

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал

БІЛЬ. СУГЛОБИ. ХРЕБЕТ PAIN. JOINTS. SPINE

Том 11, № 2, 2021



2

ZASLAVSKY
Publishing house

www.mif-ua.com

Диклоберл® diclofenac sodium

ДИКЛОФЕНАК №1 В УКРАЇНІ¹



Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я.

Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ M01A B05. **Склад.** Ампули: 1 мл розчину для ін'єкцій містить 25 мг диклофенаку натрію (1 ампула містить 3 мл розчину для ін'єкцій, що дорівнює 75 мг диклофенаку натрію); капсули: 1 капсула тверда пролонгованої дії містить диклофенаку натрію 100 мг.

Показання. Диклоберл® N 75
Препарат при внутрішньом'язовому введенні призначений для лікування: запальних та дегенеративних форм ревматизму, ревматоїдного артриту, анкілозуючого спонділіту, остеоартриту, спонділоартриту, вертебрального болювого синдрому, несуглобового ревматизму; гострих нападів подагри; ниркової та біліарної коліки; болю та набряку після травм і операцій; тяжких нападів мігрені.

Диклоберл® ретард
Попередження болю та зменшення запалення різного ступеня при різних станах, включаючи: патології суглобів: ревматоїдний артрит, анкілозуючий спонділіт, остеоартрит, гострі напади подагри; гострі м'язово-скелетні захворювання, такі як періартрит (наприклад, плечо-лопатковий періартрит), теніт, тендовагіт, бурсит; інші патологічні стани, спричинені травмами, у тому числі переломи, біль у попереку, розтягнення, вивихи, ортопедичні, стоматологічні та інші незначні оперативні втручання.

Протипоказання. Кровотеча або перфорація шлунково-кишкового тракту в анамнезі, пов'язана з попереднім лікуванням нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ). Активна форма виразкової хвороби/кровотечі або рецидивуюча виразкова хвороба/кровотеча в анамнезі (два або більше окремих епізоди діагностованої виразки або кровотечі). Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого іншого компонента препарату. Високий ризик розвитку післяопераційних кровотеч, незгорання крові, порушення гемостазу, гемопоетичних порушень чи цереброваскулярних кровотеч. Печінкова недостатність. Ниркова недостатність. Застійна серцева недостатність (NYHA II–IV). Ішемічна хвороба серця у пацієнтів, які мають стенокардію, перенесений інфаркт міокарда та інші.

Спосіб застосування та дози.

Диклоберл® N 75. Небажані ефекти можна мінімізувати шляхом застосування мінімальної ефективної дози протягом найменшого можливого терміну, достатнього для контролю симптомів. **Дорослі.** Лікування Диклоберлом® N 75 слід здійснювати у вигляді однократної ін'єкції. У разі необхідності лікування можна продовжити, застосовуючи лікарські форми для перорального або ректального введення. Загальна доза не повинна перевищувати 150 мг; навіть у день ін'єкції. **Діти.** Диклоберл® N 75 у лікарській формі розчину для ін'єкцій протипоказаний для застосування дітям.

Диклоберл® ретард. Дозу слід підбирати індивідуально, починаючи з мінімальної ефективної дози, та слід застосовувати впродовж найкоротшого терміну. Рекомендована початкова доза диклофенаку для дорослих становить 75–150 мг на добу (1 капсула Диклоберл® ретард 100 мг) залежно від вираженості симптомів захворювання. При тривалій терапії, як правило, достатнім є застосування 1 капсули Диклоберл® ретард 100 мг на добу. Якщо симптоми захворювання найбільш виражені впродовж ночі або вранці, Диклоберл® ретард необхідно застосовувати ввечері. Добова доза препарату не повинна перевищувати 150 мг. Капсули слід ковтати цілими, не розжовуючи, запивати рідиною, бажано під час їжі. Діти: Диклоберл® ретард 100 мг не рекомендований для застосування дітям.

Побічні реакції. Біль у грудях, набряки, інфаркт міокарда, інсульт, порушення кровотворення (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, панцитопенія, агранулоцитоз), головний біль, сонливість, розлад зору та диплопія, дзвін у вухах, нудота, блювання, діарея, також незначні шлунково-кишкові кровотечі, диспепсія, метеоризм, виразки шлунка або кишечника з кровотечею або без неї, гастрит, стоматит, запор, панкреатит, екзантема, ексеме, еритема, реакції гіперчутливості, такі як шкірний висип та свербіж, алергічний васкуліт, астма, підвищення рівня трансаміназ у крові, психотичні розлади, депресія, тривожність, нічні кошмари, безсоння та інші.

За повною детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування лікарського засобу, затвердженої наказом МОЗ (Диклоберл® N 75 – № 1562 від 08/07/2020, Диклоберл® ретард 100 мг від 06.03.2020 № 630). Перед застосуванням,

будь ласка, уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування, повним переліком побічних реакцій, протипоказань, особливостей застосування препарату.

Виробник. Диклоберл® ретард 100 мг: Берлін-Хемі АГ, Глінікер Вер 125, 12489 Берлін, Німеччина, № UA/9701/04/01. Диклоберл® N 75: А.Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. Біа Сете Санті 3, 50131 Флоренція (ФІ), Італія. РП № UA/9701/01/01.

Для особистого використання для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Матеріал для ознайомлення спеціалістів у галузі охорони здоров'я під час проведення конференцій, семінарів.

За додатковою інформацією про лікарський засіб звертайтеся за адресою:

Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ» в Україні, 02098, м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044) 494-33-88, факс: (044) 494-33-89.

1. За результатами роздрібного продажу лікарських засобів у грошовому вираженні в АТС-групі M01A B05 «Диклофенак» за січень 2019 – січень 2020 рр., за даними аналітичної системи дослідження ринку «PharmXplorer»/«Фармстандарт» компанії «Proxima Research». 2. Pavelka K. A comparison of the therapeutic efficacy of diclofenac in osteoarthritis: a systematic review of randomised controlled trials. Current Medical Research and Opinion. 2012. Jan;28(1):163-78. 3. Інструкція для медичного застосування препарату Диклоберл® N 75 № 1562 від 08/07/2020.

* Фармакологічні властивості.

UA-DIC-07-2020-VI-Visual. Затверджено 24.07.2020.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

БІЛЬ. СУГЛОБИ. ХРЕБЕТ PAIN[®]. JOINTS. 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 11, № 2, 2021

Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних 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 11, № 2, 2021

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



Засновник і шеф-редактор Заславський О.Ю.

Завідуюча редакцією Купріненко Н.В.

Адреси для звернень

3 питань передплати

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

3 питань розміщення реклами

та інформації про лікарські засоби

reclama@mif-ua.com
office@zaslavsky.kiev.ua
pavel89karpinskiy@gmail.com
v_iliyna@ukr.net

Українською, російською та англійською мовами

Свідоцтво про державну реєстрацію друкованого
засобу масової інформації КВ № 17141-5911Р.

Видано Міністерством юстиції України
21.10.2010 р.

Формат 60x84/8. Ум.-друк. арк. 6,51
Зам. 2021-pjs-42. Тираж 10 000 прим.

Адреса редакції:

Україна, 04107, м. Київ, а/с 74

E-mail: medredactor@i.ua

(Тема: До редакції журналу «Біль. Суглоби. Хребет»)

www.mif-ua.com, http://pjs.zaslavsky.com.ua

Видавець Заславський О.Ю.

Адреса для листування: а/с 74, м. Київ, 04107

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи

ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпрес»

Вул. Алчевських, 2, м. Харків, 61002

Головний редактор

Владислав Поворознюк

Заступники головного редактора:

Resch Heinrich (Vienna, Austria)

Reginster Jean-Yves (Liege, Belgium)

Григор'єва Н.В. (м. Київ)

Редакційна колегія

Безруков В.В. (м. Київ)

Борткевич О.П. (м. Київ)

Бублик Л.О. (м. Київ)

Бур'янов О.А. (м. Київ)

Бутенко Г.М. (м. Київ)

Вайда В.М. (м. Ужгород)

Гайко Г.В. (м. Київ)

Герасименко С.І. (м. Київ)

Головач І.Ю. (м. Київ)

Дедух Н.В. (м. Київ)

Ждан В.М. (м. Полтава)

Істомін А.Г. (м. Харків)

Карабань І.М. (м. Київ)

Климовицький В.Г. (м. Лиман)

Климовицький Ф.В. (м. Лиман)

Коваленко В.М. (м. Київ)

Корж М.О. (м. Харків)

Кузнецова С.М. (м. Київ)

Лоскутов О.Є. (м. Дніпро)

Мамчур В.Й. (м. Дніпро)

Мартинюк Л.П. (м. Тернопіль)

Нетяженко В.З. (м. Київ)

Паньків В.І. (м. Київ)

Пузанова О.Г. (м. Київ)

Радченко В.О. (м. Харків)

Романенко І.В. (м. Рубіжне)

Синяченко О.В. (м. Лиман)

Страфун С.С. (м. Київ)

Сулима В.С.

(м. Івано-Франківськ)

Угрин М.М. (м. Львів)

Черній В.І. (м. Київ)

Азізов М.Ж.

(м. Ташкент, Узбекистан)

Баймухамедов Ч.Т.

(м. Шимкент, Казахстан)

Батпенов Н. Дж.

(м. Астана, Казахстан)

Белецький О.В.

(м. Мінськ, Білорусь)

Гроппа Л.Г.

(м. Кишинів, Молдова)

Гольназарова С.В.

(м. Єкатеринбург, Росія)

Ердес Ш.Ф. (м. Москва, Росія)

Кіласонія Лалі

(м. Тбілісі, Грузія)

Кукушкін М.Л.

(м. Москва, Росія)

Лесняк О.М.

(м. Єкатеринбург, Росія)

Мартусевич Н.А.

(м. Мінськ, Білорусь)

Міронов С.П.

(м. Москва, Росія)

Насонов Є.Л.

(м. Москва, Росія)

Ревенко Н.Є.

(м. Кишинів, Молдова)

Родіонова С.С.

(м. Москва, Росія)

Руденко Е.В.

(м. Мінськ, Білорусь)

Снежицький В.О.

(м. Гродно, Білорусь)

Тогізбаєв Г.А.

(м. Алмати, Казахстан)

Цурко В.В. (м. Москва, Росія)

Янковська Л.В. (м. Гродно,

Білорусь)

Яхно М.М. (м. Москва, Росія)

Alekna Vidmantas

(Vilnius, Lithuania)

Badurski Janusz E.

(Bialystok, Poland)

Barbosa Ana Paula

(Lisbon, Portugal)

Binkley Neil

(Madison, Wisconsin, USA)

Czerwinski Edward

(Krakow, Poland)

Dimic Aleksandar

(Kingdom of Bahrain)

Hans Didier

(Lausanne, Switzerland)

Hodinka László

(Budapest, Hungary)

Holick Michael F.

(Boston, USA)

Konstantynowicz Jerzy

(Bialystok, Poland)

Lakatos Peter

(Budapest, Hungary)

Mascarenhas Mário Rui

(Lisbon, Portugal)

Pludowski Pawel

(Warsaw, Poland)

Відповідальний секретар

Дзерович Наталія Іванівна

e-mail: pain.mif-ua@ukr.net

Перекладач

Поворознюк Роксолана Владиславівна

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.

© Українська асоціація остеопорозу, 2021

© Українська асоціація менопаузи, андропаузи та захворювань кістково-м'язової системи, 2021

© Заславський О.Ю., 2021

БІЛЬ. СУГЛОБИ. ХРЕБЕТ. PAIN. JOINTS. SPINE

Bol', sustavy, pozvonočnik

Specialized reviewed practical scientific journal

Volume 11, № 2, 2021

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*



Founder and Head Editor 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

reclama@mif-ua.com

office@zaslavsky.kiev.ua

pavel89karpinskiy@gmail.com

v_iliyna@ukr.net

In Ukrainian, Russian and English

Registration certificate KB № 17141-5911P.

*Issued by the Ministry of Justice of Ukraine
21/10/2010.*

Folio 60x84/8. Printer's sheet 6,51

Order 2021-pjs-42. Circulation 10 000 copies.

Editorial office address:

Ukraine, 04107, Kyiv, P.O.B. 74

E-mail: medredactor@i.ua

(Subject: Pain. Joints. Spine Journal)

www.mif-ua.com, http://pjs.zaslavsky.com.ua

Publisher Zaslavsky O.Yu.

Correspondence address: P.O.B. 74, Kyiv, 04107

Publishing entity certificate

ДК № 2128 dated 13/05/2005

Print: Landpress Ltd.

Alchevskykh str., 2, Kharkiv, 61002

Editor-in-Chief

Vladyslav Povoroznyuk

Deputy Editor-in-Chief:

Resch Heinrich (Vienna, Austria)

Reginster Jean-Yves (Liege, Belgium)

Grygorieva Nataliia (Kyiv)

Editorial Board

Bezrukov V.V. (Kyiv)

Bortkevych O.P. (Kyiv)

Bublyk L.O. (Kyiv)

Buryanov O.A. (Kyiv)

Butenko G.V. (Kyiv)

Vayda V.M. (Uzhgorod)

Gayko G.V. (Kyiv)

Gerasimenko S.I. (Kyiv)

Golovach I.Yu. (Kyiv)

Diedukh N.V. (Kyiv)

Istomin A.H. (Kharkiv)

Karaban' I.M. (Kyiv)

Klimovitsky V.H. (Lyman)

Klimovitsky F.V. (Lyman)

Kovalenko V.M. (Kyiv)

Korzh M.O. (Kharkiv)

Kuznetsova S.M. (Kyiv)

Loskutov O.Ye. (Dnipro)

Mamchur V.Y. (Dnipro)

Martynyuk L.P. (Ternopil)

Netiazhenko V.Z. (Kyiv)

Pankiv V.I. (Kyiv)

Puzanova O.H. (Kyiv)

Radchenko V.O. (Kharkiv)

Romanenko I.V. (Rubizhne)

Syniachenko O.V. (Lyman)

Strafun S.S. (Kyiv)

Sulyma V.S.

(Ivano-Frankivsk)

Ugrin M.M. (Lviv)

Cherniy V.I. (Kyiv)

Azizov M.Zh.

(Tashkent, Uzbekistan)

Baimukhamedov C.T.

(Shymkent, Kazakhstan)

Batpenov N.Dz.

(Astana, Kazakhstan)

Beletski A.V.

(Minsk, Belarus)

Groppa L.G.

(Chişinău, Moldova)

Gyulnazarova S.V.

(Ekaterinburg, Russia)

Erdes Sh.F.

(Moscow, Russia)

Kilasonia L.

(Tbilisi, Georgia)

Kukushkin M.L.

(Moscow, Russia)

Lesnyak O.M.

(Ekaterinburg, Russia)

Martusevich N.A.

(Minsk, Belarus)

Mironov S.P.

(Moscow, Russia)

Nasonov Ye.L.

(Moscow, Russia)

Revenco N.E.

(Chişinău, Moldova)

Rodionova S.S.

(Moscow, Russia)

Rudenska E.V. (Minsk, Belarus)

Snezhitskiy V.A.

(Grodno, Belarus)

Togizbayev G.A.

(Almaty, Kazakhstan)

Tsurko V.V. (Moscow, Russia)

Yakhno N.N. (Moscow, Russia)

Yankovskaya L.V.

(Grodno, Belarus)

Alekna Vidmantas

(Vilnius, Lithuania)

Badurski Janusz E.

(Białystok, Poland)

Barbosa Ana Paula

(Lisbon, Portugal)

Binkley Neil

(Madison, Wisconsin, USA)

Czerwinski Edward

(Krakow, Poland)

Dimic Aleksandar

(Kingdom of Bahrain)

Hans Didier

(Lausanne, Switzerland)

Hodinka László

(Budapest, Hungary)

Holick Michael F.

(Boston, USA)

Konstantynowicz Jerzy

(Białystok, Poland)

Lakatos Peter

(Budapest, Hungary)

Mascarenhas Mário Rui

(Lisbon, Portugal)

Pludowski Pawel

(Warsaw, Poland)

Zdan V.M. (Poltava)

Executive Secretary

Dzerovych Nataliia

e-mail: pain.mif-ua@ukr.net

Interpreter

Povoroznyuk Roksolana

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.

© Ukrainian Association of Osteoporosis, 2021
© Ukrainian Association of Menopause, Andropause and Musculoskeletal Diseases, 2021
© Zaslavsky O.Yu., 2021

Фастум® гель

Кетопрофен 2,5 % гель



Лікування БОЛЮ в м'язах та суглобах¹

30, 50, 100 г гелю у тубі

1. Показання: посттравматичний біль у м'язах та суглобах, запалення сухожилів.

За повною інформацією щодо можливих побічних ефектів звертайтеся до інструкції для медичного застосування лікарського засобу Фастум® гель, затвердженої наказом МОЗ України № 824 від 09.04.2020. Р.П. № UA/10841/01/01.

Інформація про рецептурний лікарський засіб для спеціалістів охорони здоров'я, для медичних і фармацевтичних працівників.

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ФАСТУМ® ГЕЛЬ (FASTUM® GEL)

Склад. 1 г гелю містить кетопрофену 0,025 г. **Фармакотерапевтична група.** Нестероїдні протизапальні засоби для місцевого застосування. Код АТХ M02A A10. **Показання.** Посттравматичний біль у м'язах та суглобах, запалення сухожилів. **Протипоказання.** Наявність в анамнезі гіперчутливості до будь-якої із допоміжних речовин лікарського засобу, наявність в анамнезі реакції фоточутливості, відомі реакції гіперчутливості, вплив сонячних променів, навіть у вигляді розсіяного світла чи УФ-опромінення в солярії під час лікування і протягом двох тижнів після його припинення, III триместр вагітності та інші.

Особливості застосування. Під час лікування та протягом 2 тижнів після його завершення рекомендується носити одяг, який закриває ділянку нанесення, для уникнення фоточутливості. 

Спосіб застосування та дози. Гель слід наносити тонким шаром (3-5 см) на уражені ділянки від 1 до 3 разів на добу, а для кращого проникнення застосувати легкі масажні рухи. **Побічні ефекти.** Іноді: місцеві шкірні реакції, такі як еритема, екзема, свербіж і відчуття печіння; рідко: дерматологічні реакції (фотосенсибілізація, бульозні висипи і кропив'янка); дуже рідко: пептична виразка, шлунково-кишкова кровотеча, діарея, контактний дерматит, ниркова недостатність або погіршення стану у разі наявності такої та інші. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Виробник: А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. **Адреса.** Via Sete Santi 3, 50131 Флоренція (ФІ), Італія.

За повною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування лікарського засобу Фастум® гель № 824 від 09.04.2020.

Представництво "Берлін-Хемі/А. Менаріні Україна ГмбХ". Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, 7-й поверх.

Тел.: +38 (044) 494 33 85, факс +38 (044) 494 33 89.

UA_Fas_07-2020_V1_Press. Останній перегляд 22.04.2020.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Зміст

Contents

Пам'ять

Пішов з життя головний редактор журналу «Біль. Суглоби. Хребет» Владислав Володимирович Поворознюк (22.10.1954 — 12.06.2021).....	6
---	---

Оригінальні дослідження

<u>Поворознюк В.В.</u> , Johansson H., Григор'єва Н.В., Kanis J.A., Мусієнко А.С., Lorentzon M., Harvey N.C., McCloskey E.V., Liu E. Українська версія FRAX у менеджменті остеопорозу в чоловіків ...	9
--	---

Мусієнко А.С., Заверуха Н.В. Вікові зміни кісткової тканини в чоловіків.....	18
--	----

Шевчук С.В., Павлюк О.М. Якість життя у хворих на анкілозивний спондиліт чоловіків, зв'язок із перебігом захворювання та структурно-функціональним станом кісткової тканини	26
--	----

Огляди

Романенко В.І. Мікроглія й тучні клітини: нові мішені для лікування хронічного болю	37
---	----

Шаповалов В.С., Быстрицкая М.А., Дедух Н.В., Балык А.И. Изменения Modic в поясничном отделе позвоночника: гистология, факторы риска, клиническая картина и лечение	44
---	----

Вимоги до оформлення статей.....	55
----------------------------------	----

In Memoriam

Requiescat in pace Vladyslav Volodymyrovych Povoroznyuk, the Editor-in-Chief of "Pain. Joints. Spine" (22.10.1954 — 12.06.2021).....	6
--	---

Original Researches

<u>V.V. Povoroznyuk</u> , H. Johansson, N.V. Grygorieva, J.A. Kanis, A.S. Musiienko, M. Lorentzon, N.C. Harvey, E.V. McCloskey, E. Liu Ukrainian FRAX version in the male osteoporosis management.....	9
---	---

A.S. Musiienko, N.V. Zaverukha Age-related changes in bone tissue in men	18
--	----

S.V. Shevchuk, O.M. Pavliuk Life quality of men with ankylosing spondylitis: association with the disease course and the structural and functional state of bone tissue	26
--	----

Reviews

V.I. Romanenko Microglia and mast cells: new targets for the treatment of chronic pain	37
--	----

V.S. Shapovalov, M.A. Bystrytska, N.V. Dedukh, O.I. Balyk Modic changes in the lumbar spine: histology, risk factors, clinical presentation and treatment	44
--	----

Guidelines for submitting articles.....	55
---	----

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-1507.11.2.2021.237175>

**Пішов з життя головний редактор журналу
«Біль. Суглоби. Хребет»
Владислав Володимирович Поворознюк
(22.10.1954 — 12.06.2021)**



12 червня 2021 року пішов з життя професор Владислав Володимирович Поворознюк — президент Української асоціації остеопорозу та Української асоціації менопаузи, андропаузи та захворювань кістково-м'язової системи, керівник Українського підрозділу EVIDAS, директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату Дер-

жавної установи «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», головний редактор журналу «Біль. Суглоби. Хребет», заслужений діяч науки і техніки України.

Професор В.В. Поворознюк народився і виріс в селі Сидори Великополовецького (в даний час — Білоцерківського) району Київської області 22 жовтня 1954 року. Науковий шлях Владислав Володимирович почав в Інституті геронтології, в 1988 році захистив

кандидатську, а в 1999 році — докторську дисертацію «Остеопороз у населення України: фактори ризику, клініка, діагностика і лікування», яка стала проривом у вітчизняній науці.

У 1992 році В.В. Поворознюк очолив відділ клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» і керував ним до останніх днів.

Наукові дослідження професора В.В. Поворознюка охоплювали широке коло теоретичної і клінічної медицини. Під керівництвом В.В. Поворознюка вперше в Україні були розпочаті та проводяться до сьогодні епідеміологічні дослідження щодо остеопорозу та його ускладнень, дефіциту та недостатності вітаміну D, саркопенії. Створені референтні показники стану кістково-м'язової системи для населення України, розроблені інструменти оцінки ризику остеопорозу та переломів, запропоновані та впроваджені рекомендації щодо ведення пацієнтів із патологією опорно-рухового апарату на різних рівнях надання медичної допомоги.

З ініціатииви В.В. Поворознюка в 1996 році створено Українську асоціацію остеопорозу, президентом якої він став. Того ж року розпочав роботу Український науково-медичний центр проблем остеопорозу, що надає консультативно-діагностичну допомогу пацієнтам із різних регіонів України.

Професор В.В. Поворознюк є автором і співавтором понад 800 наукових робіт, 20 монографій, понад 50 авторських свідоцтв і методичних рекомендацій. Під його керівництвом захищені 30 кандидатських і 15 докторських дисертацій.

Професор В.В. Поворознюк був провідним вченим з питань остеопорозу в Україні і визнаним науковцем за її межами. Наукові досягнення В.В. Поворознюка були відзначені багатьма вітчизняними та іноземними нагородами, зокрема: медаллю Комітету національних товариств (Committee of National Societies (CNS)) Міжнародної асоціації остеопорозу (International Osteoporosis Foundation (IOF)) у 2014 році, нагородою наукового товариства Європейської асоціації з вивчення вітаміну D (European Vitamin D Association Scientific society (EVIDAS)) також у 2014 році, нагородою Міжнародної асоціації з клінічної денситометрії (International Society for Clinical Densitometry (ISCD)) імені Дж.П. Білезікіана (John P. Bilezikian ISCD Global Leadership Award) у 2016 році.

