т.Д., Дубкова А.Г. та співавт. (2018) Сучасний погляд на патогенез остеоартрозу та вибір ефективних симптоматичних повільної дії протизапальних препаратів з погляду останніх рекомендацій. *Ліки України*, 1 (217): 8–12.
16. Berenbaum F., Eymard F., Houard X. (2013) Osteoarthritis, inflammation and obesity. *Curr Opin Rheumatol.*, 25(1): 114–118. doi: 10.1097/BOR.0b013e32835a9414.
17. Bjarnason I., Takeuchi K. (2009) Intestinal permeability in the pathogenesis of NSAID-induced enteropathy. *J Gastroenterol.*, 44: 23–29. doi: 10.1007/s00535–008–2266–6.
18. Blackler R.W., Gemici B., Manko A. et al. (2014) NSAID-gastroenteropathy: New aspects of pathogenesis and prevention. *Curr Opin Pharmacol.*, 19: 11–16. doi: 10.1016/j.coph.2014.05.008.
19. Bleau C., Karelis A.D., St-Pierre D.H. et al. (2015) Cross-talk between intestinal microbiota, adipose tissue and skeletal muscle as an early event in systemic low-grade inflammation and the development of obesity and diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.*, 31(6): 545–561. doi: 10.1002/dmrr.2617.
20. Bottegoni C., Muzzarelli R.A., Giovannini F. et al. (2014) Oral chondroprotection with nutraceuticals made of chondroitin sulphate plus glucosamine sulphate in osteoarthritis. *Carbohydr Polym.* – 109: 126–138. doi: 10.1016/j.carbpol.2014.03.033.
21. Bruyère O., Altman R.D., Reginster J.Y. (2016) Efficacy and safety of glucosamine sulfate in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Semin Arthritis Rheum.* – 45(4): S12–S17.
22. Bruyère O., Honvo G., Veronese N. (2019) 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) Seminars in Arthritis and Rheumatism, 49 (3): 337–350.
23. Cisternas M.G., Murphy L., Sacks J.J. et al. (2016) Alternative Methods for Defining Osteoarthritis and the Impact on Estimating Prevalence in a US Population-Based Survey. *Arthritis Care Res (Hoboken)* – 68(5): 574–580. doi: 10.1002/acr.22721.
24. Favazzo L.J., Hendsi H., Villani D.A. et al. (2020) The gut microbiome – joint connection: implications in osteoarthritis – *Curr Opin Rheumatol.*, 32(1): 92–101. Doi: 10.1097/BOR.0000000000000681.
25. Goldstein J.L., Eisen G.M., Lewis B. et al. (2005) Video capsule endoscopy to prospectively assess small bowel injury with celecoxib, naproxen plus omeprazole, and placebo. *Clin Gastroenterol Hepatol.*, 3(2): 133–141.
26. Guss J.D., Horsfield M.W., Fontenele F.F. et al. (2017) Alterations to the Gut Microbiome Impair Bone Strength and Tissue Material Properties. *J Bone Miner Res.*, 32(6): 1343–53. doi: 10.1002/jbmr.3114.
27. Gustavo C de Campos, Antonio M Tieppo, Cyro S de Almeida Jr. et al. (2020) Target-based approach for osteoarthritis treatment. *World J Orthop.*, 11(6): 278–284.
28. Hernandez C.J., Guss J.D., Luna M. et al. (2016) Links Between the Microbiome and Bone. *J Bone Miner Res.*, 31(9): 1638–46. doi: 10.1002/jbmr.2887.
29. Hernandez C.J. (2017) The Microbiome and Bone and Joint Disease. *Curr Rheumatol Rep.*, 19(12): 77. doi: 10.1007/s11926–017–0705–1.
30. Huang Z., Kraus V.B. (2016) Does lipopolysaccharide-mediated inflammation have a role in OA? *Nat Rev Rheumatol.*, 12(2): 123–9. doi: 10.1038/nrrheum.2015.158.
31. Huang Z.Y., Stabler T., Pei F.X. et al. (2016) Both systemic and local lipopolysaccharide (LPS) burden are associated with knee OA severity and inflammation. *Osteoarthr Cartil.*, 24(10): 1769–1775. doi: 10.1016/j.joca.2016.05.008.
32. Kau A.L., Ahern P.P., Griffin N.W. et al. (2011) Human nutrition, the gut microbiome and the immune system. *Nature*, 474(7351): 327–336. doi: 10.1038/nature10213.
33. Kloppenburg M., Kroon F.P., Blanco F.J. et al. (2019) Update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.*, 78: 16–24.
34. Knight R., Callewaert C., Marotz C. et al. (2017) The Microbiome and Human Biology. *Annu Rev Genomics Hum Genet.*, 18: 65–86. doi: 10.1146/annurev-genom-083115–022438.
35. Koonce R.C., Bravman J.T. (2013) Obesity and osteoarthritis: more than just wear and tear. *JAAOS*, 21(3): 161–169.
36. Kurokawa S., Katsuki S., Fujita T. et al. (2014) A randomized, double-blinded, placebo-controlled, multicenter trial, healing effect of rebamipide in patients with low-dose aspirin and/or non-steroidal anti-inflammatory drug induced small bowel injury. *J Gastroenterol.* 49: 239–244.
37. Lei M., Guo C., Wang D. et al. (2017) The effect of probiotic *Lactobacillus casei* Shirota on knee osteoarthritis: a randomised double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Benef Microbes.*, 8(5): 697–703. doi: 10.3920/BM2016.0207.
38. Li Y., Luo W., Deng Z. et al. (2016) Diet-Intestinal Microbiota Axis in Osteoarthritis: A Possible Role. *Mediators Inflamm.*, 2016: 3495173.
39. Li Y., Yue J., Yang C. (2016) Unraveling the role of Mg⁺⁺ in osteoarthritis. *Life Sciences*, 147: 24–29.
40. Lim Y.J., Yang C.H. (2012) Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy. *Clin Endosc.*, 45(2): 138–144. doi: 10.5946/ce.2012.45.2.138.
41. Lorenz W., Buhmann C., Mobasher A. et al. (2013) Bacterial lipopolysaccharides form procollagen-endotoxin complexes that trigger cartilage inflammation and degeneration: implications for the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.*, 15(5): R111. doi: 10.1186/ar4291.
42. Marlicz W., Loniewski I., Grimes D.S., Quigley E.M. (2014) Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, proton pump inhibitors, and gastrointestinal injury: contrasting interactions in the stomach and small intestine / *Mayo Clin Proc*, 89: 1699–1709.
43. Maruveda P., Leone V., Kaplan L.M. et al. (2017) The Human Microbiome and Obesity: Moving Beyond Associations. *Cell Host Microbe*, 22(5): 589–599.
44. McCabe L., Britton R.A., Parameswaran N. (2015) Prebiotic and Probiotic Regulation of Bone Health: Role of the Intestine and its Microbiome. *Curr Osteoporos Rep.*, 13(6): 363–71. doi: 10.1007/s11914–015–0292-x.
45. Montalto M., Gallo A., Curigliano V. et al. (2010) Clinical trial: The effects of a probiotic mixture on non-steroidal anti-inflammatory drug enteropathy – A randomized, double-blind, cross-over, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther.*, 32(2): 209–214. doi: 10.1111/j.1365–2036.2010.04324.x.
46. Nilsson A.G., Sundh D., Bäckhed F., Lorentzon M. (2018) *Lactobacillus reuteri* reduces bone loss in older women with low bone mineral density: a randomized, placebo-controlled, double-blind, clinical trial. *J Intern Med.*, 284(3): 307–317. doi: 10.1111/joim.12805.
47. Otani K., Tanigawa T., Watanabe T. et al. (2017) Microbiota plays a key role in non-steroidal anti-inflammatory drug-induced small intestinal damage. *Digestion*, 95(1): 22–28. doi: 10.1159/000452356.
48. Plotnikoff R., Karunamuni N., Lytyvak E. et al. (2015) Osteoarthritis prevalence and modifiable factors: A Population Study, *BMC Public Health*, 15: 1195.
49. Portune K.J., Benítez-Páez A., Del Pulgar E.M. et al. (2017) Gut microbiota, diet, and obesity-related disorders – The good, the bad, and the future challenges. *Mol Nutr Food Res.*, 61(1).
50. Reyes C., Leyland K. M., Peat G. et al. (2016) Association between overweight and obesity and risk of clinically diagnosed knee, hip, and hand osteoarthritis: A Population-Based Cohort Study. *Arthritis & Rheumatology*, 68(8): 1869–1875.
51. Rogers M.A.M., Aronoff D.M. (2016) The influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the gut microbiome. *Clin Microbiol Infect.*, 22(2): 178.e1–178.e9. doi: 10.1016/j.cmi.2015.10.003