Професор В.В. Поворознюк прожив яскраве життя, завжди мав активну позицію, відрізнявся високим професіоналізмом, глибокою людяністю, справжньою інтелігентністю, життєлюбством і оптимізмом. Безумовно, це велика втрата для української та світової науки. Пам'ять про нього назавжди залишиться в серцях рідних, друзів, учнів, колег. ■

Видавничий дім «Заславський», редакційний колектив журналу «Біль. Суглоби. Хребет» висловлюють співчуття родині, друзям та колегам Владислава Володимировича. Біль втрати не вщухає. Ми тісно співпрацювали з Владиславом Володимировичем понад 10 років. Для нас було честю працювати з ним як з головним редактором, друкувати його наукові роботи, відвідувати та висвітлювати численні наукові медичні заходи, де Владислав Володимирович та його учні блискуче подавали результати своїх наукових робіт, які завжди отримували високу оцінку міжнародної медичної спільноти. Вічна Вам пам'ять, шановний Владиславе Володимировичу!

Шановні колеги!

ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України»,
Українська асоціація остеопорозу, Український підрозділ EVIDAS,
Львівський медичний університет імені Данила Галицького
анонсують проведення онлайн-заходу

21–22 жовтня 2021 року

науковий симпозіум (IV) з міжнародною участю
«Захворювання кістково-м'язової системи та вік»
пам'яті В.В. Поворознюка.

Для ортопедів-травматологів, ревматологів, невропатологів, сімейних лікарів, педіатрів та ерготерапевтів.

Пріоритетні програмні питання:

- Фізіологія кістково-м'язової системи у віковому аспекті.
- Біль у спині: особливості діагностики й тактика лікаря на різних рівнях надання медичної допомоги.
- Ревматичні захворювання: погляд у віковому аспекті.
- Остеопороз: фактори ризику та механізми розвитку первинного й вторинного остеопорозу в осіб різного віку.
- Сучасні підходи до діагностики остеопорозу та визначення ризику переломів.
- Лікування та профілактика первинного й вторинного остеопорозу в осіб різного віку.
- Остеопороз у дітей: особливості діагностики та терапії.
- Остеоартроз: сучасні методи діагностики та лікування.
- Подагра: сучасні підходи до діагностики та лікування.
- Діагностика та корекція дефіциту вітаміну D: коли, кому, скільки та як довго?
- Саркопенія: механізми розвитку, новітні підходи до діагностики та профілактики.
- Особливості тілобудови й захворювання кістково-м'язової системи: наскільки тісний зв'язок?
- Геріатрична ортопедія: особливості терапевтичних підходів.
- Можливості ерготерапії в лікуванні захворювань кістково-м'язової системи.

Серед доповідачів — провідні вчені з України та Європи. ■

Поворознюк В.В.¹, Johansson H.^{2,3}, Григор'єва Н.В.¹, Kanis J.A.^{3,4}, Мусієнко А.С.¹, Lorentzon M.^{3,5}, Harvey N.C.⁶, McCloskey E.V.^{4,7}, Liu E.³

¹ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ, Україна

²Sahlgrenska Osteoporosis Centre, Institute of Medicine, University of Gothenburg, Sweden

³Mary McKillop Institute for Health Research, Australian Catholic University, Melbourne, Australia

⁴Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield Medical School, Sheffield, UK

⁵Sahlgrenska Osteoporosis Centre, Department of Internal Medicine and Clinical Nutrition, Institute of Medicine and Clinical Nutrition, Sahlgrenska Academy, University of Gothenburg, Sweden

⁶MRC Lifecourse Epidemiology Unit, University of Southampton, Southampton, UK

⁷MRC and Versus Arthritis Centre for Integrated Research in Musculoskeletal Ageing, Mellanby Centre for Musculoskeletal Research, University of Sheffield, Sheffield, UK

Українська версія FRAX у менеджменті остеопорозу в чоловіків

Резюме. Актуальність. На сьогодні FRAX — загальновідомий і широко вживаний інструмент оцінки ризику основних остеопоротичних переломів. Українська версія алгоритму FRAX була презентована у 2016 році, а у 2019 році були опубліковані «межі втручання» щодо додаткового обстеження й лікування для жінок України, проте дані щодо можливостей її використання в чоловіків обмежені. Вищезазначене стало підґрунтям для проведення даного дослідження. **Мета дослідження** — оцінка можливостей використання раніше розроблених критеріїв української версії алгоритму FRAX в українських чоловіків. **Матеріали та методи.** Обстежено 653 амбулаторних чоловіків віком 40–88 років (середній вік ($M \pm SD$) — $60,5 \pm 11,8$ року). Показники аналізували як у загальній групі, так і в окремих вікових підгрупах, зокрема, залежно від наявності низько-енергетичних переломів, які входять у розрахунок FRAX, і порівнювали з відповідними показниками українських жінок. **Результати.** Найбільш частим (26,6 %) фактором ризику остеопоротичних переломів в українських чоловіків був низькотравматичний перелом в анамнезі (відповідний показник у жінок становив 51,3 %), і саме його наявність була підставою для ініціації антиостеопоротичного лікування. Лише 6,7 % чоловіків без переломів в анамнезі після розрахунку ризику основних остеопоротичних переломів за FRAX потребували обстеження за допомогою двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії (ДРА) для переоцінки ризику остеопоротичних переломів, і жоден не мав високих показників ризику переломів. 73 % обстежених чоловіків без переломів не мали жодного фактора ризику, включеного в алгоритм FRAX. **Висновки.** Дане дослідження продемонструвало більш високу потребу як в антиостеопоротичному лікуванні без виконання ДРА, так і в додатковому денситометричному обстеженні для додаткової оцінки ризику остеопоротичних переломів у жінок України порівняно з чоловіками, необхідність приділяти особливу увагу наявності малотравматичних переломів в анамнезі в оцінці ризику остеопорозу і його ускладнень у чоловіків і необхідність урахування інших факторів ризику остеопорозу, не включених у даний алгоритм FRAX.

Ключові слова: FRAX; ризик остеопоротичних переломів; остеопороз; чоловіки

Вступ

Остеопороз і його ускладнення (низькотравматичні переломи) залишаються важливою медико-соціальною проблемою у світі, призводять до зниження середньої тривалості життя, обмеження самообслуговування хворих і зниження якості їхнього життя [1–3]. Згідно із сучасними даними, у світі кожні 3 секунди трапляється низькотравматичний перелом, і загалом щорічно ви-

никає понад 9 млн переломів, пов'язаних з остеопорозом. Остеопороз частіше уражає жінок, і це пов'язано зі статевими особливостями будови й росту кісток, темпами втрати кісткової тканини в старшому віці. Так, остеопоротичний перелом трапляється приблизно в кожній третій жінки віком старше 50 років і в кожного п'ятого чоловіка протягом їх подальшого життя [1], проте рівень смертності в чоловіків протягом першого

© «Біль. Суглоби. Хребет» / «Pain. Joints. Spine» («Bol', sustavy, pozvonočnik»), 2021

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Григор'єва Наталія Вікторівна, доктор медичних наук, професор, провідний науковий співробітник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату, ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», вул. Вишгородська, 67, м. Київ, 04114, Україна; e-mail: crystal_ng@ukr.net; контактний тел.: +38 (067) 445 76 08.

For correspondence: Nataliia Grygorieva, MD, PhD, Professor, Leading Research Fellow at the Department of clinical physiology and pathology of locomotor apparatus, State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Vyshgorodska st., 67, Kyiv, 04114, Ukraine; e-mail: crystal_ng@ukr.net; phone: +38 (067) 445 76 08.

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

року після перелому стегнової кістки вірогідно вищий (на 51 %) порівняно з відповідним показником у жінок і становить 37,5 % [2]. У нещодавно проведеному дослідженні в Європі [3] було продемонстровано, що лише 63 % чоловіків, які потребують антиостеопоротичного лікування, отримують його, хоча з 2010 року відмічено збільшення цих показників приблизно на 17 %, тому питання своєчасної діагностики й лікування остеопоротичних переломів є особливо актуальними.

Проблема остеопорозу в чоловічого населення України є особливою з огляду на те, що, за даними Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу, 28,4 % чоловіків віком 50 років і старше мають низькі показники мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) за даними двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії (ДРА), а 6,7 % — остеопороз. Проведені нами розрахунки, зважаючи на дані Державної служби статистики України на 01.01.2020 [4], свідчать про те, що в Україні понад 123 тис. чоловіків віком 50 років і старше мають остеопороз і майже 560 тис. — остеопенію.

На сьогодні, згідно з рекомендаціями міжнародних товариств [5–9], показник МЩКТ є ключовим критерієм у діагностиці остеопорозу, який використовується для підтвердження діагнозу. Його зниження на 2,5 SD у постменопаузальних жінок і чоловіків віком 50 років і старше є підставою для підтвердження діагнозу остеопорозу. Проте проведені останніми роками дослідження демонструють, що цей показник є важливим, проте не єдиним критерієм в оцінці ризику переломів, останній може бути пов'язаний із численними так званими клінічними факторами ризику, до яких відносять вік, стать, низку супутніх захворювань і прийом певних лікарських засобів. Найбільш поширеним у світі й валідизованим опитувальником щодо ризику остеопоротичних переломів є FRAX (Fracture Risk Assessment Tool), який автоматично обчислює 10-річну ймовірність основних остеопоротичних переломів (переломи стегнової і плечової кісток, кісток передпліччя й клінічно значущі переломи тіл хребців) й окремо переломів стегнової кістки в чоловіків і жінок віком 40 років і старше з огляду на 11 клінічних факторів ризику з урахуванням МЩКТ шийки стегнової кістки і без нього [10]. На сьогодні алгоритм FRAX включений у численні національні й міжнародні керівництва щодо лікування остеопорозу і його ускладнень [11] і значно розширює можливості для своєчасного й ефективного лікування остеопорозу і його ускладнень.

FRAX використовується в практиці з 2008 року й на сьогодні доступний онлайн (<https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=uk>) 35 мовами для 65 країн із 71 моделлю [10]. Останній систематичний аналіз [11] між діагностичних і лікувальних втручань щодо остеопорозу і його ускладнень для різних популяцій виявив різні підходи залежно від країни, моделі надання медичної допомоги й повернення коштів за лікування. Українська версія опитувальника FRAX була презентована у 2016 році [12], а в 2019 році були оприлюднені «межі

втручання» щодо додаткового обстеження й лікування жінок [13], проте даних щодо їх використання в чоловіків немає. Вищезазначене стало підґрунтям для проведення даного дослідження.

Мета дослідження — оцінка можливостей використання раніше розроблених критеріїв втручання для української версії алгоритму FRAX в українських чоловіків.

Матеріали та методи

Для досягнення поставленої мети нами в одномоментному дослідженні на базі ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» обстежено 653 амбулаторних чоловіків віком 40–88 років (середній вік ($M \pm SD$) $60,5 \pm 11,8$ року). Показники аналізували як у загальній групі, так і в окремих вікових підгрупах, зокрема, залежно від наявності низькоенергетичних переломів, які входять у розрахунок FRAX.

Дослідження було затверджене комітетом з питань етики ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» (протокол № 5 від 17.05.2017) і проводилось із вересня 2017 року по грудень 2020 року. Усі чоловіки дали добровільну інформовану письмову згоду на участь у дослідженні.

Оцінку 10-річної ймовірності основних остеопоротичних переломів (MOF) і переломів стегнової кістки (HF) проводили онлайн на сайті розробника (<https://www.sheffield.ac.uk/FRAX>) згідно з його рекомендаціями з використанням української версії опитувальника (version 4.1). Розрахунок проводили з використанням показника МЩКТ шийки стегнової кістки і без нього.

Вимірювання показників МЩКТ проводили за допомогою ДРА на двох приладах (PRODIGY, GENC Lunar, Madison, WI, США, та DISCOVERY Wi, Hologic, Inc., США), показники T і Z автоматично розраховувались програмним забезпеченням денситометрів. Зріст і масу тіла вимірювали за допомогою рутинних методів.

Статистичний аналіз проводили з використанням програми Statistica 10.0. Перевіряли отримані результати згідно із законом нормального розподілу за допомогою критерію Shapiro-Wilk. Залежно від характеру розподілу отриманих даних результати подавали у вигляді середнього (M) і його стандартного відхилення (SD) чи медіани (Me) і нижнього й верхнього квантилів (25Q–75Q). Кількісні дані подані у вигляді показника n, також проводили оцінку частоти ознаки у вибірці (%).

Для розробки критеріїв втручання застосовували методологію National Osteoporosis Guideline Group (NOGG), яка використовувалась у Великій Британії [14], а в подальшому і в інших країнах [11, 20, 21].

Методологія розробки критеріїв алгоритму FRAX і критеріїв втручання для її української версії

Критерієм, прийнятим у більшості національних і міжнародних керівництв [6–9, 11] щодо лікування остеопорозу як у постменопаузальних жінок, так і в чоловіків віком 50 років і старше, є наявність низько-

травматичного перелому в анамнезі. За оцінкою ВООЗ, низькотравматичним переломом (Fragility fracture) є перелом, що виникає при дії сили, еквівалентної падінню з висоти власного зросту чи нижче. Найбільш частою локалізацією даного виду переломів, пов'язаного з низькою МЩКТ, є переломи стегнової і плечової кісток, кісток передпліччя й клінічно значущі переломи тіл хребців, які відносять до MOF. Оскільки попередній низькотравматичний перелом вважали критерієм для ініціації антиостеопоротичного лікування, критерієм втручання для чоловіків без перелому в анамнезі був показник вік-залежного 10-річного ризику MOF, обчислений за допомогою української моделі FRAX, еквівалентний показнику чоловіків з попереднім низькотравматичним переломом. Розрахунок проводили для усіх вікових груп при індексі маси тіла 25 кг/м².

Критерії для ініціації діагностичних процедур чи антиостеопоротичного лікування відповідали тим, які використовують у різних національних і міжнародних керівництвах для жінок [11, 14] і які розроблені для України [13] (табл. 1):

1) 10-річна ймовірність MOF, нижче від якої не слід розглядати ні лікування, ні обстеження пацієнта на ДРА («нижня межа ймовірності»);

2) 10-річна ймовірність MOF, вище від якої може бути рекомендоване лікування незалежно від показників МЩКТ («верхня межа ймовірності»).

Нижня межа ймовірності встановлювалась відповідно до вік-залежного 10-річного ризику MOF, еквівалентного такому в осіб без клінічних факторів ризику, для виключення необхідності проводити вимірювання МЩКТ у чоловіків без клінічних факторів ризику. Верхня межа ймовірності визначалась так, як і в рекомендаціях NOGG [14], і була в 1,2 раза вищою, ніж «критерій втручання».

Чоловіків з низькотравматичним переломом в анамнезі розцінювали як кандидатів на антиостеопоротичне лікування без необхідності додаткової оцінки показників МЩКТ. Для осіб без низькотравматичного

перелому в анамнезі рекомендації базували на оцінці 10-річної ймовірності MOF, що відповідала показникам у певній віковій підгрупі.

При визначенні показників 10-річної ймовірності MOF, нижчих за нижню межу ймовірності, додаткове обстеження чи антиостеопоротичне лікування не рекомендували. При перевищенні показників 10-річної ймовірності MOF вище від верхньої межі ймовірності чоловікам рекомендували розпочинати антиостеопоротичне лікування без додаткового проведення ДРА. Особи з 10-річною ймовірністю MOF у межах між верхньою і нижньою межами ймовірності вважались тими, кого слід скерувати на ДРА для вимірювання показників МЩКТ і в кого в подальшому необхідно переоцінювати ризик переломів. За наявності даних ДРА проводилась переоцінка 10-річної ймовірності MOF з включенням показників МЩКТ шийки стегнової кістки. Особи вважались придатними до лікування, коли 10-річна ймовірність MOF була вищою за «межу втручання». Показники FRAX, отримані в чоловіків, порівнювали з даними жінок (3179 жінок, вік 40–90 років) [13].

Результати

Серед обстежених чоловіків 48,5 % мали переломи в анамнезі, 54,9 % з яких були низькотравматичними, а основні остеопоротичні переломи становили 49,5 % у структурі усіх зареєстрованих переломів. У загальній групі обстежених вони становили 26,6 % (табл. 2). Віковий розподіл обстеженої вибірки продемонстрував, що особи віком 40–49 років становили 21,9 % від усіх обстежених (n = 143), 50–59 років — 25,0 % (n = 163), 60–69 років — 27,6 % (n = 180), 70–79 років — 19,8 % (n = 129) і 80–89 — 5,8 % (n = 38). Клінічна характеристика обстежених чоловіків подана в табл. 2.

Аналіз показників FRAX-MOF без урахування показників ДРА у загальній вибірці продемонстрував непараметричний розподіл параметра зі значним зміщенням у бік низьких показників. 10-річний ризик

Таблиця 1. 10-річна ймовірність основних остеопоротичних переломів і критерії втручання й додаткової оцінки згідно з українською версією алгоритму FRAX, %

Вік, роки	Межа втручання, %	Нижня межа ймовірності, %	Верхня межа ймовірності, %
40	5,5	2,4	6,6
45	6,1	2,7	7,3
50	6,7	3,1	8,1
55	7,5	3,5	9,1
60	8,3	4,0	10
65	8,8	4,4	11
70	9,6	5,0	12
75	11	6,0	13
80	11	6,7	13
85	11	6,9	13
90	10	6,0	12

MOF і HF у загальній групі чоловіків без урахування показника МЩКТ становив 2,3 і 0,5 % і був вищим при включенні показника МЩКТ у розрахунок FRAX як в осіб без переломів, так і в чоловіків із низькотравматичними переломами в анамнезі (табл. 3).

У всіх вікових групах, крім осіб віком 80–89 років, показники FRAX-MOF з урахуванням показника МЩКТ були вищими порівняно з відповідним показником, розрахованим без його урахування (рис. 1), як в осіб з переломами в анамнезі, так і без них.

Серед обстежених чоловіків у 174 осіб (26,6 %) встановлено остеопоротичний перелом в анамнезі, і це було підставою для призначення їм антиостеопоротичної терапії без додаткового обстеження. Серед решти 479 чоловіків без перелому в анамнезі 447 (68,5 % від усієї когорти, 93,3 % осіб без переломів в анамнезі) мали низький ризик MOF і не потребували ні лікування, ні подальшого дообстеження. Помірний ризик переломів виявлено у 32 осіб (6,7 % серед осіб без переломів, 4,9 % усієї когорти), у яких FRAX був перерахований із включенням МЩКТ шийки стегнової кістки. Після проведеного обрахунку 23 з них були віднесені до категорії низького ризику (3,5 %), а решта 9 — до групи високого ризику (1,4 % усієї когорти).

Аналіз показників залежно від потреби в дообстеженні за допомогою ДРА чи лікуванні залежно від віку

встановив, що в усіх вікових групах переважна більшість чоловіків не потребувала додаткового визначення показника МЩКТ для прийняття рішення щодо подальшої тактики ведення. Кількість осіб, які потребували дообстеження, з віком зменшувалась і становила 21,2 % у віці 40–44 роки і 2,9 і 4,2 % у віці 75–79 і 80–84 роки відповідно (табл. 4).

Порівняння чоловічої і жіночої популяції за ризиком MOF згідно з критеріями втручання продемонструвало, що загалом серед обстежених чоловіків лише 28 % потребували антиостеопоротичного лікування, тоді як відповідна частка в жінок становила 57 % (при цьому 26,6 % чоловіків і 51,3 % жінок мали остеопоротичний перелом в анамнезі).

При оцінці FRAX-MOF без урахування показників ДРА лише незначна частка жінок (0,7 % усієї обстеженої когорти) мала високий ризик переломів і потребувала антиостеопоротичного лікування, тоді як серед чоловіків жоден не мав високих показників FRAX-MOF.

Третина (29,7 %) жінок і переважна більшість чоловіків (68,5 %) не потребували подальшого обстеження у зв'язку з низькими показниками ризику переломів.

18,3 % жінок і лише 4,9 % чоловіків потребували обстеження за допомогою ДРА для переоцінки ризику остеопоротичних переломів. Після проведеної пере-

Таблиця 2. Характеристика обстежених чоловіків

Показники	М ± SD (Min-Max) або n (%)
Вік, роки	60,5 ± 11,8 (40,0–88,0)
Зріст, см	175,2 ± 7,5 (135,0–198,0)
Маса тіла, кг	83,9 ± 15,2 (39,0–125,0)
Індекс маси тіла, кг/м ²	27,3 ± 4,5 (15,0–51,9)
Переломи в анамнезі будь-коли, n (%)	317 (48,5)
Низькотравматичні переломи в анамнезі, n (%)	174 (26,6)
Переломи стегнової кістки в батьків, n (%)	42 (6,4)
Куріння, n (%)	106 (16,2)
Прийом алкоголю (3 і більше одиниці на добу), n (%)	8 (1,2)
Вторинний остеопороз, n (%)	24 (3,7)
Ревматоїдний артрит, n (%)	20 (3,1)
Прийом глюкокортикоїдів, n (%)	32 (4,9)
МЩКТ шийки стегнової кістки	0,80 ± 0,17 (0,34–1,42)

Примітка: МЩКТ — мінеральна щільність кісткової тканини.

Таблиця 3. 10-річна ймовірність основних остеопоротичних переломів і переломів стегнової кістки в чоловіків залежно від наявності переломів

Показники	Групи	Уся група	Особі без переломів	Чоловіки з переломами
FRAX-MOF без МЩКТ (%)		2,3 [2,0–4,1]	2,1 [1,9–2,5]	4,7 [4,3–5,0]
FRAX-HF без МЩКТ (%)		0,5 [0,2–1,1]	0,3 [0,2–0,6]	1,3 [0,8–2,0]
FRAX-MOF з МЩКТ (%)		2,7 [2,0–4,4]	2,3 [1,9–3,1]	5,4 [4,0–7,9]
FRAX-HF з МЩКТ (%)		0,6 [0,2–1,3]	0,4 [0,1–0,8]	1,6 [0,8–2,9]

Примітки: результати подані у вигляді Ме [Q25-Q75]; FRAX-MOF — розрахунок FRAX для основних остеопоротичних переломів; FRAX-HF — розрахунок FRAX для переломів стегнової кістки.

оцінки ризику переломів з урахуванням показників МЩКТ 12,9 % жінок мали низький ризик переломів і не потребували ні лікування, ні дообстеження, а 5,4 % жінок потребували антиостеопоротичного лікування. Відповідні показники в чоловіків були значно нижчими й становили 3,5 і 1,4 %.

Отже, проведений аналіз засвідчив, що жінки порівняно з чоловіками мають більшу потребу як у проведенні антиостеопоротичного лікування без виконання ДРА, так і в додатковому денситометричному обстеженні для додаткової оцінки ризику остеопоротичних переломів.

Переоцінка показників ризику із застосуванням критерію втручання в 431 чоловіка, у якого показники 10-річного ризику MOF були від нижньої до верхньої межі ймовірності (потребували дообстеження на ДРА), після вимірювання показників МЩКТ продемонструвала, що 85,4 % ($n = 368$) не потребували антиостеопоротичного лікування, тоді як 63 особи (14,6 % від осіб даної категорії) потребували проведення терапії остео-

порозу. Оцінка вікових особливостей потреби в антиостеопоротичному лікуванні після визначення показників МЩКТ виявила, що в осіб віком 45–49 років цей показник становив 6,7 %, тоді як в осіб 70–74 років він становив 22,4 %. Крім того, нами отримано зменшення цього показника в осіб віком 80 років і старше (23,8 % у віковій групі 80–84 роки і жодного чоловіка у віковій групі 85–89 років).

Обговорення

Остеопороз і його ускладнення є важливою медико-соціальною проблемою як в Україні, так і у світі [1–3]. Як свідчать дослідження, проведені нещодавно в 5 країнах Європейського Союзу та Швеції, кількість переломів збільшиться з 2,7 млн у 2017 р. до 3,3 млн у 2030 р. (на 23 %), а щорічні витрати, пов'язані з переломами (37,5 млрд євро в 2017 році), зростуть на 27 % [3].