52. **Sandi L. Navarro, Lisa Levy, Keith R. Curtis et al** (2019) Modulation of Gut Microbiota by Glucosamine and Chondroitin in a Randomized, Double-Blind Pilot Trial in Humans. *Microorganisms*, 7(12): 610. doi: 10.3390/microorganisms7120610.
53. **Scher J.U., Littman D.R., Abramson S.B.** (2016) Review: Microbiome in Inflammatory Arthritis and Human Rheumatic Diseases. *Arthritis Rheumatol.*, 68(1): 35–45. doi: 10.1002/art.39259.
54. **Schott E.M., Farnsworth C.W., Grier A., et al.** (2018) Targeting the gut microbiome to treat the osteoarthritis of obesity. *JCI Insight.*, 3(8): e95997.
55. **Sellam J., Berenbaum F.** (2013) Is osteoarthritis a metabolic disease? *Joint Bone Spine*, 80(6): 568–73. doi: 10.1016/j.jbspin.2013.09.007.
56. **Shmagei A., Deemmer R., Knights D. et al** (2019) The Effects of Glucosamin and Chondroitin Sulfate on Gut Microbial Composition: A Systematic Review of Evidence from Animal and Human Studies. *Nutrients*, 11(2): 294. Doi: 10.3390/nu11020294. PMID:PMC6412843.
57. **Syer S.D., Wallace J.L.** (2014) Environmental and NSAID-enteropathy: dysbiosis as a common factor. *Curr Gastroenterol Rep*, 16: 377.
58. **Syer S.D., Blackler R.W., Martin R. et al.** (2015) NSAID enteropathy and bacteria: a complicated relationship. *J Gastroenterol.* – 50(4): 387–393. doi: 10.1007/s00535–014–1032–1.
59. **Tacheci I., Bradna P., Douda T. et al.** (2016) Small intestinal injury in NSAID users suffering from rheumatoid arthritis or osteoarthritis. *Rheumatol Int.*, 36(11): 1557–1561. doi: 10.1007/s00296–016–3552-x.
60. **Thijssen E., van Caam A., van der Kraan P. M.** (2015) Obesity and osteoarthritis, more than just wear and tear: pivotal roles for inflamed adipose tissue and dyslipidaemia in obesity-induced osteoarthritis. *Rheumatology*, 54(4): 588–600.
61. **Wallace J.L.** (2013) Mechanisms, prevention and clinical implications of nonsteroidal anti-inflammatory drug-enteropathy. *World J Gastroenterol.*, 19: 1861–76.
62. **Wallace J.L.** (2013) Polypharmacy of osteoarthritis: the perfect intestinal storm. *Dig Dis Sci.*, 58(11): 3088–3093. doi: 10.1007/s10620–013–2777–8.
63. **Wang J., Wang Y., Gao W., et al.** (2017) Diversity analysis of gut microbiota in osteoporosis and osteopenia patients. *PeerJ.*, 5: e3450. doi: 10.7717/peerj.3450.
64. **Yan J., Charles J.F.** (2017) Gut Microbiome and Bone: to Build, Destroy, or Both? *Curr Osteoporosis Rep.*, 15(4): 376–384. doi: 10.1007/s11914–017–0382-z.
65. **Yusheng Li, Wei Luo, Zhenhan Deng et al.** (2016). Diet-Intestinal Microbiota Axis in Osteoarthritis: A Possible Role. *Mediators Inflamm.*, 2016: 3495173. doi: 10.1155/2016/3495173.