На сьогодні для підтвердження діагнозу остеопорозу й оцінки ризику низькотравматичних переломів найчастіше використовують два інструменти — ДРА

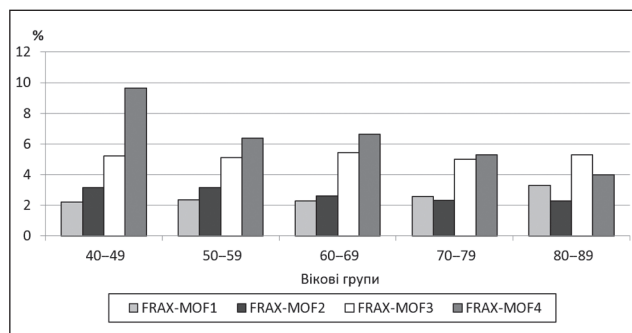


Рисунок 1. 10-річна ймовірність основних остеопоротичних переломів (FRAX-MOF)

залежно від наявності переломів і методу розрахунку

Примітки: FRAX-MOF1 — розрахунок без урахування МЩКТ для осіб без переломів; FRAX-MOF2 — розрахунок з урахуванням МЩКТ для осіб без переломів; FRAX-MOF3 — розрахунок без урахування МЩКТ для осіб з переломами; FRAX-MOF4 — розрахунок з урахуванням МЩКТ для осіб з переломами.

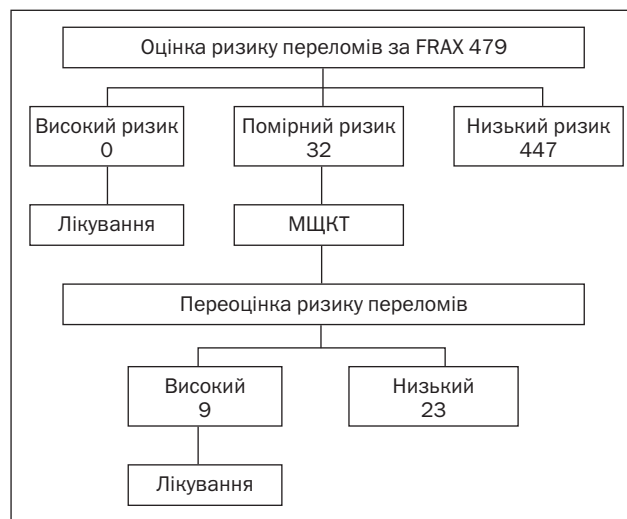


Рисунок 2. Стратегія ведення чоловіків залежно від ризику основних остеопоротичних переломів

Таблиця 4. Розподіл показника 10-річної ймовірності основних остеопоротичних переломів (FRAX-MOF) залежно від віку й тактики ведення обстежених, %

Вікові підгрупи	Тактика ведення	I	II
40–44		78,8	21,2
45–49		86,5	13,5
50–54		85,7	14,3
55–59		90,9	9,1
60–64		93,9	6,1
65–59		96,7	3,3
70–74		100,0	0,0
75–79		97,1	2,9
80–84		95,8	4,2
85–89		100,0	0,0

Примітки: I — не потребують ні обстеження, ні лікування (показники FRAX-MOF нижче від нижньої межі ймовірності); II — потребують дообстеження на ДРА і переоцінки ризику переломів.

Таблиця 5. Розподіл чоловіків і жінок (з показниками 10-річної ймовірності MOF), які потребують діагностичних/лікувальних втручань

Показники	Групи		FRAX-MOF		FRAX-HF	
	Чоловіки	Жінки	Чоловіки	Жінки	Чоловіки	Жінки
Уся група	653 (100)	3719 (100)	3,1	8,8	1,3	3,3
Особи з переломом в анамнезі	174 (26,6)	1906 (51,3)	6,5	11,6	2,6	4,7
Особи з низьким ризиком переломів	470 (72,0)	1585 (42,6)	2,6	4,7	0,6	1,2
Особи, яким рекомендовано лікування	183 (28,0)	2134 (57,4)	6,8	11,8	2,9	4,9
Особи без переломів, які потребують лікування (за FRAX)	9 (1,4)	228 (6,1)	11,6	13,1	7,5	6,5
Особи, які потребують проведення ДРА	32 (4,9)	681 (18,3)	6,4	6,9	2,7	2,5

Примітки: FRAX-MOF — 10-річна ймовірність основних остеопоротичних переломів; FRAX-HF — 10-річна ймовірність переломів стегнової кістки; ДРА — двоенергетична рентгенівська абсорбціометрія.

і FRAX. У постменопаузальних жінок і чоловіків віком 50 років і старше для підтвердження захворювання використовується той самий критерій МЩКТ ($T \leq -2,5$ SD) [5–7], а показанням до його вимірювання в чоловіків є вік 70 років і старше та наявність факторів, що сприяють втраті кісткової тканини (низький індекс маси тіла, переломи в анамнезі, прийом ліків з негативним впливом на кісткову тканину або наявність супутніх захворювань з негативним впливом на стан кісткової тканини) у чоловіків віком 50–69 років. На відміну від показників ДРА, які використовують для підтвердження діагнозу остеопорозу ($T \leq -2,5$ SD) і є сталими для чоловіків віком 50 років і старше, ризик MOF у чоловіків збільшується з віком, хоч і менш виражено, ніж у жінок.

Аналіз інформативності FRAX в оцінці ризику MOF у чоловіків доводить [15–17] його добру прогностичну значущість, хоча ця інформативність може залежати, зокрема, від меж втручання, які використовуються [17–19]. На сьогодні існує три моделі критеріїв втручання, одна з яких використовує сталі показники для осіб різного віку й статі, друга — вік-залежний підхід, а третя модель є гібридною (з використанням комбінації вищезазначених моделей з різною послідовністю). Перший підхід характерний для країн Америки, тоді як у Європі використовують усі три моделі. На сьогодні продовжують вивчати інформативність як окремих інструментів ризику остеопоротичних переломів, так і їх комбінації, хоча існуючі дані свідчать про їх різні дискримінаційні властивості як в окремих вікових групах, окремих популяціях, так і при певній супутній патології [16].

У 10-річному проспективному мультицентровому дослідженні, проведеному A. Marques і співавт. [17], оцінено інформативність FRAX з показниками МЩКТ і без них у прогнозуванні ризику MOF у 2626 осіб віком 40 років (мінімальний термін спостереження 8,5 року). Прогностична значущість FRAX без урахування показників МЩКТ, оцінена за допомогою ROC-аналізу, перевищувала відповідний показник лише для МЩКТ (як для MOF ($AUC = 0,76$; 95% довірчий інтервал (ДІ): 0,72–0,79), так і для HF ($AUC = 0,78$; 95 % ДІ: 0,69–0,86)), а вірогідного по-

кращання інформативності FRAX при комбінації з показниками ДРА авторами не отримано (для MOF — $AUC = 0,78$; 95 % ДІ: 0,74–0,82; $p = 0,25$, для HF — $AUC = 0,79$; 95% ДІ: 0,69–0,89; $p = 0,72$). Площі під кривими AUC були більшими в чоловіків порівняно з відповідними в жінок, і якщо в останніх FRAX як з урахуванням показників МЩКТ, так і без нього недооцінював кількість MOF і завищував кількість HF, то в чоловіків кількість переломів була в межах 95% ДІ від їх прогнозованої кількості (як з урахуванням МЩКТ, так і без нього).

Інше мультицентрове проспективне когортне дослідження [18], яке оцінювало інформативність різних підходів визначення ризику переломів у чоловіків (анкета самооцінки остеопорозу (OST, Osteoporosis Self-Assessment Tool) і FRAX без урахування показників МЩКТ) до призначення ДРА з метою скринінгу захворювання, залучило до участі 4043 осіб віком 70 років і старше. Для ініціації лікування автори керувались рекомендаціями Національного фонду остеопорозу (NOF, National Osteoporosis Foundation, 2014), як межові значення для початку терапії на основі FRAX були прийняті сталі значення (9,3 %) за рекомендаціями USPSTF (US Preventive Services Task Force, 2011). Серед обстежених 5,3 % осіб мали показник $T \leq -2,5$ SD на рівні стегнової кістки або її шийки чи поперекового відділу хребта, а 29,2 % потребували антиостеопоротичного лікування згідно з рекомендаціями NOF. Порівняльний ROC-аналіз різних опитувальників виявив, що OST мав кращі дискримінаційні властивості ($AUC = 0,68$) порівняно з FRAX ($AUC = 0,62$; $p = 0,004$) для встановлення остеопорозу, підтвердженого даними ДРА. Показники чутливості й специфічності в підтвердженні діагнозу остеопорозу для OST при використанні критерію «< 2» становили 0,83 і 0,36 відповідно, для FRAX MOF — 0,59 і 0,59 при використанні критерію «9,3 %», рекомендованого USPSTF. Проте відповідність показників FRAX і ДРА не завжди може забезпечити збільшення інформативності щодо скринінгу остеопорозу [16], а використання сталих показників як критеріїв втручання засвідчило їх меншу інформативність, тому такий підхід не рекомендований у європей-

ських і численних національних рекомендаціях [6, 11, 13, 20, 21].

Оцінка факторів ризику MOF у українських чоловіків продемонструвала, що остеопоротичний перелом в анамнезі був найбільш частим фактором ризику (26,6 %), інші фактори ризику зустрічались набагато рідше (переломи стегнової кістки в батьків — 6,4 %; куріння — 16,2 %; надмірний прийом алкоголю — 1,2 %; вторинний остеопороз — 3,7 %; ревматоїдний артрит — 3,1 %; прийом глюкокортикоїдів — 4,9 %).

Порівняння чоловічої і жіночої популяції України за ризиком основних остеопоротичних переломів згідно з критеріями втручання продемонструвало, що загалом серед обстежених менше від третини (26,6 %) чоловіків і половина (51,3 %) жінок мали остеопоротичний перелом в анамнезі й потребували антиостеопоротичного лікування без додаткового обстеження. Оцінка показників FRAX-MOF у решти осіб (без переломів в анамнезі) виявляла, що лише незначна частка жінок (1,5 % серед осіб без переломів, 0,7 % усієї обстеженої когорти) мала високий ризик переломів і потребувала антиостеопоротичного лікування, тоді як серед чоловіків жоден не мав високих показників FRAX-MOF.

Більше ніж половина (60,9 %) жінок і більшість (93,3 %) чоловіків без переломів в анамнезі не потребували подальшого обстеження у зв'язку з низькими показниками ризику переломів. Більше ніж третина (37,6 %) жінок і лише 6,7 % чоловіків без переломів потребували обстеження за допомогою ДРА для переоцінки ризику остеопоротичних переломів.

Проведений аналіз засвідчив, що серед чоловіків без переломів лише в менше ніж третини (27 %) виявляються фактори ризику остеопорозу, включені в алгоритм FRAX, що визначає низький рівень їх ризику. Вищезазначене свідчить, що скерування на оцінку ризику переломів слід рекомендувати насамперед чоловікам із принаймні одним клінічним фактором ризику. Альтернативою є переоцінка меж втручання для чоловіків української популяції, що можлива лише після вивчення економічної обґрунтованості даного підходу.

Наше дослідження підтвердило більш високу потребу як в антиостеопоротичному лікуванні без виконання ДРА, так і в додатковому денситометричному обстеженні для додаткової оцінки ризику остеопоротичних переломів, у жінок порівняно з чоловіками української популяції, що узгоджується з даними інших дослідників, і необхідність приділяти особливу увагу оцінці ризику остеопорозу і його ускладнень у чоловіків з малотравматичними переломами в анамнезі. Розробка національних настанов щодо діагностики й лікування остеопорозу в чоловіків разом із валідацією FRAX, заснованою на економічній ефективності, допомогла б забезпечити ефективні заходи щодо профілактики й лікування остеопорозу в Україні.

Обмеженнями даного дослідження є його проведення в одному дослідницькому центрі України, що може бути не повною мірою репрезентативним для всіх українських чоловіків. Крім того, деякі важливі

фактори ризику переломів, що часто зустрічаються в чоловіків, не враховані в алгоритмі FRAX (хронічні обструктивні захворювання легень, захворювання печінки, андроген-депривація, серонегативні спондилоартрити, попереднє паління, високий ризик падінь тощо), хоча вони можуть мати істотний вплив на темпи втрати кісткової тканини й ризик переломів. Їх обов'язкове урахування дозволить підвищити інформативність оцінки ризику остеопоротичних переломів і повинно бути рекомендованим у клінічній практиці.

Висновки

Оцінка факторів ризику основних остеопоротичних переломів в українських чоловіків продемонструвала, що низькотравматичний перелом в анамнезі був найбільш частим (26,6 %) фактором ризику остеопорозу (відповідний показник у жінок становив 51,3 %), і саме його наявність була підставою для ініціації антиостеопоротичного лікування. Лише 6,7 % чоловіків без переломів в анамнезі після розрахунку ризику MOF за FRAX потребували обстеження за допомогою ДРА для переоцінки ризику остеопоротичних переломів, і жоден не мав високих показників ризику MOF. 73 % чоловіків без переломів не мали жодного фактору ризику, включеного в алгоритм FRAX, що свідчить про те, що оцінку ризику переломів слід рекомендувати насамперед чоловікам із принаймні одним клінічним фактором ризику й враховувати інші фактори ризику остеопорозу, не включені в даний алгоритм.

Дане дослідження продемонструвало більш високу потребу як в антиостеопоротичному лікуванні без виконання ДРА, так і в додатковому денситометричному обстеженні для додаткової оцінки ризику остеопоротичних переломів у жінок України порівняно з чоловіками й необхідність приділяти особливу увагу оцінці ризику остеопорозу і його ускладнень у чоловіків з малотравматичними переломами в анамнезі.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і будь-якої фінансової зацікавленості під час написання статті.

Список літератури

1. Johnell O., Kanis J.A. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2006. 17. 1726-1733. doi: 10.1007/s00198-006-0172-4.
2. Bentler S.E., Liu L., Obrizan M. et al. The Aftermath of Hip Fracture: Discharge Placement. Functional Status Change. and Mortality. *American Journal of Epidemiology.* 2009 170(10). 1290-1299. doi: 10.1093/aje/kwp266.
3. Borgström F., Karlsson L., Orsäter G. et al. for the International Osteoporosis Foundation Fragility fractures in Europe: burden, management and opportunities. *Archives of Osteoporosis.* 2020. 15(1). 59 doi: 10.1007/s11657-020-0706-y.

4. Державна служба статистики України. Портал «Населення України». Тематичний розділ «Розподіл постійного населення за статтю, окремими віковими групами та типом місцевості». http://database.ukrcensus.gov.ua/MULT/Dialog/statfile_c.asp.
5. ISCD Official Positions — Adult. 2019. <https://www.iscd.org/official-positions/2019-iscd-official-positions-adult>.
6. Kanis J.A., Bianchi G., Bilezikian J.P. et al. Towards a diagnostic and therapeutic consensus in male osteoporosis. *Osteoporosis International*. 2011. 22(11). 2789-2798. doi: 10.1007/s00198-011-1632-z.
7. Watts N.B., Adler R.A., Bilezikian J.P. et al. Osteoporosis in Men: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012. 97(6). 1802-1822. doi: 10.1210/jc.2011-3045.
8. Cosman F., deBeur S.J., LeBoff M.S. et al. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2014. 25(10). 2359-2381. doi: 10.1007/s00198-014-2794-2.
9. Almohaya M., Alobedollah A., Kendler D.L. Management of Male Osteoporosis: an Update. *Current Treatment Options in Rheumatology*. 2018. 4. 355-366. doi: 10.1007/s40674-018-0107-1.
10. Kanis J.A., Johansson H., Harvey N.C. et al. A brief history of FRAX. *Archives of Osteoporosis*. 2018. 13(1). 118. doi: 10.1007/s11657-018-0510-0.
11. Kanis J.A., Harvey N.C., Cooper C. et al. A systematic review of intervention thresholds based on FRAX: A report prepared for the National Osteoporosis Guideline Group and the International Osteoporosis Foundation. *Arch. Osteoporos*. 2016. 11(1). 25. doi: 10.1007/s11657-016-0278-z.
12. Povoroznyuk V.V., Grygorieva N.V., Kanis J.A. et al. Epidemiology of hip fracture and the development of FRAX in Ukraine. *Archives of osteoporosis*. 2017. 12(1). 53. doi: 10.1007/s11657-017-0343-2.
13. Povoroznyuk V., Grygorieva N., Johansson H. et al. FRAX-Based Intervention Thresholds for Osteoporosis Treatment in Ukraine. *Journal of Osteoporosis*. 2021. Article ID 2043479. <https://doi.org/10.1155/2021/2043479>.
14. Compston J., Cooper A., Cooper C. et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch. Osteoporos*. 2017. 12(1). 43. doi: 10.1007/s11657-017-0324-5.
15. Harvey N.C., McCloskey E., Kanis J.A. Use of FRAX[®] in men. *Joint Bone Spine*. 2016. 83(5). 477-478. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.03.007.
16. Adler R.A., Hastings F.W., Petkov V.I. Treatment thresholds for osteoporosis in men on androgen deprivation therapy: T-score versus FRAX[™]. *Osteoporosis International*. 2009. 21(4). 647-653. doi: 10.1007/s00198-009-0984-0.
17. Marques A., Lucas R., Simões E. et al. Do we need bone mineral density to estimate osteoporotic fracture risk? A 10-year prospective multicentre validation study. *RMD Open*. 2017. 3(2). e000509. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000509.
18. Diem S.J., Peters K.W., Gourlay M.L. et al. Screening for Osteoporosis in Older Men: Operating Characteristics of Proposed Strategies for Selecting Men for BMD Testing. *Journal of General Internal Medicine*. 2017. 32(11). 1235-1241. doi: 10.1007/s11606-017-4153-4.
19. Jain S., Bilori B., Gupta A. et al. Are Men at High Risk for Osteoporosis Underscreened? A Quality Improvement Project. *The Permanente Journal*. 2016. 20(1). 60-64. doi: 10.7812/tpp/14-190.
20. Tuzun S., Eskiurt N., Akarirmak U. et al. The impact of a FRAX-based intervention threshold in Turkey: the FRAX-TURK study. *Arch. Osteoporos*. 2012. 7. 229-235. doi: 10.1007/s11657-012-0101-4.
21. Clark P., Denova-Gutiérrez E., Zerbini C. et al. FRAX-based intervention and assessment thresholds in seven Latin American countries. *Osteoporos Int*. 2018. 29(3). 707-715. doi: 10.1007/s00198-017-4341-4.

Отримано/Received 10.05.2021

Рецензовано/Revised 21.05.2021

Прийнято до друку/Accepted 31.05.2021 ■

Information about authors

Vladyslav Povoroznyuk, Professor, Head of Department of clinical physiology and pathology of musculo-skeletal system, State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-1256-8002>

H. Johansson, University of Sheffield Medical School, Beech Hill Road, Sheffield S10 2RX, UK; <https://orcid.org/0000-0002-7720-9297>

Nataliia Grygorieva, MD, PhD, Professor, Leading Research Fellow at the Department of clinical physiology and pathology of locomotor apparatus, State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Vyshgorodska st., 67, Kyiv, 04114, Ukraine; e-mail: crystal_ng@ukr.net; phone: +38 (067) 445 76 08; <https://orcid.org/0000-0002-4266-461X>

John A. Kanis, Professor Emeritus, University of Sheffield Medical School, Beech Hill Road, Sheffield S10 2RX, UK; <https://orcid.org/0000-0002-3129-4326>

Anna Musiienko, PhD, Junior Research Fellow at the Department of clinical physiology and pathology of musculo-skeletal system, State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-1672-1991>

Lorentzon M., Mary McKillop Institute for Health Research, Australian Catholic University, Melbourne, Australia; <https://orcid.org/0000-0003-0749-1431>

Nicholas C. Harvey, MRC Lifecourse Epidemiology Unit, University of Southampton, Southampton, UK; <https://orcid.org/0000-0002-8194-2512>

Eugene V. McCloskey, University of Sheffield Medical School, Beech Hill Road, Sheffield S10 2RX, UK; <https://orcid.org/0000-0003-0177-8140>

Enwu Liu, Mary McKillop Institute for Health Research, Australian Catholic University, Melbourne, Australia; <https://orcid.org/0000-0003-2580-3523>

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

V.V. Povoroznyuk¹, H. Johansson^{2,3}, N.V. Grygorieva¹, J.A. Kanis^{3,4}, A.S. Musiienko¹, M. Lorentzon^{3,5}, N.C. Harvey⁶, E.V. McCloskey^{4,7}, E. Liu³

¹State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

²Sahlgrenska Osteoporosis Centre, Institute of Medicine, University of Gothenburg, Sweden

³Mary McKillop Institute for Health Research, Australian Catholic University, Melbourne, Australia

⁴Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield Medical School, Sheffield, UK

⁵Sahlgrenska Osteoporosis Centre, Department of Internal Medicine and Clinical Nutrition, Institute of Medicine and Clinical Nutrition, Sahlgrenska Academy, University of Gothenburg, Sweden

⁶MRC Lifecourse Epidemiology Unit, University of Southampton, Southampton, UK

⁷MRC and Versus Arthritis Centre for Integrated Research in Musculoskeletal Ageing, MRC Centre for Musculoskeletal Research, University of Sheffield, Sheffield, UK

Ukrainian FRAX version in the male osteoporosis management

Abstract. Background. At present, FRAX is a well-known and widely-used risk assessment tool for major osteoporotic fractures. The Ukrainian version of the FRAX algorithm was presented in 2016; with the "intervention threshold" for additional DXA examination and antiosteoporotic treatment of the Ukrainian women published in 2019. However, the data on its possible uses in men are limited. The **purpose** of the study was to evaluate the possibilities of using the previously developed criteria of the Ukrainian FRAX algorithm in Ukrainian men. **Materials and methods.** We examined 653 outpatients aged 40–88 years (mean age ($M \pm SD$) — 60.5 ± 11.8 years). We analyzed the results both in the general group and in the age subgroups; in particular, with an account of low-trauma fractures, included in the FRAX calculation, and compared them with the corresponding indices of the Ukrainian women. **Results.** The most frequent (26.6 %) risk factor for osteoporotic fractures in the group of Ukrainian men was a history of low-

trauma fracture (the corresponding index in women was 51.3 %), its presence being the reason for antiosteoporotic treatment initiating. Following upon the risk of major osteoporotic fractures calculated by FRAX, only 6.7 % of men without previous fractures were found to require additional DXA examination in order to re-evaluate the osteoporotic fracture risk, and none had a high fracture risk. 73 % of men without fractures did not have any risk factor included in the FRAX algorithm. **Conclusions.** This study showed a greater need for both antiosteoporotic treatment without DXA assessment and additional densitometric examination for the osteoporotic fracture risk assessment for the Ukrainian women rather than men, along with a special attention to the presence of previous fractures in men, and consideration of other risk factors for osteoporosis, even those not included in this FRAX algorithm.

Keywords: FRAX; risk of osteoporotic fractures; osteoporosis; men

Мусієнко А.С., Заверуха Н.В.

ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ, Україна
Український науково-медичний центр проблем остеопорозу, м. Київ, Україна

Вікові зміни кісткової тканини в чоловіків

Резюме. Метою дослідження було встановлення вікових змін кісткової тканини (КТ) у чоловіків. **Матеріали та методи.** Дослідження проведене на базі відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» із залученням 342 практично здорових чоловіків віком від 20 до 89 років без остеопорозу й остеопоротичних переломів, без патології з доведеним впливом на КТ, а також соматичної патології в суб- чи декомпенсованому стані. Використовували загальноприйняті методи обстеження: опитування, клінічне та антропометричне обстеження, інструментальні дослідження. Мінеральну щільність кісткової тканини (МЩКТ) визначали на рівні всього скелета, поперекового відділу хребта (L_1-L_4), проксимального відділу та шийки стегнової кістки, дистального та ультрадистального відділу кісток передпліччя методом двофотонної рентгенівської абсорбціометрії на приладі Prodigy, GENC Lunar. **Результати.** Зареєстроване вірогідне зниження МЩКТ на рівні шийки стегнової кістки на 14,8 % у віці 60–69 років, на 20 % — у 70–79 років та 24,1 % — у 80–89 років порівняно з показниками чоловіків 20–29 років; тоді як на рівні поперекового відділу хребта виявлене зниження зазначеного показника на 1,6 % у віці 60–69 років, на 1,9 % — у 70–79 років та 0,8 % — у 80–89 років відповідно. Серед обстежених практично здорових чоловіків КТ у межах вікової норми була виявлена у 67,8 %, остеопенію мали 27,8 %, а в 4,4 % діагностований остеопороз. **Висновок.** Установлене вік-асоційоване зниження МЩКТ на різних ділянках скелета у практично здорових чоловіків без клінічно значущих факторів, що впливають на обмін КТ. Найбільш виражена втрата спостерігається на рівні шийки стегнової кістки, при цьому у 4,4 % обстежених встановлений остеопороз без будь-яких клінічних ознак.

Ключові слова: вік; мінеральна щільність кісткової тканини; остеопороз; чоловіки

Вступ

Старіння кісткової тканини є природним фізіологічним процесом. Кісткова тканина зазнає змін протягом усього життя внаслідок постійних процесів резорбції й формування [1]. У процесі старіння циклічність ремоделювання та фазність змінюється за рахунок підвищення темпів резорбції, що призводить до втрати кісткової маси й структурних змін кісткової тканини.

Скелет дорослої людини складається на 80 % з компактної (кортикальної) та на 20 % з губчастої (трабекулярної) кістки. Співвідношення трабекулярної та компактної кістки варіює залежно від ділянки скелета. Довгі кістки мають товстіший кортикальний шар і відносно меншу частину трабекулярної речовини. Крім того, трабекулярна кістка хребців має складну тривимірну мікроструктуру з неоднорідною морфологією: центральна й передньозадня ділянки тіла хребця мають меншу об'ємну частку кістки, ніж відповідна задня ділянка [2]. Різниця між цими двома типами кісткової тканини полягає в пористості: кортикальна кістка має

пористість від 5 до 15 %, тоді як трабекулярна кістка — від 40 до 95 % [3].

Кортикальна кістка є відносно твердою та компактною й відіграє в основному структурну й захисну роль. Трабекулярна кістка менш кальцинована та має більше співвідношення площі поверхні до об'єму, що дозволяє їй бути метаболічно активною, але це може змінитися з віком через втрату кісткової тканини та збільшення пористості кори. Помітне збільшення трабекулярної кісткової тканини в тілах хребців та епіфізах довгих кісток відбувається між 3-ю і 4-ю стадіями статевого розвитку за Таннером. Трабекулярна кістка метаболічно активна, але з віком щільність трабекулярної речовини зменшується через втрату кісткових трабекул.

Процес моделювання кістки починається з внутрішньоутробного розвитку плода й триває до закриття епіфізарної зони росту [4], як правило, до кінця другого десятиліття життя [5]. Детермінантами формування нормального піку кісткової маси є генетичні, гормональні, поведінкові фактори (включаючи статус харчування та сон), механічне навантаження через фізичну

активність, загальний стан здоров'я і вплив зовнішнього середовища [6, 7].

У старості рівень кісткової маси визначають дві основні детермінанти: максимальна кількість кісткової маси, що досягається в період формування скелета (пік кісткової маси), та швидкість подальшої втрати кісткової тканини.

Відомі три основні вікові процеси, які призводять до зниження кісткової маси. Перший, і найважливіший, — це втрата трабекулярної кістки, що викликана витонченням кісткових трабекул та порушенням їх мікроструктури [8]. Втрата трабекулярної кістки протягом життя становить половину від пікової кісткової маси на рівні хребта й одну чверть на рівні стегнової кістки [9]. Другим процесом, що сприяє зниженню кісткової маси, є зменшення маси кортикальної кістки, в основному викликане підвищеною пористістю як через збільшення резорбційних порожнин, так і через накопичення остеонів із порушеною будовою в умовах старіння. Третій процес — підвищена резорбція на ендокортикальній поверхні кістки.

Аналіз наукової літератури показав, що кісткова тканина в чоловіків із віком змінюється. Це призводить до погіршення її міцнісних характеристик та збільшення ризику остеопоротичних переломів. Зараз у науковій літературі наводять різні фактори та механізми вікових змін кісткової тканини: від генетичних до поведінкових, пов'язаних з особливостями способу життя [6, 7]. Разом із цим залишилися невивченими особливості вікових змін мінеральної щільності кісткової тканини: вік початку, темпи та локалізація втрати кісткової маси, а також фактори, які сприяють віковим змінам кісткової тканини.

Метою нашого дослідження було встановлення вікових змін кісткової тканини в чоловіків.

Матеріали та методи

Дослідження проведене на базі відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату Державної установи «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» із залученням 342 практично здорових чоловіків віком від 20 до 89 років (середній вік — $53,54 \pm 16,65$ року, середній зріст — $175,97 \pm 7,19$ см, середня маса тіла — $85,48 \pm 13,64$ кг, середній індекс маси тіла (ІМТ) — $27,59 \pm 4,01$ кг/м²) без остеопорозу й

остеопоротичних переломів, без патології з доведеним впливом на кісткову тканину (ревматологічні захворювання, спадкові захворювання сполучної тканини, ендокринні порушення, онкологічні захворювання, запальні захворювання кишечника, баріатричні операції в анамнезі, ВІЛ/СНІД, алкоголізм, хронічне обструктивне захворювання легень, ниркова недостатність, приймання глюкокортикоїдів), а також соматичної патології в суб- чи декомпенсованому стані. Дослідження було схвалене етичною комісією ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» (протокол № 58 від 01.07.2014). Обстежені чоловіки були розподілені на вікові групи: 20–29, 30–39, 40–49, 50–59, 60–69, 70–79 та 80–89 років. Антропометрична характеристика обстежених чоловіків наведена в табл. 1.

Використовували загальноприйняті методи обстеження: опитування, клінічне та антропометричне обстеження, двофотонну рентгенівську абсорбціометрію (ДРА). Клінічне обстеження проводили з метою виключення захворювань і станів із доведеним впливом на кісткову тканину. Мінеральну щільність кісткової тканини (МЩКТ) визначали на рівні всього скелета, поперекового відділу хребта (L_1-L_4), проксимального відділу та шийки стегнової кістки, дистального та ультрадистального відділу кісток передпліччя методом ДРА (прилад Prodigy, GENC Lunar, Мадісон, США, 2005).

Оцінку МЩКТ у чоловіків 50 років і старше проводили згідно з критеріями ВООЗ за значенням Т-показника на рівні поперекового відділу хребта, проксимального відділу стегнової кістки або шийки стегнової кістки (найнижчий показник). Значення Т-показника менше за $-2,5$ SD відповідає остеопорозу, в межах $-2,5$ SD і < -1 SD — низькій МЩКТ (остеопенії), більше -1 SD — нормальній МЩКТ. У чоловіків, молодших за 50 років, оцінку МЩКТ здійснювали за значенням Z-показника на рівні поперекового відділу хребта, проксимального відділу стегнової кістки або шийки стегнової кістки (найнижчий показник) згідно з рекомендаціями Міжнародного товариства клінічної денситометрії. Z-показник > -2 SD відповідає МЩКТ у межах референтних значень для відповідного віку, Z-показник < -2 SD відповідає низькій МЩКТ (нижче від референтних значень для відповідного віку) [10, 11].

Таблиця 1. Антропометрична характеристика обстежених чоловіків залежно від віку

Показники	Вікова група	Вік, роки	Зріст, см	Маса тіла, кг	ІМТ, кг/м ²
20–29 (n = 37)		$25,6 \pm 2,5$	$180,2 \pm 6,0$	$82,0 \pm 12,9$	$25,2 \pm 3,2$
30–39 (n = 37)		$34,9 \pm 2,7$	$180,4 \pm 6,4$	$86,2 \pm 10,8$	$26,5 \pm 2,9$
40–49 (n = 54)		$44,3 \pm 2,8$	$178,8 \pm 6,4$	$87,7 \pm 15,4$	$27,4 \pm 4,3$
50–59 (n = 62)		$54,5 \pm 2,9$	$175,7 \pm 6,3$	$87,9 \pm 13,5$	$28,5 \pm 4,5^*$
60–69 (n = 59)		$64,8 \pm 3,1$	$173,5 \pm 6,5^*$	$87,6 \pm 13,8$	$29,0 \pm 3,9^*$
70–79 (n = 53)		$73,7 \pm 2,7$	$171,4 \pm 6,2^*$	$81,7 \pm 12,2$	$27,8 \pm 3,5$
80–89 (n = 40)		$83,8 \pm 2,3$	$170,3 \pm 7,6^*$	$76,8 \pm 12,6$	$26,4 \pm 3,1$

Примітки: тут і в табл. 2–6: результати наведені у вигляді $M \pm SD$; * — вірогідні відмінності порівняно з показниками групи 20–29 років ($p < 0,05$).

Статистичний аналіз проводили з використанням програм Statistica 10 (Serial Number STA999K347150-W) та MEDCALC® (інтернет-ресурс із відкритим доступом: <https://www.medcalc.org/calc>). Відмінності показників між групами встановлювали за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу ANOVA, t-критерію Стюдента для незалежних вибірок, критерію Манна — Вітні. Відмінності розподілу вибірок оцінювали за допомогою критерію χ^2 -тест. Результати подані як середні величини та їх стандартне відхилення ($M \pm SD$). Відмінності між показниками вважали вірогідними за $p < 0,05$.

Результати

Максимальні значення показників МЩКТ на рівні шийки стегнової кістки в практично здорових чоловіків встановлені у віковій групі 20–29 років — $1,145 \pm 0,110$ г/см². Аналіз оцінки МЩКТ шийки стегнової кістки залежно від віку виявив вірогідне зниження показника у віковій групі 40–49 років порівняно з віковою групою 20–29 років ($p < 0,001$); у віці 50–59 років порівняно з віковою групою 20–29 років ($p < 0,001$) та 30–39 років ($p = 0,01$); у віці 60–69 років порівняно з віковою групою 20–29 років ($p < 0,001$) та 30–39 років ($p = 0,04$); у віці 70–79 років порівняно з віковою групою 20–29 років, 30–39 років ($p < 0,001$ для обох груп) та 40–49 років ($p = 0,02$).

Найнижчі значення МЩКТ на рівні шийки стегнової кістки були зареєстровані у віковій групі 80–89 років — $0,869 \pm 0,134$ г/см² порівняно з віковою групою 20–29 років ($p < 0,001$), 30–39 років ($p < 0,001$) та 40–49 років ($p = 0,01$) (табл. 2).

Як на рівні шийки, так і на рівні проксимального відділу стегнової кістки максимальні значення МЩКТ

були встановлені у віковій групі 20–29 років. Вірогідне зниження МЩКТ на рівні проксимального відділу стегнової кістки встановлене в чоловіків віком 70–79 років — $1,030 \pm 0,156$ г/см² порівняно з віковою групою 20–29 років ($p = 0,005$) та у віці 80–89 років — $0,979 \pm 0,173$ г/см² порівняно з віковою групою 20–29 років ($p = 0,004$) та 30–39 років ($p = 0,03$) (табл. 3).

Максимальні значення показника МЩКТ всього скелета в практично здорових чоловіків встановлені у віковій групі 30–39 років. Вірогідне зниження МЩКТ було виявлене лише у віковій групі 80–89 років порівняно з віковою групою 20–29 років ($p = 0,05$) та 30–39 років ($p = 0,008$), відмінність становила 8,7 та 10,0 % відповідно (табл. 4).

В обстежених практично здорових чоловіків не були встановлені вірогідні відмінності показника МЩКТ на рівні поперекового відділу хребта з віком (табл. 5). Однак на рівні дистального відділу кісток передпліччя встановлені вірогідно вищі показники МЩКТ у віці 40–49 років — $0,916 \pm 0,137$ г/см² ($p = 0,02$), 50–59 років — $0,919 \pm 0,118$ г/см² ($p = 0,02$) та 60–69 років — $0,952 \pm 0,115$ г/см² ($p = 0,02$) порівняно з віковою групою 20–29 років (табл. 6).

Виявлені вікові особливості кісткової тканини в чоловіків на різних ділянках скелета. Найбільш виражене зниження МЩКТ спостерігалось на рівні шийки стегнової кістки: у віці 40–49 років — на 11,8 %, 50–59 років — на 13,8 %, 60–69 років — на 14,8 %, 70–79 років — на 20,0 % та 80–89 років — на 24,1 % порівняно з чоловіками 20–29 років. На рівні проксимального відділу стегнової кістки вірогідне зниження МЩКТ становило 11,2 % у віковій групі 70–79 років та 15,6 % — у віковій групі 80–89 років порівняно з чоловіками 20–

Таблиця 2. Мінеральна щільність кісткової тканини шийки стегнової кістки в обстежених чоловіків залежно від віку

Вікові групи, роки	МЩКТ, г/см ²	T-показник, SD	Z-показник, SD
20–29	$1,145 \pm 0,110$	$0,6 \pm 0,8$	$0,4 \pm 0,8$
30–39	$1,095 \pm 0,108$	$0,2 \pm 0,8$	$0,2 \pm 0,8$
40–49	$1,010 \pm 0,128^*$	$-0,4 \pm 0,9$	$-0,2 \pm 0,9$
50–59	$0,987 \pm 0,133^*$	$-0,6 \pm 1,0$	$-0,1 \pm 1,0$
60–69	$0,976 \pm 0,132^*$	$-0,7 \pm 1,0$	$0,2 \pm 0,9$
70–79	$0,916 \pm 0,140^*$	$-1,2 \pm 1,1$	$0,1 \pm 1,0$
80–89	$0,869 \pm 0,134^*$	$-1,5 \pm 1,0$	$0,2 \pm 0,9$

Таблиця 3. Мінеральна щільність кісткової тканини проксимального відділу стегнової кістки в обстежених чоловіків залежно від віку

Вікові групи, роки	МЩКТ, г/см ²	T-показник, SD	Z-показник, SD
20–29	$1,160 \pm 0,099$	$0,5 \pm 0,7$	$0,4 \pm 0,7$
30–39	$1,133 \pm 0,108$	$0,2 \pm 0,7$	$0,2 \pm 0,7$
40–49	$1,070 \pm 0,136$	$-0,2 \pm 1,0$	$-0,1 \pm 0,9$
50–59	$1,064 \pm 0,146$	$-0,2 \pm 1,1$	$0,0 \pm 1,0$
60–69	$1,084 \pm 0,147$	$-0,1 \pm 1,1$	$0,3 \pm 1,0$
70–79	$1,030 \pm 0,156^*$	$-0,5 \pm 1,1$	$0,3 \pm 1,0$
80–89	$0,979 \pm 0,173^*$	$-0,8 \pm 1,2$	$0,6 \pm 1,1$

29 років. Однак на рівні поперекового відділу хребта зниження МЩКТ було 1,6; 1,9 та 0,8 % у вікових групах 60–69 років, 70–79 років та 80–89 років відповідно, що може бути пов'язане зі зростанням дегенеративно-дистрофічних змін хребта з віком. Вірогідне зниження МЩКТ усього скелета було зареєстроване лише у віковій групі 80–89 років на 8,7 % порівняно з віковою групою 20–29 років, на 10,0 % — порівняно із чоловіками 30–39 років.

Серед обстежених практично здорових чоловіків кісткова тканина в межах вікової норми була виявлена в 67,8 %, остеопенію мали 27,8 %, а в 4,4 % був діагностований остеопороз. У вікових групах 20–29 та 30–39 років не було зареєстровано низької МЩКТ (Z-показник $\leq -2,0$ SD на рівні поперекового відділу хребта або шийки стегнової кістки, або проксимального відділу стегнової кістки), а у віковій групі 40–49 років була встановлена в 4,7 % обстежених.

При розподілі обстежених чоловіків за станом кісткової тканини (норма, остеопенія, остеопороз) у віковій групі 50–59 років остеопороз діагностований в 1,3 %, 60–69 років — 3,4 %, 70–79 років — 17,0 %, 80–89 років — в 11,8 % осіб (рис. 1).

Остеопороз у чоловіків діагностувався вірогідно частіше у вікових групах 70–79 років (ДІ 5,98–27,9, $\chi^2 = 10,6$, $p = 0,001$) та 80–89 років (ДІ 0,20–33,1, $\chi^2 = 4,82$, $p = 0,02$), ніж в осіб у віковій групі 50–59 років.

Обговорення

Мінеральна щільність кісткової тканини в практично здорових чоловіків із віком змінюється, проте в різних ділянках скелета ці зміни відбуваються по-різному. На рівні шийки та проксимального відділу стегнової кістки максимальні значення показників МЩКТ встановлені у віковій групі 20–29 років. З віком МЩКТ на

Таблиця 4. Мінеральна щільність кісткової тканини всього скелета в обстежених чоловіків залежно від віку

Вікові групи, роки	МЩКТ, г/см ²	T-показник, SD	Z-показник, SD
20–29	1,283 $\pm$ 0,086	0,9 $\pm$ 1,1	0,7 $\pm$ 0,9
30–39	1,303 $\pm$ 0,083	1,0 $\pm$ 1,0	0,7 $\pm$ 0,9
40–49	1,252 $\pm$ 0,101	0,5 $\pm$ 1,3	0,1 $\pm$ 1,1
50–59	1,247 $\pm$ 0,106	0,4 $\pm$ 1,4	0,0 $\pm$ 1,2
60–69	1,256 $\pm$ 0,111	0,5 $\pm$ 1,4	0,5 $\pm$ 1,2
70–79	1,226 $\pm$ 0,119	0,1 $\pm$ 1,5	0,5 $\pm$ 1,4
80–89	1,172 $\pm$ 0,137*	–0,3 $\pm$ 1,5	0,7 $\pm$ 1,3

Таблиця 5. Мінеральна щільність кісткової тканини поперекового відділу хребта в обстежених чоловіків залежно від віку

Вікові групи, роки	МЩКТ, г/см ²	T-показник, SD	Z-показник, SD
20–29	1,291 $\pm$ 0,133	0,6 $\pm$ 1,1	0,5 $\pm$ 1,1
30–39	1,302 $\pm$ 0,115	0,7 $\pm$ 1,0	0,4 $\pm$ 0,9
40–49	1,223 $\pm$ 0,169	0,0 $\pm$ 1,4	–0,1 $\pm$ 1,3
50–59	1,215 $\pm$ 0,178	0,0 $\pm$ 1,5	0,0 $\pm$ 1,4
60–69	1,281 $\pm$ 0,215	0,5 $\pm$ 1,8	0,7 $\pm$ 1,6
70–79	1,277 $\pm$ 0,239	0,5 $\pm$ 2,0	1,0 $\pm$ 1,9
80–89	1,292 $\pm$ 0,210	0,6 $\pm$ 1,7	1,6 $\pm$ 1,5

Таблиця 6. Мінеральна щільність кісткової тканини на рівні дистального відділу кісток передпліччя в обстежених чоловіків залежно від віку

Вікові групи, роки	МЩКТ, г/см ²	T-показник, SD	Z-показник, SD
20–29	0,791 $\pm$ 0,066	–0,1 $\pm$ 0,9	–0,1 $\pm$ 0,9
30–39	0,848 $\pm$ 0,089	0,1 $\pm$ 0,8	0,1 $\pm$ 0,8
40–49	0,916 $\pm$ 0,137*	–0,1 $\pm$ 1,0	0,0 $\pm$ 1,0
50–59	0,919 $\pm$ 0,118*	–0,1 $\pm$ 1,0	0,1 $\pm$ 1,0
60–69	0,952 $\pm$ 0,115*	–0,1 $\pm$ 1,0	0,5 $\pm$ 1,1
70–79	0,880 $\pm$ 0,128	–0,7 $\pm$ 1,1	0,3 $\pm$ 1,0
80–89	0,792 $\pm$ 0,167	–1,3 $\pm$ 1,4	0,4 $\pm$ 1,3

рівні шийки стегнової кістки зменшується, показники в чоловіків 40–49 років та старших вірогідно нижчі порівняно з показниками чоловіків віком 20–29 років. В осіб віком 40–49 років показник нижчий на 11,8 % ($p = 0,005$), в осіб 50–59 років — на 13,8 %, у чоловіків 60–69 років — на 14,8 % ($p < 0,001$), 70–79 та 80–89 років — на 20,0 % ($p < 0,001$) та 24,1 % ($p < 0,001$) відповідно. Однак на рівні проксимального відділу стегнової кістки зміни відбуваються повільніше. Вірогідно нижчі показники зареєстровані тільки у вікових групах 70–79 років — на 11,2 та 9,0 % та 80–89 років — на 15,6 та 13,6 % порівняно зі значеннями МЩКТ у вікових групах 20–29 років та 30–39 років відповідно.

За даними дослідження Shana E. McCormack [12], найбільше накопичення кісткової маси збігається з пубертатним періодом життя дитини та становить 57–60 % від пікової кісткової маси, приблизно 32–35 % загальної кісткової маси дорослої людини накопичується за 2 роки до і через 2 роки після максимальної швидкості росту, а в пізньому підлітковому віці після припинення лінійного росту накопичується ще 7–10 % маси кістки [12]. Максимальний приріст кісткової тканини припадає на вік $12,50 \pm 0,90$ року в дівчаток і $14,10 \pm 0,95$ року в хлопчиків [13]. Після закінчення статевого дозрівання рівень мінеральних речовин у

скелеті може досягати 90 % від кісткової маси дорослої людини [14]. Однак мінеральна щільність кортикального шару й міцність кістки продовжують збільшуватися після закриття зон росту й це триває протягом третього десятиліття життя.

За даними ультразвукової денситометрії, чоловіче населення України досягає піку кісткової маси у 25–26 років [15], при цьому в чоловіків формується більш високий пік кісткової маси, який перевищує показники в осіб жіночої статі на 8–10 % [16], що зумовлює менший ризик майбутніх переломів.

З віком кістка стає більш жорсткою, а площа поперечного перерізу (трабекулярна поверхня, по якій розподіляється механічне навантаження) зменшується. Унаслідок цього збільшується навантаження на одиницю площі кістки, що може призводити до деформації кістки, а в кістці з низькою мінеральною щільністю підвищується ризик перелому.

У нашому дослідженні МЩКТ на рівні поперекового відділу хребта вірогідно не відрізнялась у чоловіків різних вікових груп віком 20–89 років. Відсутність відмінностей із віком, імовірно, пов'язана з наростанням дегенеративних змін на рівні поперекового відділу хребта (остеохондрозу, спондилозу, спондилоартрозу), які супроводжуються розвитком остеопітів. При

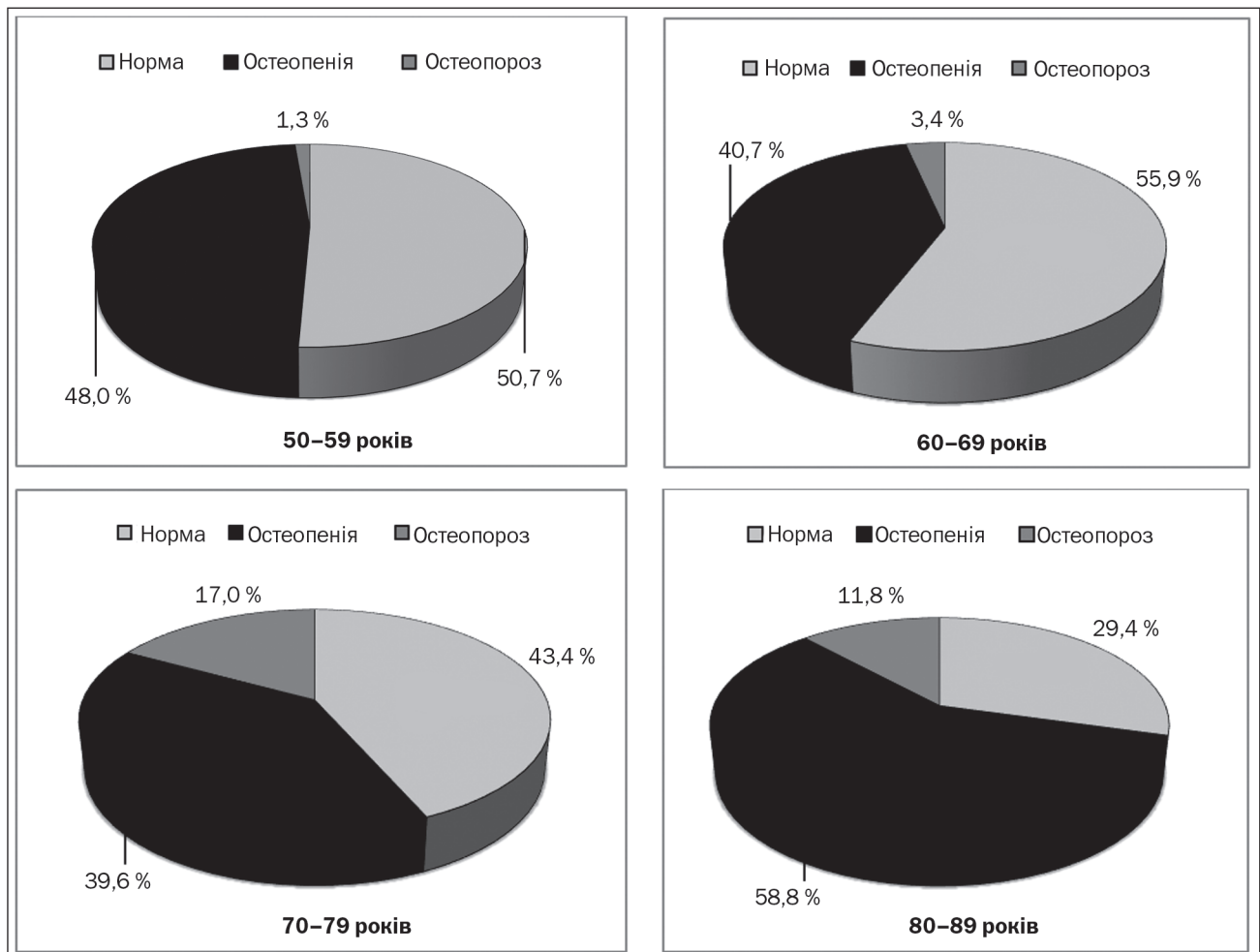


Рисунок 1. Розподіл обстежених чоловіків за мінеральною щільністю кісткової тканини (норма, остеопенія, остеопороз)

проведенні вимірювання МЩКТ у таких умовах відбувається сумація щільності хребців та остеофітів, що призводить до збільшення значень МЩКТ. У зв'язку з вищенаведеним оцінку МЩКТ у чоловіків необхідно проводити на рівні шийки стегнової кістки та/чи поперекового відділу хребта для нівелювання впливу дегенеративно-дистрофічних змін у хребті при інтерпретації показників рентгенівської денситометрії.

При фізіологічному старінні процес кісткової резорбції починає переважати над процесом формування, кісткова маса починає поступово зменшуватися за рахунок витончення трабекул та зниження щільності трабекулярної сітки [17, 18]. До 80-річного віку втрачається близько 25–30 % кортикальної та до 20 % трабекулярної кістки від її накопиченої пікової маси.

Кортикальна кістка в практично здорових чоловіків з віком змінюється по-іншому, не так, як трабекулярна. За результатами нашого дослідження, на рівні дистального відділу кісток передпліччя, який представлений переважно кортикальною кістковою тканиною, найвищі показники встановлені у віковій групі 60–69 років, а значення МЩКТ цієї ділянки у групах 40–49, 50–59 та 60–69 років були вірогідно вищими, ніж в осіб 20–29 років на 15,8; 16,2 та 20,4 % відповідно.

Різностямовані зміни показників різних ділянок скелета відобразилися на змінах показника МЩКТ усього скелета. Максимальні значення цього показника зареєстровані в практично здорових чоловіків у віковій групі 30–39 років. Вірогідне зниження МЩКТ усього скелета було зафіксоване лише в чоловіків віком 80–89 років порівняно показниками чоловіків 20–29 років та 30–39 років на 8,7 та 10,0 %, відповідно.

Зміни МЩКТ із віком призвели до збільшення частоти остеопорозу в чоловіків старших вікових груп. Оскільки діагноз «остеопороз» базується на значеннях МЩКТ на рівні поперекового відділу хребта, шийки чи проксимального відділу стегнової кістки, то зміна з віком хоч одного з указаних показників призводить до зростання частоти остеопорозу з віком. Низька МЩКТ (Z-показник $\leq -2,0$ SD) не була зареєстрована у вікових групах 20–29 та 30–39 років, а у віковій групі 40–49 років діагностувалась у 4,7 % обстежених. Остеопороз (T-показник $\leq -2,5$ SD) діагностований у 4,4 % обстежених, в 1,3 % осіб віком 50–59 років, у 3,4 % осіб 60–69 років, у 17,0 % — у групі 70–79 років й 11,8 % — у групі 80–89 років. Схожі показники зареєстровані в інших популяціях також. Так, серед чоловіків Великобританії поширеність остеопорозу становила 1 %, у Японії — 4 %, у Канаді — 3 % та 8 % — у Франції [19].

У зниженні МЩКТ в осіб літнього віку поряд із гормональними змінами організму велику роль відіграє знижена фізична активність і частий ліжковий режим, що впливає на якість життя, генетичні порушення, поліморфізми VDR, а також шкідливі звички: куріння та зловживання алкоголем. Куріння призводить до зниження МЩКТ різними шляхами, впливаючи на гор-

мональний баланс організму, при цьому зменшується рівень паратиреоїдного гормону, вітаміну D, порушується абсорбція кальцію, знижується рівень статевих гормонів, а також підвищується рівень кортизолу, усе це збільшує ризик остеопорозу.

Уживання алкогольних напоїв шкодить багатьом органам і тканинам, включаючи кістки, у зв'язку з цим остеопороз розглядають як вторинний, унаслідок алкоголізму. У 5 центрах Франції було проведено дослідження EPIDOS, у якому взяли участь жінки віком $79,9 \pm 3,8$ року. Установлено, що в обстежених пацієнтів, які щоденно приймали 530 г алкоголю, показники МЩКТ були значно нижчими [20]. Негативний вплив алкоголю на кісткову тканину призводить до зниження кровопостачання кісток, проліферації й диференціювання остеобластів, під його дією знижується абсорбція кальцію [21]. Як додаткові причинні фактори, пов'язані зі зловживанням алкоголем, виступають недостатність фізичних вправ та гормональні зміни [22]. На МЩКТ впливає порушення харчування: низький уміст білків та вітамінів, зокрема вітаміну D. Особи старшої вікової групи частіше мають гастроентерологічну, гепатобіліарну патологію, порушення функції нирок, онкологічні захворювання, ревматичні захворювання, цукровий діабет, які впливають на якість кісткової тканини [23, 24].

При обстеженні 321 чоловіка було виявлено, що куріння, вживання алкоголю, вік, мутації гомозиготної форми гена rs2412298 і наявність низькоенергетичних переломів у родичів першої лінії збільшували ризик низькоенергетичних переломів тіл хребців і, рідше, проксимального відділу стегнової кістки [25]. Автори визначили, що зв'язок низьких значень МЩКТ із генетичними відхиленнями може бути свідченням того, що остеопороз у чоловіків старших вікових груп має «педіатричне» походження, а вік поряд із курінням і зловживанням алкоголем є фактором ризику переломів тіл хребців.

Певними обмеженнями нашого дослідження був вірогідно вищий ІМТ у чоловіків вікових груп 50–59 ($28,5 \pm 4,5$ кг/м²) та 60–69 років ($29,0 \pm 3,9$ кг/м²) порівняно з показниками групи 20–29 років, оскільки відомо, що надмірна маса тіла має протективний вплив на кісткову тканину, а також відсутність аналізу щодо впливу деяких інших чинників на темпи втрати кісткової тканини (зокрема, генетичних).

Висновки

Встановлене вік-асоційоване зниження МЩКТ на різних ділянках скелета в практично здорових чоловіків без клінічно значущих факторів, що впливають на обмін кісткової тканини. Найбільш виражена втрата спостерігається на рівні шийки стегнової кістки. При цьому в 4,4 % обстежених встановлений остеопороз без будь-яких клінічних ознак.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості під час написання статті.

Внесок авторів: Мусієнко А.С. — розробка концепції та дизайну дослідження, збір матеріалу, аналіз отриманих даних, написання та редагування статті; Завєруха Н.В. — збір матеріалу, огляд публікацій за темою статті та підготовка тексту статті.

Список літератури

1. Brailova N.V., Kuznetsova V.A., Dudinskaya E.N. et al. Aging bone. *Russ. J. Geriatr. Med.* 2020. 147-153. doi: 10.37586/2686-8636-2-2020-147-153.
2. Chen H., Shoumura S., Emura S. et al. Regional variations of vertebral trabecular bone microstructure with age and gender. *Osteoporos. Int.* 2008. 19. 1473-1483. doi: 10.1007/s00198-008-0593-3.
3. Morgan E.F., Unnikrisnan G.U. Bone mechanical properties in healthy and diseased states. *Annu. Rev. Biomed. Eng.* 2018. 4. 119-143. doi: 10.1146/annurev-bioeng-062117-121139.
4. Evensen E., Skeie G., Wilsgaard T. et al. How is adolescent bone mass and density influenced by early life body size and growth? The Tromsø Study: Fit Futures — A longitudinal cohort study from Norway. *JBM R.* 2018. 2. 268-280. doi: 10.1002/jbm4.10049.
5. Baker B.S., Chen Z., Larson R.D. et al. Sex differences in bone density, geometry, and bone strength of competitive soccer players. *J. Musculoskelet. Neuronal. Interact.* 2020. 20. 62-76.
6. Kim A., Baek S., Park S. et al. Bone mineral density of femur and lumbar and the relation between fat mass and lean mass of adolescents: based on Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHNES) from 2008 to 2011. *Int. J. Environ Res. Public Heal. Artic.* 2011. 1-15.
7. Weaver C.M., Gordon C.M., Janz K.F. et al. The National Osteoporosis Foundation's position statement on peak bone mass development and lifestyle factors: a systematic review and implementation recommendations. *Osteoporos. Int.* 2016. 27. 1281-1386. doi: 10.1007/s00198-015-3440-3.
8. Chen H., Zhou X., Fujita H. et al. Age-related changes in trabecular and cortical bone microstructure. *Int. J. Endocrinology.* 2013. 1-9.
9. Greenwood C., Clement J., Dicken A. et al. Age-related changes in femoral head trabecular microarchitecture. *Aging Dis.* 2018. 9. 976-987.
10. The International Society for Clinical Densitometry (Adult) Official Positions 2019. 1-35. doi: <https://www.iscd.org/official-positions/2019-iscd-official-positions-adult>.
11. Cosman F., de Beur S.J., LeBoff M.S. et al. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos. Int.* 2014. 25. 2359-2381. doi: 10.1007/s00198-014-2794-2.
12. McCormack S.E., Cousminer D.L., Chesni A. et al. Association between linear growth and bone accrual in a diverse cohort of children and adolescents. *JAMA Pediatr.* 2018. 171. e171769. doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.1769.
13. Bailey D.A., McKay H.A., Mirwald R.L. et al. A six-year longitudinal study of the relationship of physical activity to bone mineral accrual in growing children: The university of saskatchewan bone mineral. *J. Bone Miner. Res.* 1999. 14. 1672-1679.
14. Kralick A.E., Zemel B.S. Evolutionary perspectives on the developing skeleton and implications for lifelong health. *Front. Endocrinol. (Lausanne)* 2020. 11. 1-11. doi: 10.3389/fendo.2020.00099.
15. Povozornyuk V.V., Orlyk T.V., Kreslov E.O. Modern view on the problem of osteoporosis in men in Ukraine. *Pain. Joints. Spine.* 2012. 2. 42-49.
16. Antônio M., Loures R., Augusto C. et al. Review article guidelines of the brazilian society of rheumatology for the diagnosis and treatment of osteoporosis in men. *Rev. Bras. Reumatol.* 2017. 57. 497-514. doi: 10.1016/j.rbre.2017.07.003.
17. Farr J., Khosla S. Skeletal changes through the lifespan — from growth to senescence Joshua. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2016. 11. 513-521. doi: 10.1038/nrendo.2015.89.
18. Compston J. Age-related changes in bone remodelling and structure in men: Histomorphometric studies. *J. Osteoporos.* 2011. 1-4. doi: 10.4061/2011/108324.
19. Tian L., Yang R., Wei L. et al. Prevalence of osteoporosis and related lifestyle and metabolic factors of postmenopausal women and elderly men: A cross-sectional study in Gansu province, Northwestern of China. *Medicine (Baltimore).* 2017. 96 (43). e8294. doi: 10.1097/MD.00000000000008294.
20. Gaddini G.W., Turner R.T., Grant K.A. Alcohol: A simple nutrient with complex actions on bone in the adult skeleton. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2016. 40. 657-671. doi: 10.1111/acer.13000.
21. Shahab L. Smoking and bone health. *National Centre for Smoking Cessation and Training.* 2012. 1-6.
22. Mikosch P. Alcohol and bone. *Wien Med. Wochenschr.* 2014. 164. 15-24. doi: 10.1007/s10354-013-0258-5.
23. Kapoor D., Jones T.H. Smoking and hormones in health and endocrine disorders. *Eur. J. Endocrinol.* 2005. 152. 491-499. doi: 10.1530/eje.1.01867.
24. Wong P.K., Christie J.J., Wark J.D. The effects of smoking on bone health. *Clin. Sci.* 2007. 241. 233-241. doi: 10.1042/CS20060173.
25. Rodionova S.S., Khakimov U.R. Risk factors of bone mineral density deficit and low-energy fractures in primary osteoporosis in men. *J. Traumatol. Orthop.* 2018. 1. 22-29. doi: 10.32414/0869-8678-2018-1-22-29.

Отримано/Received 28.04.2021

Рецензовано/Revised 12.05.2021

Прийнято до друку/Accepted 10.06.2021 ■

Information about authors

Anna Musiienko, Research Fellow at the Department of Clinical Physiology and Pathology of musculoskeletal system, State Institution "Institute of Gerontology NAMS Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: musienko_anya@ukr.net; phone number +380 (44) 254-1550; <https://orcid.org/0000-0002-1672-1991>.
Nataliia Zaverukha, Junior Research Fellow at the Department of Clinical Physiology and Pathology of musculoskeletal system, State Institution "Institute of Gerontology NAMS Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-0181-2794>

A.S. Musiienko, N.V. Zaverukha

D.F. Chebotarev Institute of Gerontology, NAMS Ukraine, Kyiv, Ukraine
Ukrainian Scientific Medical Center of Osteoporosis, Kyiv, Ukraine

Age-related changes in bone tissue in men

Abstract. *The purpose* of the study was to establish age-related changes of male bone tissue. **Materials and methods.** The 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 by the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”. It involved 342 healthy men aged 20 to 89 years without osteoporosis and osteoporotic fractures or any pathology with a confirmed impact on bone tissue, as well as any somatic pathology in the sub- and decompensation. The following methods of examination were used: questionnaire, anthropometric measurements, clinical and instrumental examination. Bone mineral density (BMD) was measured by the dual-energy X-ray absorptiometry machine “Prodigy, GEHC Lunar” at the level of the entire skeleton, lumbar spine (L1-L4), proximal femur and femoral neck, distal and ultra-distal forearm bones. **Results.** We have detected a significant 14.8 % decrease of BMD at

the level of femoral neck in the group of men aged 60–69 years, by 20 % in the group of men aged 70–79 years, and by 24.1 % in the group of men aged 80–89 years compared to the men aged 20–29 years; at the same time, at the lumbar spine there was registered a decrease of this parameter by 1.6 % in men aged 60–69 years, by 1.9 % in men of 70–79 years and by 0.8 % in men of 80–89 years, respectively. Among the examined practically healthy men, the bone tissue remained at the normal level relative to age in 67.8 %; osteopenia was detected in 27.8 %, and osteoporosis in 4.4 %. **Conclusions.** An age-associated BMD reduction was registered at various skeletal sites in the practically healthy men without any clinically significant factors affecting bone tissue metabolism. The most pronounced BMD loss was observed at the level of femoral neck. At the same time, 4.4 % of examined had osteoporosis without any clinical signs.

Keywords: age; bone mineral density; osteoporosis; men

Шевчук С.В.^{1,2}, Павлюк О.М.¹¹Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна²Науково-дослідний інститут реабілітації осіб з інвалідністю (ННЛК) Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

Якість життя у хворих на анкілозивний спондиліт чоловіків, зв'язок із перебігом захворювання та структурно-функціональним станом кісткової тканини

Резюме. Актуальність. Численні особливості перебігу анкілозивного спондиліту (АС) негативно впливають на фізичний, психічний і соціальний стан хворих. Не винятком є й системна втрата кісткової тканини, що проявляється розвитком остеопорозу та його ускладнень. Однак чітких даних щодо впливу остеопорозу та його метаболічних складових, а також особливостей перебігу захворювання на фізичні та психічні компоненти здоров'я у хворих на АС на сьогодні недостатньо. **Мета:** дослідити показники якості життя за допомогою опитувальників SF-36 та HAQ у чоловіків, хворих на АС, та оцінити їх зв'язок із перебігом захворювання та структурно-функціональним станом кісткової тканини. **Матеріали та методи.** Обстежені 105 чоловіків, хворих на АС, та 25 практично здорових осіб відповідного віку та статі, які становили групу контролю. Для оцінки якості життя використані опитувальники SF-36 та HAQ. **Результати.** Установлено, що в чоловіків, хворих на АС, вірогідно нижчими є показники як фізичного ($37,3 \pm 1,5$ бала), так і психічного ($44,2 \pm 1,7$ бала) компонентів здоров'я порівняно з групою контролю ($99,1 \pm 0,3$ бала та $97,4 \pm 0,7$ бала відповідно). А за умов низької мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) показники якості життя (PSH; MSH) були лише на 12,2–7,1 % нижчими, ніж у хворих із нормальними показниками МЩКТ. Показано, що в умовах дефіциту вітаміну D складові якості життя були вірогідно гіршими саме за рахунок психічного компонента здоров'я ($p < 0,05$). Також установлено, що низька якість життя тісно асоціювалася з високою активністю запального (ASDAS-CPB, BASDAI) процесу й високою дозою глюкокортикоїдів. **Висновки.** У хворих на АС чоловіків виявлене суттєве зниження показників якості життя за SF-36 (PSH та MSH) та HAQ, які не мають зв'язку з віком хворих (окрім MSH), формою та тривалістю захворювання, структурно-функціональним станом кісткової тканини, однак є вірогідно гіршими в осіб із дефіцитом вітаміну D, високою дозою глюкокортикоїдів та високою активністю захворювання.

Ключові слова: якість життя; анкілозивний спондиліт; остеопороз

Вступ

Останніми десятиліттями активно вивчають особливості якості життя хворих при багатьох захворюваннях. Особливе значення має оцінка якості життя при хронічних захворюваннях, які невинно прогресують і призводять до обмеження усіх складових нормальної життєдіяльності особистості. Не винятком анкілозивний спондиліт (АС), що є другим за поширеністю запальним ревматичним захворюванням, яке характеризується переважним ураженням хребта та крижово-клубових

суглобів. Біль, загальна скутість, втома є основними симптомами у хворих на АС, які разом із притаманним для цього захворювання запальним компонентом ведуть до значних функціональних обмежень, поступової втрати рухливості хребта та погіршення якості життя. Відомо, що вже в перші 5 років захворювання значне обмеження рухливості мають приблизно 20 % хворих на АС, при тривалості захворювання понад 10 років — 40 % хворих, а при ураженні периферичних суглобів — 55 % пацієнтів [1]. За даними літератури, у

© «Біль. Суглоби. Хребет» / «Pain. Joints. Spine» («Bol', sustavy, pozvonočnik»), 2021

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Шевчук Сергій Вікторович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна; контактний тел.: +38(067) 397 80 46; e-mail: shev.sv76@gmail.com

For correspondence: Sergii Shevchuk, Md, PhD, Professor, Head of the Department of the Internal Medicine 2, National Pirogov Memorial Medical University, Scientific and Research Institute of Invalid Rehabilitation (Educational Scientific Treatment Complex) of the National Pirogov Memorial Medical University, Pirogova st., 56, Vinnytsya, 21018, Ukraine; fone: +38(067) 397 80 46; e-mail: shev.sv76@gmail.com

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

хворих на АС порівняно із загальною популяцією спостерігається значно нижчий загальний показник якості життя, і ще нижчим він є в осіб із супутньою коморбідною патологією [2, 3]. Зокрема, за даними С. Шевчук та співавт. (2020), якість життя, оцінена за опитувальниками SF-36 та HAQ, була вірогідно нижчою у хворих на АС з анемічним синдромом, ніж в осіб без анемії [4]. За даними N. Rencber та співавт. (2019), якість життя, оцінена за шкалою ASQoL, була статистично гіршою у хворих на АС із супутньою фіброміалгією [5]. Цікавими та актуальними є дані, які вказують на те, що прогностичними факторами низької якості життя (оціненими за опитувальником ASQoL) у хворих на АС є постійний прийом нестероїдних протизапальних засобів [6]. Тобто, з одного боку, основне захворювання призводить до порушень якості життя пацієнтів, а з іншого — супутня медикаментозна терапія також негативно позначається на якості життя пацієнта. Хворим на АС притаманні системна втрата кісткової тканини, що проявляється розвитком остеопорозу та його ускладнень, деформацій тіл хребців, які теж ведуть до погіршення всіх складових якості життя [7, 8]. У багатьох дослідженнях доведено, що вертебральні та невертебральні переломи значно погіршують якість життя, обмежують фізичну та соціальну активність пацієнтів з остеопорозом [9]. Однак літературних відомостей щодо впливу супутнього остеопорозу на якість життя хворих на АС нами не виявлено. Також нами не знайдено відомостей про те, як впливають інші фактори ризику виникнення остеопорозу (вік, тривалість захворювання, дефіцит вітаміну D, прийом глюкокортикоїдів (ГК)) на фізичний і психічний компоненти здоров'я хворих. Тому **метою дослідження** було вивчити показники якості життя за допомогою опитувальників SF-36 та HAQ у хворих на АС чоловіків та оцінити їх зв'язок із перебігом захворювання та структурно-функціональним станом кісткової тканини.

Матеріали та методи

До клінічного дослідження були включені 105 чоловіків, хворих на АС, які перебували на стаціонарному лікуванні в ревматологічному відділенні Науково-дослідного інституту реабілітації осіб з інвалідністю Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова. Дослідження було затверджене Комітетом біоетики університету. Діагноз АС встановлювали на основі критеріїв ASAS [10]. В основну групу були включені чоловіки, хворі на АС, середній вік яких становив $40,7 \pm 0,8$ року, при цьому 85,7 % хворих були віком до 50 років. Структурно-функціональний стан кісткової тканини визначали в пацієнтів вікової категорії молодше 50 років. Середня тривалість захворювання дорівнювала $8,7 \pm 0,5$ року. У переважній більшості пацієнтів (81 %) діагностували хронічний та повільнопрогресуючий перебіг АС, у 19 % — швидкопрогресуючий перебіг. До контрольної групи включені 25 практично здорові особи, репрезентативні за віком та статтю.

У всіх хворих оцінювали прийом глюкокортикоїдів, препаратів кальцію та вітаміну D. Для кожного хворого

визначалася сумарна доза ГК, а також тривалість лікування даними препаратами. Усім пацієнтам проведено комплексне клініко-лабораторне обстеження. Клінічна активність АС визначалася відповідно до індексу BASDAI та індексу ASDAS-CPB [11, 12].