ОСТЕОАРТРОЗ И КЛАСТЕР ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИХ КОМОРБИДНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: ВОЗРАСТНЫЕ И ГЕНДЕРНЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФОРМИРОВАНИЯ И ВЛИЯНИЕ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОТИВОРЕВМАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

**Л.А. Волошина¹, С.И. Смян²,
А.И. Волошин¹**

¹ВГУУ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», Черновцы

²Тернопольский национальный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского
МЗ Украины

Резюме. Среди коморбидных заболеваний у больных остеоартрозом (ОА) кластер гастроэнтерологических болезней является наиболее распространенным, он ограничивает применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) при развитии НПВП-гастроудено-

и энтеропатий в лечебных комплексах. До сих пор непонятна патогенетическая роль этих поражений в развитии и прогрессировании ОА и возможном снижении эффективности хондропротекторов. **Цель.** Целью исследования является освещение новейших исследований патогенетических связей ОА и коморбидных поражений пищеварительной системы и обоснование на этом новых подходов к повышению эффективности лечения больных с такой сочетанной патологией. **Материалы и методы.** Осуществлен научный поиск в печатных и электронных изданиях, научных поисковых базах с применением методов анализа, сравнения и обобщения информационных данных. **Результаты.** Освещены данные литературы об особенностях формирования НПВП-энтеропатий, роли нарушений микробиома кишечника в этом процессе. Приведены клинические и экспериментальные данные о роли нарушений микробиома кишечника в развитии сопутствующих ОА ожирения, неалкогольной болезни печени, низкоуровневого системного воспаления, метаболических нарушений, косвенно влияющих на функциональное состояние мышечно-скелетного аппарата, в частности ОА, остеопороза, а также состояние сердечно-сосудистой и центральной нервной системы. Представляется, что применение пре- и пробиотиков в комплексном лечении больных ОА — это новая стратегия совершенствования лечебного процесса. По собственному опыту авторы статьи отмечают возрастной рост кластера гастроэнтерологических заболеваний (продолжительность, выраженность, системность, особенно с появлением энтеро-колопатий) и их значение в прогрессирующем снижении эффективности классической хондропротекторной терапии. Одним из выходов из этой ситуации авторы считают применение в данной когорте новых хондропротекторных средств, которые благоприятно влияют на регресс клинических проявлений этого кластера, воспалительные явления (локальные и системные), процессы пищеварения и всасывания и косвенно способствуют нормализации микробиома кишечника. **Выводы.** Получены доказательства, что дисбиоз кишечника является скрытым дополнительным патогенетическим фактором прогрессирования ОА, гастроэнтерологических и других коморбидных с ОА заболеваний и ограничивает реализацию, снижает эффективность комплексного лечения ОА. Коррекция дисбиоза и усиленных ним поражений опорно-двигательного аппарата и органов пищеварения считается перспективной стратегией лечения такого комплекса болезней. Применение хондропротекторных средств рассматривается как один из путей реализации такой стратегии.

Ключевые слова: остеоартрит, кластер гастроэнтерологических заболеваний, энтеропатии, микробиом кишечника, патогенез, хондропротекторные средства.

OSTEOARTHRITIS AND CLUSTER OF GASTROINTESTINAL COMORBID DISEASES: AGE AND GENDER PATHOGENETIC ASPECTS OF DEVELOPMENT AND INFLUENCE ON THE RESULTS OF ANTIRHEUMATIC THERAPY (LITERATURE REVIEW)

L.O. Voloshyna¹, S.I. Smiyan², O.I. Voloshyn¹

¹Higher state educational establishment of Ukraine Bukovinian state medical university, Chernivtsi

²I. Horbachevsky Ternopil national medical university

Abstract. Among comorbid diseases in patients with osteoarthritis (OA), the cluster of gastrointestinal diseases is very common. It limits the usage of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) because of the development of NSAIDs — gastroduodenal- and enteropathies in treatment complexes. Nowadays, the pathogenetic role of these lesions in the development and progression of OA and the possibility of reducing the effectiveness of SYSADOAs is still unclear. **The aim:** to highlight the latest studies of the pathogenetic relationships of OA and comorbid lesions of the digestive system and substantiate on this basis new approaches to improve the effectiveness of comprehensive treatment of patients with such combined pathology.