Оцінку якості життя проводили за опитувальником Medical Outcomes Study Short Form (SF-36), який включає 36 питань, що складаються з 8 шкал: фізична працездатність (Physical Functioning — PF), вплив фізичного стану на повсякденну діяльність (Role-Physical Functioning — RP), інтенсивність болю (Bodily pain — BP), загальний стан здоров'я (General Health — GH), життєва активність (Vitality — VT), соціальне функціонування (Social Functioning — SF), рольове функціонування, зумовлене емоційним станом (Role-Emotional — RE), психічне здоров'я (Mental Health — MH). Загалом питання опитувальника формують два компоненти здоров'я: фізичний (Physical Health — PH) і психологічний (Mental Health — MH). Показники кожної шкали варіюють у межах 0–100, де 100 — повне здоров'я [13].

Для оцінки функціонального статусу та якості життя хворих на АС використаний опитувальник HAQ (The Health Assessment Questionnaire), який включає 20 питань, згрупованих у 8 субшкал, із 2–3 питаннями в кожній. На кожне питання про те, чи може пацієнт виконувати певні дії в повсякденному житті, відповіді кодуються від 0 до 3: 0 — без труднощів, 1 — із невеликими труднощами, 2 — із великими труднощами, 3 — не може виконати зовсім [14].

Біохімічні маркери синтезу кісткової тканини (остеокальцин та N-термінальний пропептид колагену I типу (PINP)) оцінювали імуноферментним методом із використанням наборів «N-MID Osteocalcin ELISA Kit» (Immunodiagnostic Systems, Великобританія) та «Human PINP (Procollagen I N-Terminal Propeptide) ELISA Kit» (Elabscience, США). Маркер резорбції кісткової тканини (N-кінцевий телопептид колагену I типу — NTx) визначали імуноферментним методом за набором «Human NTX1» (Elabscience, США, catalog №: E-EL-H0836, Lot: 31DCADWX39) відповідно до інструкції фірми-виробника. Рівень вітаміну D визначали за допомогою набору «25-OH Vitamin D Total (Vit-D direct) Test System» (Monobind Inc., США). Статус вітаміну D в організмі оцінювали як оптимальний (30–50 нг/мл), недостатній (20–30 нг/мл) та дефіцитний (вітамін D < 20 нг/мл).

Мінеральну щільність кісткової тканини (МЩКТ) поперекового відділу хребта та шийки стегна визначали методом двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії приладом «Hologic Discovery Wi» (S/N 87227). Для чоловіків віком молодших за 50 років застосовувався Z-критерій, зниження якого $\leq -2,0$ SD і більше вказувало на втрату кісткової маси.

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили за загальноприйнятими методами варіаційної статистики з використанням пакета статистичної програми Microsoft Office Excel 2007, Statistica 6.1 та застосуванням параметричних і непараметричних ме-

тодів. Визначали кількість спостережень (n), відносні величини (абс., %), середню арифметичну (M) та середню помилку середньої арифметичної (m). За умов правильного розподілу даних оцінку відмінностей показників між вибірками проводили за допомогою t-критерію Стюдента, неправильного розподілу — за допомогою U-критерію Манна — Уїтні. Для визначення зв'язків між показниками проводили кореляційний аналіз Пірсона (r). Вірогідним вважався рівень статистичної значущості $p < 0,05$. Для порівняння вірогідності відмінностей між відносними величинами використовували точний метод Фішера.

Результати

Дане дослідження встановило, що у хворих на АС чоловіків показники якості життя вірогідно нижчі за всіма субшкалами опитувальника SF-36, ніж у групі контролю (табл. 1). Зокрема, за шкалами, що оцінюють фізичне здоров'я, найбільші відмінності між хворими на АС та групою контролю виявлені для показників рольового фізичного функціонування (RP: $14,0 \pm 3,1$ бала проти $99,0 \pm 0,6$ бала) та показників болю (P: $37,2 \pm 1,6$ бала проти $100,0 \pm 0,0$ бала). Дещо менші відмінності були виявлені для показників загального здоров'я (GH: $40,5 \pm 1,6$ бала проти $97,5 \pm 0,9$ бала) та фізичного функціонування (PF: $57,4 \pm 1,9$ бала проти $100,0 \pm 0,0$ бала). За шкалами, що оцінюють психічне здоров'я, також отримані статистично значущі відмінності між групами, при цьому найбільші з них виявлені для показника рольового емоційного функці-

онування (RE: $22,2 \pm 3,9$ бала проти $98,2 \pm 0,7$ бала), а найменша різниця між групами виявлена для шкал соціального функціонування (SF: $54,3 \pm 1,9$ бала проти $95,8 \pm 1,6$ бала) та психічного здоров'я (MH: $56,0 \pm 1,6$ бала проти $96,6 \pm 1,0$ бала). У загальній когорті хворих з АС зниження фізичної складової здоров'я переважало над зниженням психічної складової здоров'я: сумарні показники PSH та MSH становили $37,3 \pm 1,5$ бала та $44,2 \pm 1,7$ бала відповідно.

Загальний показник індексу HAQ у хворих на АС дорівнював $0,9 \pm 0,1$ бала. За шкалами опитувальника HAQ у пацієнтів з АС помірний ступінь відхилення відзначався в категоріях «одягання», «вставання», «досягання» та «мобільність, активність», інші види діяльності («прийом їжі», «прогулянка», «гігієна», «стискання») меншою мірою відрізнялися від показників осіб контрольної групи.

У дослідженні не виявлений асоціативний зв'язок між віком та фізичною складовою якості життя за SF-36 (PSH) (табл. 2). Зокрема, найнижчий показник PSH ($35,8 \pm 1,8$ бала) був виявлений у віковій групі 35–50 років, у групах пацієнтів віком до 35 та понад 50 років показник PSH практично не відрізнявся. Натомість психічна складова здоров'я (MSH) вірогідно знижувалась зі збільшенням віку хворих і була найнижчою у віковій групі понад 50 років ($38,9 \pm 3,9$ бала). Не виявлений зв'язок між показниками якості життя та тривалістю захворювання. Водночас відмічена тенденція до зниження сумарного фізичного та психічного компонентів здоров'я при периферичній формі захворюван-

Таблиця 1. Показники якості життя у хворих на АС та в групі контролю, бали

Показник якості життя		Контроль	Хворі на АС
Категорії HAQ	Одягання	$0,0 \pm 0,0$	$1,3 \pm 0,1^*$
	Вставання	$0,0 \pm 0,0$	$1,06 \pm 0,10^*$
	Прийом їжі	$0,0 \pm 0,0$	$0,32 \pm 0,10^*$
	Прогулянка	$0,0 \pm 0,0$	$0,62 \pm 0,10^*$
	Гігієна	$0,0 \pm 0,0$	$0,85 \pm 0,10^*$
	Досягання	$0,0 \pm 0,0$	$1,38 \pm 0,10^*$
	Стискання	$0,0 \pm 0,0$	$0,4 \pm 0,1^*$
	Мобільність, активність	$0,0 \pm 0,0$	$1,37 \pm 0,10^*$
	Загальний показник	$0,0 \pm 0,0$	$0,9 \pm 0,1^*$
Категорії SF-36	Фізичне функціонування (PF)	$100,0 \pm 0,0$	$57,4 \pm 1,9^*$
	Рольове фізичне функціонування (RP)	$99,0 \pm 0,6$	$14,0 \pm 3,1^*$
	Біль (P)	$100,0 \pm 0,0$	$37,2 \pm 1,6^*$
	Загальне здоров'я (GH)	$97,5 \pm 0,9$	$40,5 \pm 1,6^*$
	Життєздатність (VT)	$100,0 \pm 0,6$	$44,1 \pm 1,4^*$
	Соціальне функціонування (SF)	$95,8 \pm 1,6$	$54,3 \pm 1,9^*$
	Рольове емоційне функціонування (RE)	$98,2 \pm 0,7$	$22,2 \pm 3,9^*$
	Психічне здоров'я (MH)	$96,6 \pm 1,0$	$56,0 \pm 1,6^*$
	Сумарний фізичний компонент (PSH)	$99,1 \pm 0,3$	$37,3 \pm 1,5^*$
	Сумарний психічний компонент (MSH)	$97,4 \pm 0,7$	$44,2 \pm 1,7^*$

Примітки: дані наведені у вигляді $M \pm m$; * — вірогідні відмінності з групою контролю, $p < 0,05$.

ня. Збільшення сумарної дози ГК негативно впливало на фізичну та психічну складову якості життя. Так, у групі хворих із високою сумарною дозою ГК показники PSH та MSH ($33,4 \pm 1,9$ бала та $38,3 \pm 1,8$ бала) були в 1,2 раза нижчими, ніж в осіб із низькою сумарною дозою ГК ($38,6 \pm 1,8$ бала та $46,1 \pm 2,1$ бала).

Проведений аналіз якості життя (SF-36) та HAQ з Z-показником МЩКТ також не виявив вірогідних відмінностей між групами. Відмічена лише тенденція до порушень фізичного компонента здоров'я в осіб з остеопорозом (табл. 3). Лише в групі хворих з остеопорозом показник загального здоров'я (GH) був в 1,2 раза нижчим ($35,8 \pm 2,1$ бала), ніж у хворих із нормальними показниками МЩКТ ($43,4 \pm 2,7$ бала). Сумарний фізичний та психічний компоненти теж мали тенденцію до зниження за умов низької МЩКТ. Водночас показники опитувальника HAQ вірогідно не відрізнялися між досліджуваними групами.

Водночас якість життя, оцінена за SF-36, асоціювалася з дефіцитом вітаміну D (табл. 4). Зокрема, середні значення сумарного фізичного (PSH) та психічного (MSH) компонентів у групі хворих із дефіцитом вітаміну D були на 9,7–17,3 % нижчими, ніж у групі хворих з оптимальним рівнем вітаміну D. Крім того, показник психічного здоров'я (MH) був вірогідно нижчим саме у хворих із дефіцитом вітаміну D. За опитувальником HAQ хворі з оптимальним рівнем вітаміну мали дещо кращі показники ($0,8 \pm 0,1$ бала) функціонального ста-

туса, ніж при недостатньому рівні вітаміну D ($0,9 \pm 0,1$ бала).

У наступній частині дослідження ми оцінили зв'язок між маркерами метаболізму кісткової тканини та показниками якості життя хворих на АС (табл. 5). Виявлено, що при низькому рівні остеокальцину сумарний фізичний компонент здоров'я (PSH) та показник загального здоров'я (GH) були дещо нижчими, ніж при оптимальному рівні, а компоненти психічної складової мали тенденцію до зниження при низькому рівні даного маркера. Не виявлений також зв'язок показників якості життя з концентрацією маркера резорбції кісткової тканини (NTx). Зокрема, при оптимальному рівні NTx сумарний фізичний та психічний компоненти дорівнювали $35,2 \pm 1,8$ бала та $41,6 \pm 2,4$ бала, а при високому рівні — $39,5 \pm 4,0$ бала і $47,4 \pm 4,5$ бала відповідно. Функціональний статус за індексом HAQ також не мав зв'язку з біохімічними маркерами ремоделювання кісткової тканини.

Водночас показники якості життя тісно асоціювалися з високою активністю запального процесу (табл. 6). Зокрема, у групі хворих із високим ступенем активності захворювання (BASDAI > 4) середній показник SF-36 (PSH) становив $34,3 \pm 1,3$ бала порівняно з $44,7 \pm 3,6$ бала у підгрупі хворих із низькою активністю (BASDAI < 4 балів), тобто сумарний фізичний компонент був нижчим на 23,2 %. Сумарний психічний компонент здоров'я (MSH) також вірогідно знижувався в

Таблиця 2. Показники якості життя за даними опитувальників SF-36 та HAQ залежно від віку, тривалості захворювання, форми АС та ГК-навантаження

Група	Показник		
	SF-36		HAQ
	PSH	MSH	
Вік хворих			
< 35 років (n = 28)	37,3 ± 1,5	44,2 ± 3,2	0,90 ± 0,04
35–50 років (n = 62)	35,8 ± 1,8	43,2 ± 2,2	0,9 ± 0,1
> 50 років (n = 15)	37,1 ± 3,2	38,9 ± 3,9*	0,9 ± 0,1
Коефіцієнт кореляції, r	–0,09	–0,23®	0,09
Тривалість захворювання			
< 5 років (n = 20)	37,6 ± 3,8	44,8 ± 4,3	0,8 ± 0,1
5–10 років (n = 53)	36,1 ± 1,8	45,4 ± 2,4	0,9 ± 0,1
< 10 років (n = 32)	39,0 ± 2,9	41,7 ± 2,8	0,9 ± 0,1
Коефіцієнт кореляції, r	0,08	–0,05	0,01
Форма АС			
Центральна (n = 73)	36,4 ± 1,6	43,1 ± 1,9	0,9 ± 0,0
Периферична (n = 32)	32,8 ± 1,9	42,8 ± 2,8	1,0 ± 0,1
ГК-навантаження			
Сумарна доза ГК < 21,6 г (n = 79)	38,6 ± 1,8	46,1 ± 2,1	0,9 ± 0,1
Сумарна доза ГК > 21,6 г (n = 26)	33,4 ± 1,9®	38,3 ± 1,8®	0,9 ± 0,1
Коефіцієнт кореляції, r	–0,13	–0,14	0,16

Примітки: * — вірогідні відмінності порівняно з показниками хворих віком менше за 35 років ($p < 0,05$); * — вірогідні відмінності порівняно з показниками групи хворих із сумарною дозою ГК < 21,6 г ($p < 0,05$); ® — слабкий кореляційний зв'язок (r — від –0,2 до –0,3).

групі з високим ступенем активності (BASDAI > 4 бали). Подібні закономірності спостерігалися і за індексом ASDAS, де показники якості життя (SF-36 — PSH та MSH) мали тенденцію до зниження в осіб із дуже високою активністю захворювання (ASDAS-CPB > 3,5 бала). Низька функціональна спроможність, визначена за індексом BASFI, також асоціювалась із низькою якістю життя хворих. Так, у групі з низьким функціональним статусом (BASFI > 4 бали) середні значення PSH і MSH були на 10,7 та 14,3 % гіршими, ніж у групі зі збереженою функціональною здатністю (BASFI < 4 бали). За даними опитувальника HAQ, у групах із високою активністю захворювання та низькою функціональною спроможністю відзначали найвищі середні показники індексу.

Додатковим підтвердженням негативного впливу високої активності захворювання та низької функціональної здатності на якість життя хворих з АС був виявлений нами вірогідний кореляційний зв'язок між показниками PSH, MSH та HAQ з індексами BASDAI ($r = -0,38; -0,30; 0,29$), ASDAS ($r = -0,20; -0,16; 0,27$) та BASFI ($r = -0,23; -0,27; 0,37$ відповідно).

Обговорення

Результати нашого дослідження продемонстрували, що хворі на АС чоловіки мають гірший стан здоров'я порівняно з контрольною групою у всіх сферах життя, але особливо щодо шкал, що вимірюють фізичний компонент здоров'я. Так, сумарний фізичний компонент ($37,3 \pm 1,5$ бала) був на 16 % гіршим, ніж сумарний психічний компонент ($44,2 \pm 1,7$ бала). За шкалами, що оцінюють фізичне здоров'я, найгірші значення виявлені для показника інтенсивності болю ($37,2 \pm 1,6$ бала) та рольового функціонування ($14,0 \pm 3,1$ бала), зумовленого фізичним станом. За шкалами, що оцінюють психічне здоров'я, також отримані статистично значущі відмінності показників хворих з АС та контрольною групою, при цьому найгірші значення були виявлені для показника рольового функціонування, зумовленого емоційним станом ($22,2 \pm 3,9$ бала). Наші висновки узгоджуються з результатами інших дослідників, які вказують на суттєве зниження якості життя хворих на АС, більшою мірою за рахунок фізичного компонента здоров'я, ніж психічного, хоча обидва вірогідно зменшуються порівняно із контрольною групою [15, 16]. У

Таблиця 3. Показники якості життя за даними опитувальників SF-36 та HAQ залежно від стану кісткової тканини

Показник якості життя		Хворі зі збереженою МЩКТ (Z: $0,45 \pm 0,2$ ум.од.; n = 42)	Хворі з остеопенією (Z: $-1,40 \pm 0,04$ ум.од.; n = 31)	Хворі з остеопорозом (Z: $-2,7 \pm 0,1$ ум.од.; n = 32)
Категорії SF-36	PF	$60,0 \pm 2,7$	$55,0 \pm 2,7$	$53,5 \pm 3,6$
	RP	$20,8 \pm 5,8$	$12,1 \pm 5,8$	$10,2 \pm 4,9$
	P	$38,8 \pm 2,8$	$38,6 \pm 2,5$	$33,6 \pm 2,7$
	GH	$43,4 \pm 2,7$	$37,3 \pm 2,9$	$35,8 \pm 2,1^*$
	VT	$46,1 \pm 2,6$	$42,1 \pm 2,5$	$42,0 \pm 1,9$
	SF	$56,5 \pm 3,4$	$53,6 \pm 2,9$	$52,0 \pm 3,2$
	RE	$23,8 \pm 6,4$	$22,6 \pm 7,3$	$19,8 \pm 6,7$
	MH	$59,1 \pm 2,8$	$55,7 \pm 2,6$	$54,3 \pm 2,6$
	PSH	$40,8 \pm 2,7$	$35,2 \pm 2,3$	$35,8 \pm 2,2$
	MSH	$46,4 \pm 2,8$	$42,2 \pm 3,2$	$43,1 \pm 2,6$
Загальний показник HAQ		$0,9 \pm 0,1$	$0,8 \pm 0,1$	$0,9 \pm 0,1$

Примітка: * — вірогідні відмінності з групою хворих зі збереженою МЩКТ ($p < 0,05$).

Таблиця 4. Показники опитувальників SF-36 та HAQ залежно від рівня вітаміну D в сироватці крові

Показник якості життя		Оптимальний рівень вітаміну D (n = 21)	Недостатність вітаміну D (n = 25)	Дефіцит вітаміну D (n = 35)
Категорії SF-36	PF	$58,1 \pm 3,4$	$55,6 \pm 3,7$	$51,3 \pm 3,4$
	RP	$13,1 \pm 7,2$	$13,0 \pm 5,8$	$10,7 \pm 4,8$
	P	$40,4 \pm 4,2$	$35,9 \pm 2,7$	$35,8 \pm 2,1$
	GH	$40,7 \pm 2,3$	$41,5 \pm 2,9$	$37,8 \pm 2,5$
	VT	$43,6 \pm 2,7$	$41,2 \pm 2,7$	$40,6 \pm 2,0$
	SF	$55,4 \pm 4,7$	$54,5 \pm 3,0$	$46,8 \pm 3,0$
	RE	$28,6 \pm 10,1$	$18,7 \pm 7,7$	$17,0 \pm 5,3$
	MH	$57,3 \pm 4,0$	$54,7 \pm 3,0$	$47,4 \pm 3,1^*$
	PSH	$38,1 \pm 2,9$	$36,3 \pm 2,3$	$34,4 \pm 1,7$
	MSH	$46,2 \pm 4,5$	$42,3 \pm 2,7$	$38,2 \pm 2,2$
Загальний показник HAQ		$0,8 \pm 0,1$	$0,9 \pm 0,1$	$0,9 \pm 0,1$

Примітка: * — вірогідні відмінності з групою хворих з оптимальним рівнем вітаміну D ($p < 0,05$).

Таблиця 5. Показники SF-36 та HAQ залежно від рівня маркерів ремоделювання кісткової тканини

Показник		Остеокальцин		NTx	
		Оптимальний рівень ($> 21,5$ нг/мл; $n = 4$)	Низький рівень ($< 8,11$ нг/мл; $n = 19$)	Оптимальний рівень ($< 104,5$ нг/мл; $n = 45$)	Високий рівень ($> 131,8$ нг/мл; $n = 22$)
Катеропії SF-36	PF	$50,0 \pm 7,4$	$54,0 \pm 2,7$	$57,7 \pm 4,1$	$59,4 \pm 3,5$
	RP	$0,0 \pm 0,0$	$14,4 \pm 4,7$	$13,6 \pm 7,5$	$9,7 \pm 5,8$
	P	$34,0 \pm 7,3$	$36,5 \pm 2,0$	$41,9 \pm 4,1$	$35,6 \pm 4,4$
	GH	$43,0 \pm 3,1$	$35,8 \pm 2,0$	$44,7 \pm 3,8$	$41,1 \pm 3,1$
	VT	$47,5 \pm 4,3$	$39,8 \pm 1,9$	$45,0 \pm 2,9$	$39,4 \pm 2,2$
	SF	$62,5 \pm 15,3$	$52,2 \pm 2,6$	$54,5 \pm 4,5$	$47,2 \pm 3,4$
	RE	$25,0 \pm 25,0$	$20,7 \pm 6,0$	$33,3 \pm 9,8$	$16,7 \pm 8,2$
	MH	$61,0 \pm 14,2$	$53,5 \pm 2,6$	$56,7 \pm 3,5$	$53,8 \pm 3,7$
	PSH	$46,4 \pm 8,4$	$35,2 \pm 1,8$	$39,5 \pm 4,0$	$35,5 \pm 2,9$
	MSH	$49,0 \pm 13,5$	$41,6 \pm 2,4$	$47,4 \pm 4,5$	$39,1 \pm 3,4$
HAQ		$1,0 \pm 0,1$	$0,9 \pm 0,1$	$0,9 \pm 0,1$	$0,9 \pm 0,1$

Таблиця 6. Показники SF-36 та HAQ залежно від активності захворювання, визначеної за ASDAS, BASDAI та функціональним індексом BASFI

Група	SF-36		HAQ
	PSH	MSH	
BASDAI < 4 бали ($n = 30$)	$44,7 \pm 3,6$	$49,4 \pm 3,2$	$0,8 \pm 0,1$
BASDAI > 4 бали ($n = 75$)	$34,3 \pm 1,3^*$	$41,7 \pm 1,8^*$	$1,0 \pm 0,1^*$
Коефіцієнт кореляції, r	$-0,38^{\#}$	$-0,30^{\#}$	$0,29^{\#}$
ASDAS-CPБ 2,1–3,5 бала ($n = 48$)	$38,3 \pm 2,0$	$46,3 \pm 2,4$	$0,7 \pm 0,1$
ASDAS-CPБ $> 3,5$ бала ($n = 57$)	$36,0 \pm 2,1$	$42,4 \pm 2,3$	$1,0 \pm 0,1^*$
Коефіцієнт кореляції, r	$-0,20^{\#}$	$-0,16$	$0,27^{\#}$
BASFI < 4 бали ($n = 33$)	$40,2 \pm 2,6$	$48,8 \pm 2,9$	$0,7 \pm 0,1$
BASFI > 4 бали ($n = 72$)	$35,9 \pm 1,8$	$41,8 \pm 1,9^*$	$1,0 \pm 0,1^*$
Коефіцієнт кореляції, r	$-0,23^{\#}$	$-0,27^{\#}$	$0,37^{\#}$

Примітки: * — вірогідні відмінності з хворими із найнижчими показниками ASDAS, BASDAI та BASFI ($p < 0,05$); $\#$ — помірний кореляційний зв'язок (r — від $-0,3$ до $-0,4$); * — слабкий кореляційний зв'язок (r — від $-0,2$ до $-0,3$).

дослідженні J. Huang та співавт. (2017) сумарний фізичний компонент SF-36 був на 22,7 % нижчим, ніж сумарний психічний компонент ($44,21 \pm 20,79$ проти $54,19 \pm 20,47$; $p < 0,001$) [17].

Наше дослідження не виявило впливу тривалості захворювання на якість життя хворих з АС. Усі субшкали опитувальника SF-36 не мали асоціативного зв'язку з тривалістю захворювання і за даними W. Hamdi та співавт. (2012) [18]. Однак, за даними H. Bodur та співавт. (2011), виявляли вірогідні кореляційні зв'язки між якістю життя (дані опитувальника ASQoL) та тривалістю АС [19].

Подібні закономірності встановлені і щодо ролі віку. Так, медіанний показник сумарного фізичного компонента (PSH) індексу SF-36 не відрізнявся в різних вікових групах і не корелював із віком. Натомість медіана показника сумарного психічного компонента (MSH) була вірогідно гіршою у віковій групі > 50 років. Що стосується літературних даних, то в дослідженні F. Salaffi та співавт. (2009) показники фізичного та психічного компонентів здоров'я були практично порівнянними в усіх вікових групах [20].

Ми показали, що в групі хворих із периферичною формою захворювання спостерігалась тенденція до зниження показників якості життя за даними SF-36 (PSH; MSH) та HAQ порівняно з показниками хворих з центральною формою АС. Подібні результати констатували G. Erol та співавт. (2020), які зазначили, що в пацієнтів із периферичною формою захворювання якість життя була гіршою, ніж в осіб із центральною формою АС, за рахунок фізичного компонента здоров'я [3]. Однак, згідно з даними W. Hamdi та співавт. (2012), таких закономірностей із формою захворювання знайдено не було [18].

Як відомо, тривале використання ГК веде до зниження показників МЩКТ та розвитку остеопорозу, що, у свою чергу, призводить до збільшення ризику переломів та погіршення якості життя. Згідно з результатами нашого дослідження, у хворих із високою сумарною дозою ГК ($> 21,6$ г) відмічалися вірогідно нижчі показники фізичного та психічного компонентів здоров'я, ніж у хворих із низькою сумарною дозою ГК ($< 21,6$ г). Нами не знайдені відомості щодо змін показників якості життя залежно від сумарної дози ГК у хворих на АС.

Зниження МЩКТ практично не позначалося на якості життя хворих з АС. Так, при остеопорозі вірогідно гірші показники якості життя були саме за рахунок фізичної складової здоров'я. Однак при порівнянні показників фізичної та психічної складової залежно від рівнів маркерів синтезу (остеокальцину) та резорбції кісткової тканини (NTx) істотних вірогідних відмінностей не виявлено. Нами не знайдені наукові публікації щодо оцінки якості життя залежно від змін МЩКТ у хворих на АС. Проте в одному з досліджень у китайській популяції хворих на АС особи з вираженим кіфозом мали значно гірший показник фізичного здоров'я порівняно з пацієнтами з кіфозом меншого ступеня [17]. Не виявлено суттєвого зв'язку між рентгенологічними змінами чи наявністю синдесмофітів у хребті з показниками якості життя за SF-36 у дослідженні L. Law та співавт. [16].

Як відомо, вітамін D відіграє важливу роль у патофізіології психологічних порушень, оскільки бере участь у численних нейрофізіологічних процесах, які відбуваються в головному мозку, зокрема нейромодуляції та нейропротекції. Крім того, рецептори вітаміну D присутні на нейронах різних ділянок головного мозку, включаючи цингулярну кору та гіпокамп, які, у свою чергу, залучені до патофізіології психічних розладів [21]. Низький уміст вітаміну D в сироватці крові також пов'язаний зі зниженням фізичного функціонування за рахунок м'язової слабкості, оскільки вітамін D стимулює всмоктування кальцію з кишечника та підтримує рівень кальцію в сироватці крові, який необхідний для мінералізації кісткової тканини та для підтримки функціонування м'язів [22]. Нами встановлено, що в умовах дефіциту вітаміну D показники психічного компонента здоров'я були значно нижчими, ніж при оптимальних рівнях вітаміну саме за рахунок субшкали психічного здоров'я (МН). За шкалами, що оцінюють фізичне здоров'я, також отримані вірогідні відмінності між групою хворих із дефіцитом вітаміну D та оптимальним його рівнем, при цьому найгірші значення були виявлені для показника «рольове фізичне функціонування» (RP). Літературні дані щодо даного питання у хворих на АС є відсутніми, однак у хворих на ревматоїдний артрит та остеоартрит зниження показників психічного й фізичного компонентів здоров'я асоціювались із дефіцитом вітаміну D в сироватці крові [23, 24].

Дане дослідження продемонструвало, що висока активність захворювання (оцінена за рівнем BASDAI та ASDAS) та низька функціональна спроможність є факторами, що призводять до погіршення якості життя у хворих на АС. У всіх випадках середні значення показників SF-36 (PSH, MSH) та HAQ були гіршими в пацієнтів із високою активністю запального процесу та вираженими функціональними обмеженнями. Подібні закономірності раніше були встановлені і в дослідженнях O. Ozdemir та співавт. (2011) і J. Huang та співавт. (2017), де індекси BASDAI та BASFI мали суттєві негативні кореляційні зв'язки з усіма субшкалами опитувальника SF-36 [2, 17]. За даними Q. Wen

та співавт. (2016), індекси BASDAI та BASFI мали тісний зв'язок із показниками фізичного та психічного здоров'я SF-36 ($p < 0,01$) [25]. Однак літературних даних щодо зв'язків між активністю захворювання та психічним компонентом здоров'я знайдено не було. Зокрема, за даними D. Revicki та співавт. (2011), фізичний компонент здоров'я PSH мав високий асоціативний зв'язок з індексами BASDAI та BASFI ($r = -0,47$; $r = -0,65$), тоді як психічний компонент MSH його не мав ($r = -0,22$; $r = -0,15$) [15]. А в дослідженні Y. Turan та співавт. (2007) жодна підгрупа психічного здоров'я не мала вірогідного зв'язку з показниками активності запального процесу [26].

Таким чином, аналізуючи власні дані та результати літературних джерел, варто відмітити, що у хворих на АС чоловіків виявляється суттєве зниження показників якості життя за SF-36 (PSH та MSH) та HAQ, які не мають зв'язку з віком хворих (окрім MSH), формою та тривалістю захворювання, структурно-функціональним станом кісткової тканини, є гіршими в осіб із дефіцитом вітаміну D, високою дозою ГК та високою активністю захворювання.

Висновки

У хворих на АС чоловіків відмічається вірогідне зниження якості життя за даними опитувальника SF-36 та HAQ порівняно з показниками осіб контрольної групи. Щодо фізичного компонента здоров'я, найбільші відмінності виявлені для показника інтенсивності болю ($37,2 \pm 1,6$ бала) та рольового фізичного функціонування ($14,0 \pm 3,1$ бала); щодо шкал, що оцінюють психічне здоров'я, найгірші значення були виявлені для показника рольового емоційного функціонування ($22,2 \pm 3,9$ бала).

Показники якості життя не мають зв'язку з віком хворих, тривалістю захворювання та формою АС, а також зі структурно-функціональним станом кісткової тканини та біохімічними маркерами її ремоделювання (Z-показник, остеокальцин, NTx).

У групі з дефіцитом вітаміну D порівняно з оптимальним його значенням відмічається зниження показників психічного компонента здоров'я саме за рахунок субшкали «психічне здоров'я». Установлено чіткий зворотний зв'язок між якістю життя та ступенем активності запального процесу за ASDAS, BASDAI та ГК-навантаженням.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та будь-яку фінансову підтримку при написанні статті.

Внесок кожного автора: Шевчук С.В. — аналіз та обробка отриманих даних, написання тексту, концепція і дизайн дослідження; Павлюк О.М. — збір та обробка матеріалів, аналіз отриманих даних, написання тексту.

Список літератури

1. Geusens P., De Winter L., Quaden D. et al. The prevalence of vertebral fractures in spondyloarthritis: relation to disease characteristics, bone mineral density, syndesmo-

phytes and history of back pain and trauma. *Arthritis Res. Ther.* 2015. 17. 294.

2. Ozdemir O. Quality of life in patients with ankylosing spondylitis: relationships with spinal mobility, disease activity and functional status. *Rheumatol. Int.* 2011. 31(5). 605-610. doi: 10.1007/s00296-009-1328-2.

3. Eloeley G., Aboughanima A., Ganab S., Elziat H. Health-Related Quality of Life in Patients with Ankylosing Spondylitis: Relationship with Disease-Related Variables. *Curr. Rheumatol. Rev.* 2020. 16(4). 311-318. doi: 10.2174/1573397115666191018162606.

4. Шевчук С.В., Звягіна О.В. Якість життя у пацієнтів з анкілозним спондилітом, зв'язок з перебігом захворювання та наявністю анемічного синдрому. *Український ревматологічний журнал.* 2020. 79(1). 76-82. doi: 10.32471/rheumatology.2707-6970.79.14825.

5. Rencber N., Saglam G., Huner B., Kuru O. Presence of Fibromyalgia Syndrome and Its Relationship with Clinical Parameters in Patients with Axial Spondyloarthritis. *Pain Physician.* 2019. 22(6). 579-585.

6. Ribeiro S., Albuquerque E., Bortoluzzo A. et al. Quality of life in spondyloarthritis: analysis of a large Brazilian cohort. *Rev. Bras. Reumatol. Engl. Ed.* 2016. 56(1). 22-27.

7. Ulu M., Batmaz İ., Dilek B., Çevik R. Prevalence of osteoporosis and vertebral fractures and related factors in patients with ankylosing spondylitis. *Chin. Med. J. (Engl.)*. 2014. 127(15). 2740-2747.

8. Pray C., Feroz N., Nigil Haroon N. Bone Mineral Density and Fracture Risk in Ankylosing Spondylitis: A Meta-Analysis. *Calcif. Tissue Int.* 2017. 101(2). 182-192. doi: 10.1007/s00223-017-0274-3.

9. Takada J., Iba K., Yamashita T., Katahira G. QOL in osteoporotic patients with vertebral fractures. *Clin. Calcium.* 2004. 14(3). 442-446.

10. Rudwaleit M., van der Heijde D., Landewé R. et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann. Rheum. Dis.* 2019. 78(6). 59.

11. Lukas C., Landewé R., Sieper J. et al. Assessment of SpondyloArthritis international Society. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases.* 2009. 68(1). 18-24.

12. Zochling J. Measures of symptoms and disease status in ankylosing spondylitis: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), Ankylosing Spondylitis Quality of Life Scale (ASQoL), Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), Bath Ankylosing Spondylitis Global Score (BAS-G), Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI), Dougados Functional Index (DFI), and Health Assessment Questionnaire for the Spondylarthropathies (HAQ-S). *Arthritis care & research.* 2011. 63(11). 47-58.

13. Амирджанова В.Н., Койлубаева Г.М. Методология оценки качества жизни в практике ревматолога. *Научно-практическая ревматология.* 2003. 2. 72-76.

14. Bruce B., Fries J. The Health Assessment Questionnaire (HAQ). *Clin. Exp. Rheumatol.* 2005. 23(5). 14-18.

15. Revicki D., Rentz A., Luo M., Wong R. Psychometric characteristics of the short form 36 health survey and functional assessment of chronic illness Therapy-Fatigue subscale for patients with ankylosing spondylitis. *Health Qual. Life Outcomes.* 2011. 9. 36-45.

16. Law L., Beckman Rehnman J., Deminger A. et al. Factors related to health-related quality of life in ankylosing spondylitis, overall and stratified by sex. *Arthritis Res. Ther.* 2018. 20(1). 284.

17. Huang J., Qian B., Qiu Y. et al. Quality of life and correlation with clinical and radiographic variables in patients with ankylosing spondylitis: a retrospective case series study. *BMC Musculoskelet. Disord.* 2017. 18(1). 352. doi: 10.1186/s12891-017-1711-1.

18. Hamdi W., Haouel M., Ghannouchi M., Mansour A., Kchir M.M. Validation de la version dialectale tunisienne de l'ankylosing spondylitis quality of life (ASQoL). *Tunis. Med.* 2012. 90(7). 564-570.

19. Bodur H., Ataman S., Rezvani A. et al. Quality of life and related variables in patients with ankylosing spondylitis. *Qual. Life Res.* 2011. 20(4). 543-549. doi: 10.1007/s11136-010-9771-9.

20. Salaffi F., Carotti M., Gasparini S., Intorcchia M., Grassi W. The health-related quality of life in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and psoriatic arthritis: a comparison with a selected sample of healthy people. *Health Qual. Life Outcomes.* 2009. 18. 7-25.

21. Anglin R., Samaan Z., Walter S. et al. Vitamin D deficiency and depression in adults: systematic review and meta-analysis. *Br. J. Psychiatry.* 2013. 202. 100-107.

22. Verde Z., Giaquinta A., Sainz C., Ondina M., Araque A. Bone Mineral Metabolism Status, Quality of Life, and Muscle Strength in Older People. *Nutrients.* 2019. 11(11). 2748. doi: 10.3390/nu11112748.

23. Raczkiewicz A., Kisiel B., Kulig M., Thustochowicz W. Vitamin D status and its association with quality of life, physical activity, and disease activity in rheumatoid arthritis patients. *J. Clin. Rheumatol.* 2015. 21(3). 126-130. doi: 10.1097/RHU.0000000000000233.

24. Ata E., Kosem M. Vitamin D Status and Its Association With Quality of Life, Physical Activity, and Disease Activity in Rheumatoid Arthritis Patients. *J. Clin. Rheumatol.* 2017. 23(8). 448.

25. Wen Q., Yang J., Ji X. et al. Clinical value of Short Form-36 and clinical measures in a prospective cohort study of ankylosing spondylitis patients. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2016. 96(9). 681-684.

26. Turan Y., Duruöz M., Cerrahoglu L. Quality of life in patients with ankylosing spondylitis: a pilot study. *Rheumatol. Int.* 2007. 27(10). 895-899.

Отримано/Received 20.04.2021

Рецензовано/Revised 14.05.2021

Прийнято до друку/Accepted 01.06.2021 ■

Information about authors

Sergii Shevchuk, Md, PhD, Professor, Head of the Department of the Internal Medicine 2, National Pirogov Memorial Medical University, Scientific and Research Institute of Invalid Rehabilitation (Educational Scientific Treatment Complex) of the National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, 21018, Ukraine; e-mail: shev.sv76@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5649-2775>
 Oksana Pavliuk, PhD student of the III years of study in the internal medicine of the Medical Faculty of the National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine; e-mail: pavliukoksana@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-5582-3800>

S.V. Shevchuk^{1,2}, O.M. Pavliuk¹

¹National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

²Scientific and Research Institute of Invalid Rehabilitation (Educational Scientific Treatment Complex) of the National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

Life quality of men with ankylosing spondylitis: association with the disease course and the structural and functional state of bone tissue

Abstract. Background. Multiple peculiarities of ankylosing spondylitis clinical course have a significant influence on the physical, mental and social status of patients. Systemic loss of bone tissue manifesting itself through the development of osteoporosis and its complications is not excluded either. However, currently there is no sufficiently clear information on the influence of osteoporosis or its metabolic components, as well as peculiarities of the disease clinical course on the physical and mental health components in the patients suffering from ankylosing spondylitis. Purpose: to study the quality of life indices using the SF-36 and HAQ questionnaires in men suffering from ankylosing spondylitis and to assess the associations of these indexes with the disease clinical course as well as structural and functional state of bone tissue.

Materials and methods. 105 men suffering from ankylosing spondylitis and 25 practically healthy persons of the appropriate age and sex forming the control group were examined. In order to assess the quality of life indices, the SF-36 and HAQ questionnaires were used. **Results.** It was established that men suffering from ankylosing spondylitis showed reliably lower indices of physical

(37.3 ± 1.5 points) and mental (44.2 ± 1.7 points) health components if compared to the control group (99.1 ± 0.3 ; 97.4 ± 0.7 points respectively). Under conditions of the low bone mineral density, quality of life indices (PCS; MCS) were only 12.2–7.1 % lower than in the patients with a preserved bone mineral density. It was shown that under conditions of the Vitamin D deficiency, quality of life components were significantly worse, specifically on account of the mental health component ($p < 0.05$). It was also established that the lower quality of life was closely associated with a high activity of the inflammatory process (ASDAS-CRP, BASDAI) and a high dose of glucocorticoids. **Conclusions.** Men suffering from ankylosing spondylitis show a significant reduction of life quality indices by the SF-36 (PCS; MCS) and HAQ questionnaires, which demonstrate no association with the age of the patients (except for MCS), disease form and duration, structural and functional state of bone tissue. However, they are significantly worse in subjects with the Vitamin D deficiency, a high dose of glucocorticoids and high disease activity.

Keywords: life quality; ankylosing spondylitis; osteoporosis



*«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



ЛІКУВАННЯ
ХРАПУ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55



ВІДПОЧИНЬ ВІД БОЛЮ!

НЕЙРОПЕА

сприяє зменшенню
інтенсивності
довготривалого болю*



НЕЙРОПЕА. Капсули № 30. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розповсюдження на конференціях, симпозіумах та заходах з медичної тематики. Не є лікарським засобом. Інформація надана скорочено. Перед застосуванням рекомендовано ознайомитися з листом-вкладишем та проконсультуватися з лікарем. Має застереження щодо споживання. Зберігати в недоступному для дітей місці. Назва та місцезнаходження виробника: ТОВ «ФЗ "БІОФАРМА"», Україна, 09100, Київська обл., м. Біла Церква, вул. Київська, 37, тел.: (044) 277-36-10. Дистриб'ютор: ДП «СТАДА-Україна», 03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 12, 2 вежа, 4 поверх. E-mail: ukraine.office@stada.com. За додатковою інформацією або зі скаргами на якість продукції звертайтеся за адресою: ДП «СТАДА-УКРАЇНА», 03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 12. E-mail: ukraine.office@stada.com. HCP-NEU-01-02062021.

© 2021 ДП «СТАДА-УКРАЇНА»

* За рахунок здатності молекули пальмітолетаноламіду брати участь у зменшенні медіаторів запалення у нервовій тканині, стабілізації мембран тучних клітин та зменшенні аферентної ноцицепції периферичної нервової системи.

Мікроглія й тучні клітини: нові мішені для лікування хронічного болю

Резюме. Стаття присвячена проблемі ефективного управління хронічним болем. Наводиться огляд відомих на сьогодні механізмів розвитку й підтримки хронічного болю й можливих методів впливу на них. Однією з причин недостатньої ефективності лікування хронічного болю в деяких пацієнтів є використання схем лікування препаратами, що діють виключно на мішені, розташовані в нервових структурах, тоді як на сьогодні встановлена важлива роль мікроглії й тучних клітин у процесах розвитку та підтримки хронічних больових станів. Наводиться опис нового класу препаратів групи ацилетаноламідів, представником якого є пальмітоїлетаноламід. Пальмітоїлетаноламід здатний модулювати активність мікроглії й тучних клітин, підвищуючи таким чином поріг болю й ефективність комплексної терапії. Застосування пальмітоїлетаноламідів у пацієнтів із хронічним болем може підвищити ефективність терапії.

Ключові слова: хронічний біль; мікроглія; пальмітоїлетаноламід

Вступ

Хронічний біль становить серйозну проблему для багатьох країн світу, спричиняючи страждання як окремого пацієнта, так і його сім'ї, оточення й суспільства в цілому [1, 2]. Згідно з даними літератури, поширеність хронічного болю досить велика й, за різними оцінками, варіює від 20 до 40 % у загальній популяції [3–5]. Хронічний запальний (ноцицептивний) біль зазвичай спричинюється травмою або пошкодженням тканини, тоді як хронічний нейропатичний біль викликаний пошкодженням соматосенсорної нервової системи [6–8]. Важливо відзначити, що при хронічному болі переважно запального/автоімунного генезу (наприклад, при ревматоїдному артриті) може мати місце нейропатичний компонент болю [9, 10]. У свою чергу, переважно в нижніх кінцівках біль може також супроводжуватися активацією імунних клітин і запальними реакціями [10, 11].

Лікування хронічного болю є складним завданням. Зараз у клінічній практиці застосовуються такі класи знеболювальних препаратів: нестероїдні протизапальні препарати, антиконвульсанти, антидепресанти, місцеві анестетики, прості анагететики, опіоїди. Незважаючи на досить широкий спектр класів препаратів, рідко вдається досягти повного усунення хронічного болю, а в частини пацієнтів під час терапії відзначаються побічні ефекти, через які доводиться коригувати схему лікування [12]. Пошук і розробка ефективних і

безпечних методів терапії хронічного болю є вкрай актуальним завданням для сучасної медичної та фармацевтичної науки.

Оскільки передача больових імпульсів відбувається по нейронах, механізм дії більшості доступних сьогодні на ринку препаратів націлений саме на них [13]. Однак у разі хронічного болю нейрони соматосенсорної системи не є єдиними учасниками процесу. Велика кількість літературних даних свідчить про важливість запальних процесів (нейрозапалення) і гліальних клітин, які беруть у цьому участь [14, 15]. Нейрозапалення характеризується інфільтрацією ураженої тканини імунними клітинами, активацією здорових та гліальних клітин і підвищенням вироблення прозапальних медіаторів, які відіграють важливу роль у підтримці процесів хронічного болю на рівні периферичної та центральної нервової системи [16–18]. Стан хронічного нейрозапалення може довго підтримуватися за рахунок дисбалансу між про- та протизапальними медіаторами [19–21].

Механізми хронізації болю

Виходячи з визначення нейропатичного болю, прийнято вважати, що його виникненню повинна передувати травма нерва. Однак пошкодження нерва не завжди призводить до нейропатичного болю [22, 23]. Одним із можливих механізмів хронізації болю є запалення

лення в певній ділянці периферичної або центральної нервової системи, що спостерігається вже після відновлення структури в місці первинного ушкодження нерва [24, 25]. Це нейрозапалення призводить до виникнення гліальної дисфункції, яка ще більше посилює й підтримує запальні реакції. До інших механізмів, які сприяють хронізації болю, відносяться тривала потенціація, периферична і центральна сенситизація, патологічна нейропластичність, ектопічна нейрональна активність і дизінгібіція. У рамках цієї статті ці механізми детально розглядатися не будуть.

Мікроглія й тучні клітини

Тучні клітини (ТК) уперше були описані в 1878 році лауреатом Нобелівської премії Паулем Ерліхом, який охарактеризував гістохімічні властивості й характерні морфологічні фенотипи цих клітин [26]. ТК у людей беруть свій початок із клітин кісткового мозку, а саме із CD34⁺/CD117⁺ плюрипотентних клітин-попередників [27]. ТК циркулюють у кровоносному руслі як клітини-прекурсори й завершують свою диференціацію в тих тканинах, де вони будуть функціонувати. Добре вивчена роль ТК у процесах алергічних і запальних реакцій, пов'язаних з імунोगлобуліном типу Е [28, 29].

Пошкодження периферичної нервової системи призводить до виникнення слабо виражених запальних процесів. Виділяються такі прозапальні медіатори, як оксид азоту, брадикінін і простагландин. Під їх дією ендотелій кровоносних судин у місці пошкодження стає більш проникним, лейкоцити мігрують у пошкоджену тканину [30].

У центральній нервовій системі (ЦНС) ці процеси призводять до порушення функції гематоенцефалічного бар'єра й збільшення його проникності. Це стає причиною міграції лейкоцитів із кров'яного русла в оточуючу тканину, де вони трансформуються в клітини мікроглії [31–34]. Активована мікроглія продукує ще більше прозапальних цитокінів, таких як інтерлейкін-1 і фактор некрозу пухлини. У свою чергу, інтерлейкін-1 активує астроцити, які продукують ще більше інтерлейкіну-1, створюючи замкнуте коло патологічних реакцій [35–37]. Ці зміни пов'язані з утворенням нових синаптичних зв'язків, які підтримують передачу больових імпульсів і сприяють перебудові існуючих нейрональних зв'язків [38–40].

Мікроглія й астроцити

Клітини мікроглії й астроцити (представники макроглії) є нейрональними за своєю природою, проте не мають властивості збудження під дією нервових імпульсів [21, 41, 42]. Навпаки, вони оточують і взаємодіють із нейронами і відіграють важливу роль у їх модуляції й підтримці запальних процесів у нервовій тканині, що призводить до підвищення збудливості нейронів, посилення й пролонгації передачі больової імпульсації [43, 44].