Materials and methods. The scientific search in printed and electronic editions, scientific search databases with the use of methods of analysis, comparison and generalization of information data is carried out. **Results.** The literature data on the peculiarities of the formation of NSAID enteropathies, the role of intestinal microbiome disorders in this process are highlighted. Clinical and experimental data about the role of intestinal microbiome disorders in the development of concomitant OA, obesity, non-alcoholic liver disease, low-level systemic inflammation, metabolic disorders that indirectly affect the functional state of the musculoskeletal

system, including OA, osteoporosis, and cardiovascular disease systems and CNS. It is seen that the use of pre- and probiotics in the complex treatment of patients with OA is a new strategy to improve the treatment process. From their own experience, the authors note the age-related growth of the cluster of gastrointestinal diseases (duration, severity, systematicity, especially with the advent of enteropathies) and their importance in the progressive decline in the effectiveness of classical chondroprotective therapy. One of the ways out of this situation the authors see the usage in such patients of the latest phytochondroprotective agents, plant factors which favorably affect the regression of clinical manifestations of this cluster, inflammatory phenomena (local and systemic), digestive and absorption processes, including chondroprotectors, and indirectly contribute to microbiome normalization. **Conclusions.** Evidence has been obtained that intestinal dysbiosis is a latent, additional, pathogenetic factor in the progression of osteoarthritis, gastrointestinal and other comorbid diseases with osteoarthritis and limiting the implementation, reducing the effectiveness of comprehensive treatment of osteoarthritis. Correction of dysbiosis and aggravated lesions of the musculoskeletal system and digestive organs is considered a promising strategy for the treatment of such a complex of diseases. The use of phytochondroprotective agents containing plant factors, influencing the damage to the digestive system, is considered as one of the ways to implement such a strategy.

Key words: osteoarthritis, the cluster of gastrointestinal diseases, enteropathies, intestinal microbiome, pathogenesis, phytochondroprotective agents.

Адреса для листування:

Волошина Лариса Олександрівна
58000, Чернівці, Театральна площа, 2
Буковинський державний медичний університет
E-mail: voloshka03@ukr.net

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Рефрактерна форма РА: визначено найефективніший препарат

Підготувала Анна Хиць

Проведено рандомізоване подвійне сліпе контрольоване дослідження III фази SELECT-SHOICE, за участю 612 дорослих пацієнтів (>18 років) з діагнозом РА, встановленим за 3 міс до включення у дослідження, рефрактерним до стандартної терапії. Учасників рандомізовано на дві групи у співвідношенні 1:1. У 1-й групі (n=303) застосовували упатициніб у дозі 15 мг 1 раз на добу перорально, у 2-й (n=309) — абатацепт внутрішньовенно (у 1-й день, далі — на 2-, 4-, 8-, 12- та 16-му тижнях). Крім того, у 1-й групі додатково отримували інфузії плацебо, у 2-й — перорально плацебо, а також усі учасники отримували синтетичні DMARD.

Ремісії досягли 30% на фоні терапії упатицинібом та 13,3% — абатацептом. Зафіксовано 1 летальний випадок, 1 нефатальний інсульт і 2 тромбоемболії у групі упатицинібу. У групі упатицинібу — підвищення рівня печінкових трансаміназ. У пацієнтів з РА, рефрактерних до стандартної терапії, терапія упатицинібом перевищувала зміни від вихідного рівня за DAS28-CRP та досягнення ремісії на 12-му тижні дослідження, порівняно з терапією абатацептом. Однак у групі терапії упатицинібом відзначали серйозніші побічні ефекти.

Parmentier J.M., Voss J., Graff C. et al. (2018) *In vitro* and *in vivo* characterization of the JAK1 selectivity of upadacitinib (ABT-494). *BMC Rheumatol.*, 2: 23–23.

Rubbert-Roth A., Enejsa J., Pangan A.L. et al. (2020) Trial of Upadacitinib or Abatacept in Rheumatoid Arthritis. *N. Engl. J. Med.*, 383: 1511–1521. DOI: 10.1056/NEJMoa2008250.