У кількісному вираженні клітини мікроглії й астроцити представлені найбільше і становлять 70 % усіх клітин нервової системи [45]. Клітини мікроглії

запускають процеси нейрозапалення в ЦНС. Було показано, що вже через 2 доби після пошкодження периферичного нерва відзначається виражена проліферація клітин мікроглії в спинному мозку [46]. Таким чином, можна сказати, що мікроглія відіграє роль «спускового гачка» процесів нейрозапалення, які потім ще більше розвиваються й підтримуються астроцитами [24].

Астроцити є найбільш представленими в кількісному вираженні клітинами в ЦНС і значимо впливають на нейрональну активність. Астроцити мають зірчасту форму з довгими тонкими відростками й займають у ЦНС стратегічне положення між судинами й нейронами, таким чином впливаючи на нейрональну активність і вироблення нейротрансмітерів [43]. Астроцити мають на своїй поверхні рецептори й можуть виробляти велику кількість прозапальних речовин. Усього один астроцит своїми численними відростками може контактувати зі 100 000 синапсів [47, 48]. Даний факт обумовлює колосальний вплив астроцитів на синаптичну активність.

Одним із механізмів впливу астроцитів на синаптичну активність є Ca²⁺, який міститься всередині клітин. Вивільнення Ca²⁺ може стимулюватися різними прозапальними субстанціями [49, 50]. G-протеїни зв'язуються з рецепторами на поверхні астроцитів, що призводить до вивільнення Ca²⁺ з ендоплазматичного ретикулула астроцитів і створення так званої кальцієвої хвилі [51]. Ця «хвиля» здатна модулювати нейрональну синаптичну активність, значно підвищуючи кількість імпульсацій і сприяючи таким чином процесам хронізації болю [52, 53].

Відомі на сьогодні механізми хронізації болю дозволяють припустити, що майбутні напрямки в пошуку й розробці нових молекул для лікування хронічного болю будуть спрямовані саме на клітини мікроглії й тучні клітини, вплив на які буде сприяти відновленню балансу про- та протизапальних медіаторів [19–21].

Можливості впливу на клітини глії

Однією з уже відомих і добре вивчених речовин, здатних впливати на клітини мікроглії й астроцити, є пальмітоїлетаноламід (ПЕА). Ця молекула є представником класу ендогенних ацилетаноламідів, які у великій кількості представлені в різних тканинах, включаючи нервову (рис. 1) [54]. Уперше молекула була виділена в 1990-х роках дослідницькою групою нобелівського лауреата Р.Л. Монтальчіні [55]. Було встановлено, що ПЕА впливає на тучні клітини і клітини глії, знижуючи їх активність [56–58]. ПЕА в нормі синтезується організмом і підтримується на певному рівні залежно від його функціонального стану [54]. Так, у разі стресу, пошкодження тканини або станів, що супроводжуються болем, рівень ПЕА знижується [59].

У дослідженнях на тваринах було встановлено здатність ПЕА впливати на запалення, зменшуючи його і, як наслідок, больові відчуття [60]. Цей ефект був дозозалежним і на моделях хронічного запалення і хронічного нейропатичного болю дозволяв не тільки

зменшити біль, а й сприяти збереженню морфології периферичних нервів, зменшенню ендоневрального набряку, активації тучних клітин і виробленню про-запальних медіаторів у місці пошкодження тканини [61–64]. Таким чином, ґрунтуючись на даних експериментальних досліджень, можна зробити висновок про те, що ПЕА, впливаючи на різні процеси в нервовій тканині, має хвороба-модифікуючі властивості.

Останніми роками з'явилася велика кількість клінічних досліджень, що підтверджують протибольові властивості ПЕА при різних станах, що супроводжуються хронічним болем [65, 66].

Одним із ключових досліджень ПЕА в клінічній практиці стала робота групи італійських дослідників на чолі з Guida [67]. Авторами було проведене подвійне сліпе плацебо-контрольоване рандомізоване дослідження 636 пацієнтів, які страждають від болю в нижній частині спини, з підтвердженою компресією нервових корінців попереково-крижової локалізації. Середній рівень болю за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) становив 6,5 бала. Пацієнти були розділені на 3 групи: перша отримувала плацебо, друга — ПЕА 300 мг/добу, третя — ПЕА 600 мг/добу. Результати через 3 тижні від початку лікування були такими: у групі плацебо рівень болю зменшився з 6,5 до 4,5 бала за ВАШ; у групі ПЕА 300 мг/добу — із 6,5 до 3,5 бала; у групі ПЕА 600 мг/добу — із 7,1 до 2,1 бала. ПЕА в мен-

шій дозі (300 мг) був значно кращим порівняно з плацебо, а ПЕА в більш високих дозах (600 мг) був значно кращим порівняно як і з більш низькою дозою, так і з плацебо. Небажаних явищ не було відзначено в жодного пацієнта.

В іншому спостережному клінічному дослідженні Domenico Chirchiglia та співавт. ПЕА призначався пацієнтам, які страждають від хронічного болю, пов'язаного з корінцевою патологією поперекового відділу хребта, без показань до хірургічного лікування [55]. Був проведений ретроспективний аналіз серії з 100 клінічних випадків пацієнтів, кожен із яких пройшов клініко-діагностичні дослідження, які показали наявність патологій тіла хребця і міжхребцевих дисків, переважно дегенеративного характеру (спондилоартроз, спондилодискартроз, протрузія диска), виключаючи грижі диска, які відносилися до випадків, що вимагають хірургічного втручання. Усі пацієнти отримували ультрамікронізований ПЕА (умПЕА): перші 10 днів по 1200 мг/добу у формі саше, потім ще 20 днів по 1200 мг/добу у формі таблеток, а потім ще 1 місяць по 600 мг/добу у формі таблеток. Протягом перших 4 днів пацієнти також приймали 500 мг парацетамолу з 30 мг кодеїну 1 раз на добу, а далі — тільки за потребою. Були отримані досить цікаві результати щодо зменшення рівня больових відчуттів (рис. 2–4). Примітне те, що при цьому в жодного пацієнта не відзначалося будь-яких побічних ефектів.

В іншому дослідженні оцінювалася ефективність умПЕА 1200 мг 1 раз на добу як доповнення до базової терапії пацієнтів із діабетичним або посттравматичним нейропатичним болем [68]. 30 пацієнтів із хронічним нейропатичним болем були обстежені на старті додаткової терапії, а також на 10-й і 40-й дні лікування. Базова терапія залишалася без змін. У результаті застосування додаткової терапії відзначалося значне зниження рівня болю за ВАШ на 10-ту добу із $8,20 \pm 1,53$ бала до $6,40 \pm 1,83$ бала ($p < 0,002$). На 40-й день терапії рівень болю за ВАШ знизився до $5,80 \pm 2,04$ бала ($p < 0,001$). Дослідження показало значне зниження

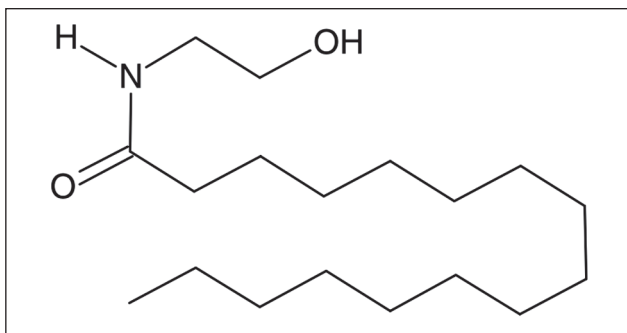


Рисунок 1. Структура молекули ПЕА

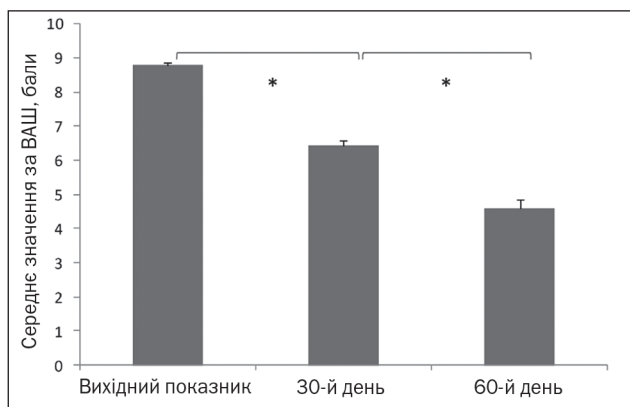


Рисунок 2. Динаміка інтенсивності болю в 72 пацієнтів, які страждали від вираженого болю, із вихідними показниками за ВАШ від 8 до 10 балів. На фоні лікування середні значення зменшуються з $8,7 \pm 0,1$ бала до $6,40 \pm 0,15$ бала на 30-й день, до $4,60 \pm 0,29$ бала — на 60-й день, * — $p < 0,0001$

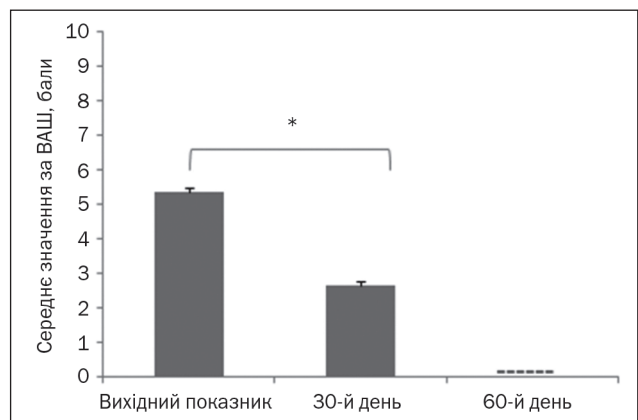


Рисунок 3. Динаміка інтенсивності болю в 14 пацієнтів, які страждали від помірного болю, із вихідними показниками за ВАШ від 5 до 6 балів. На фоні лікування середні значення зменшуються із $5,3 \pm 0,1$ бала до $2,6 \pm 0,1$ бала на 30-й день, до 0 — на 60-й день, * — $p < 0,0001$

рівня болю на тлі прийому умПЕА, проте мало низку обмежень, які включали короткий наглядовий період і відкритий дизайн дослідження.

Лікарська форма ПЕА

ПЕА погано розчиняється у воді, тому коефіцієнт розчинності часто є бар'єром до досягнення високої біодоступності при прийомі препарату всередину. Коефіцієнт розчинності залежить від низки факторів, одним із яких є розмір частинок ПЕА. У більшості клінічних досліджень застосовується мікронізований або ультрамікронізований ПЕА. Менший розмір частинок дозволяє домогтися більш швидкого всмоктування за рахунок збільшення загальної площі поверхні частинок (рис. 5) [65].

В іншому дослідженні була показана ефективність ПЕА щодо зменшення болю при остеоартриті (ОА) [69]. Біль при ОА вважається змішаним, він має ноцицептивний і нейропатичний компоненти одночасно. Було проведено подвійне сліпе рандомізоване групове контрольоване дослідження 24 пацієнтів, які страждають від ОА скронево-нижньощелепного суглоба. Пацієнти були розділені на дві групи: перша ($n = 12$)

отримувала ПЕА (300 мг вранці плюс 600 мг ввечері протягом 7 днів, потім 300 мг 2 рази на добу протягом ще 7 днів); друга ($n = 12$) отримувала ібупрофен (600 мг 3 рази на добу протягом двох тижнів). Параметрами, які контролювалися в даному дослідженні, були частота виникнення й інтенсивність спонтанного болю, а також градус максимального відкриття рота. У результаті лікування обидва параметри вірогідно покращилися в групі ПЕА порівняно з групою ібупрофену.

ПЕА був досліджений у 8 клінічних випробуваннях у пацієнтів із болем у спині, компресією сідничного нерва й тунельними синдромами серединного нерва, у яких сумарно взяли участь 1366 пацієнтів. Gatti з колегами провели одне з найбільш великих спостережних досліджень за участю 610 пацієнтів, які страждають від різних хронічних больових синдромів [70]. 331 пацієнт страждав від люмбоішіалгії, 54 — від болю в суглобах, 44 — від постгерпетичної невралгії, 32 — від діабетичного нейропатичного болю, 76 — від болю після невдалої операції на спині, 22 — від онкологічного болю і 51 — від змішаних больових синдромів. Середній рівень болю за ВАШ на початку дослідження становив $6,5$ бала. Пацієнти отримували ПЕА 600 мг 2 рази на добу протягом 3 тижнів із наступним переходом на одноразовий добовий прийом протягом 4 тижнів. ПЕА був доданий до базової протибольової терапії або застосовувався як монотерапія. На тлі прийому ПЕА середній рівень болю за ВАШ зменшився з $6,4 \pm 1,4$ бала до $2,5 \pm 1,3$ бала. У пацієнтів, які не приймали базову терапію, монотерапія ПЕА була однаково ефективна щодо зменшення рівня хронічного болю. При цьому при прийомі ПЕА не відзначалося ні побічних ефектів, ні лікарських взаємодій.

Висновки

Проаналізувавши наявні на сьогодні літературні дані, можна сказати, що клітини нейроглії й тучні клітини відіграють важливу роль у розвитку та підтримці процесів хронічного болю й нейрозапалення. Результати, які демонструє ПЕА в різних клінічних дослідженнях, дозволяють говорити про ПЕА як про перспективну молекулу, яку доцільно застосовувати в складі

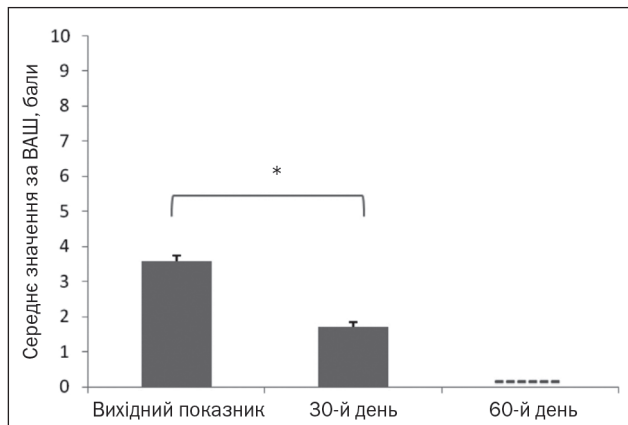


Рисунок 4. Динаміка інтенсивності болю в 14 пацієнтів, які страждали від слабо вираженого болю, із вихідними показниками за ВАШ від 2 до 4 балів. На фоні лікування середні значення зменшуються з $3,5 \pm 0,2$ бала до $1,7 \pm 0,1$ бала на 30-й день, до 0 — на 60-й день, * — $p < 0,0001$

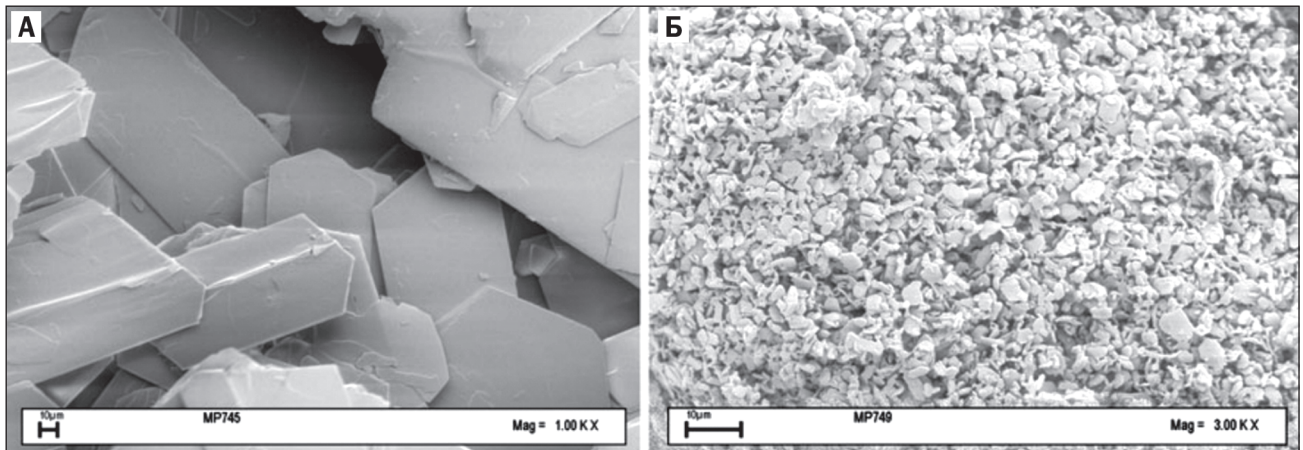


Рисунок 5. Мікрофотографії природного (А) й ультрамікронізованого (Б) ПЕА, отримані за допомогою скануючої електронної мікроскопії. Розмір відрізка — 10 мікронів у кожній із панелей

комплексної терапії, враховуючи добру переносимість і низьку імовірність виникнення побічних ефектів при прийомі препарату.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

- Langley P., Müller-Schwefe G., Nicolaou A., Liedgens H., Pergolizzi J., Varrassi G. The societal impact of pain in the European Union: health-related quality of life and healthcare resource utilization. *Journal of Medical Economics*. 2010 Sep. 13(3). 571-81.
- Langley P., Müller-Schwefe G., Nicolaou A., Liedgens H., Pergolizzi J., Varrassi G. The impact of pain on labor force participation, absenteeism and presenteeism in the European Union. *Journal of Medical Economics*. 2010 Dec. 13(4). 662-72.
- Breivik H., Collett B., Ventafridda V., Cohen R., Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe. Prevalence, impact on daily life, and treatment. *European Journal of Pain*. 2006 May. 10(4). 287-287.
- Bouhassira D., Lantéri-Minet M., Attal N., Laurent B., Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain*. 2008 Jun. 136(3). 380-7.
- Todd A., McNamara C.L., Balaj M., Huijts T., Akhter N., Thomson K. et al. The European Epidemic: pain prevalence and socioeconomic inequalities in pain across 19 European countries. *Eur. J. Pain*. 2019 Apr 30. ejp.1409.
- Miller R.E., Miller R.J., Malfait A.-M. Osteoarthritis joint pain: The cytokine connection. *Cytokine*. 2014 Dec. 70(2). 185-93.
- Loeser J.D., Treede R.-D. The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. *Pain*. 2008 Jul. 137(3). 473-7.
- Jay G.W., Barkin R.L. Neuropathic pain: Etiology, pathophysiology, mechanisms, and evaluations. *Disease-a-Month*. 2014 Jan. 60(1). 6-47.
- Van de Laar M. Pain Treatment in Arthritis-Related Pain: Beyond NSAIDs. *TORJ*. 2012 Dec 12. 6(1). 320-30.
- Dimitroulas T., Duarte R.V., Behura A. et al. Neuropathic pain in osteoarthritis: A review of pathophysiological mechanisms and implications for treatment. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2014 Oct. 44(2). 145-54.
- Walters E.T. Neuroinflammatory contributions to pain after SCI: Roles for central glial mechanisms and nociceptor-mediated host defense. *Experimental Neurology*. 2014 Aug. 258. 48-61.
- Dworkin R.H., O'Connor A.B., Audette J. et al. Recommendations for the Pharmacological Management of Neuropathic Pain: An Overview and Literature Update. *Mayo Clinic Proceedings*. 2010 Mar. 85(3). S3-14.
- Paladini A., Fusco M., Cenacchi T. et al. Palmitoylethanolamide, a Special Food for Medical Purposes, in the Treatment of Chronic Pain: A Pooled Data Meta-analysis. *Pain Physician*. 2016 Feb. 19(2). 11-24.
- Qian Y. Mast Cells and Neuroinflammation. *Med. Sci Monit. Basic Res*. 2014. 20. 200-6.
- Block L. Glial dysfunction and persistent neuropathic postsurgical pain. *Scandinavian Journal of Pain*. 2016 Jan 1. 10(1). 74-81.
- Mika J., Zychowska M., Popiolek-Barczyk K., Rojewska E., Przewlocka B. Importance of glial activation in neuropathic pain. *European Journal of Pharmacology*. 2013 Sep. 716(1-3). 106-19.
- Ji R.-R., Xu Z.-Z., Gao Y.-J. Emerging targets in neuroinflammation-driven chronic pain. *Nat. Rev. Drug Discov*. 2014 Jul. 13(7). 533-48.
- Tiwari V., Guan Y., Raja S.N. Modulating the delicate glial-neuronal interactions in neuropathic pain: Promises and potential caveats. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2014 Sep. 45. 19-27.
- Serhan C.N., Savill J. Resolution of inflammation: the beginning programs the end. *Nat. Immunol*. 2005 Dec. 6(12). 1191-7.
- Buckley C.D., Gilroy D.W., Serhan C.N., Stockinger B., Tak P.P. The resolution of inflammation. *Nat. Rev. Immunol*. 2013 Jan. 13(1). 59-66.
- Skaper S.D., Facci L., Giusti P. Mast cells, glia and neuroinflammation: partners in crime? *Immunology*. 2014 Mar. 141(3). 314-27.
- Dualé C., Ouchchane L., Schoeffler P. et al. Neuropathic Aspects of Persistent Postsurgical Pain: A French Multicenter Survey With a 6-Month Prospective Follow-Up. *The Journal of Pain*. 2014 Jan. 15(1).
- Martinez V., Ammar S.B., Judet T., Bouhassira D., Chauvin M., Fletcher D. Risk factors predictive of chronic postsurgical neuropathic pain: The value of the iliac crest bone harvest model. *Pain*. 2012 Jul. 153(7). 1478-83.
- Calvo M., Bennett D.L.H. The mechanisms of microgliosis and pain following peripheral nerve injury. *Experimental Neurology*. 2012 Apr. 234(2). 271-82.
- Ellis A., Bennett D.L.H. Neuroinflammation and the generation of neuropathic pain. *British Journal of Anaesthesia*. 2013 Jul. 111(1). 26-37.
- Beaven M.A. Our perception of the mast cell from Paul Ehrlich to now. *Eur. J. Immunol*. 2009 Jan. 39(1). 11-25.
- Gilfillan A.M., Austin S.J., Metcalfe D.D. Mast Cell Biology: Introduction and Overview. In: Gilfillan A.M., Metcalfe D.D., editors. *Mast Cell Biology* [Internet]. Boston, MA: Springer US, 2011 [cited 2019 Jul 19]. 2-12. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4419-9533-9_1
- Skaper S.D., Giusti P., Facci L. Microglia and mast cells: two tracks on the road to neuroinflammation. *The FASEB Journal*. 2012 Aug. 26(8). 3103-17.
- Stone K.D., Prussin C., Metcalfe D.D. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010 Feb. 125(2). S73-80.
- Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*. 2008 Jul. 454(7203). 428-35.
- De Vries H.E. et al. The influence of cytokines on the integrity of the blood-brain barrier in vitro. *Journal of Neuroimmunology*. 1996 Jan. 64(1). 37-43.
- Huber J.D., Witt K.A., Hom S. et al. Inflammatory pain alters blood-brain barrier permeability and tight

junctional protein expression. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2001 Mar. 280(3). H1241-8.

33. Abbott N.J., Rönnebeck L., Hansson E. Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier. *Nat. Rev. Neurosci.* 2006 Jan. 7(1). 41-53.

34. Beggs S., Liu X.J., Kwan C., Salter M.W. Peripheral Nerve Injury and TRPV1-Expressing Primary Afferent C-Fibers Cause Opening of the Blood-Brain Barrier. *Mol. Pain*. 2010 Jan 29. 6.

35. Ren K., Dubner R. Neuron-glia crosstalk gets serious: role in pain hypersensitivity. *Current Opinion in Anaesthesiology*. 2008 Oct. 21(5). 570-9.

36. Araque A., Sanzgiri R.P., Parpura V., Haydon P.G. Astrocyte-induced modulation of synaptic transmission. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1999 Oct 10. 77(9). 699-706.

37. Haydon P.G., Carmignoto G. Astrocyte Control of Synaptic Transmission and Neurovascular Coupling. *Physiological Reviews*. 2006 Jul. 86(3). 1009-31.

38. De Leo J.A., Tawfik V.L., LaCroix-Fralish M.L. The tetrapartite synapse: Path to CNS sensitization and chronic pain. *Pain*. 2006 May. 122(1). 17-21.

39. Di Castro M.A., Chuquet J., Liaudet N. et al. Local Ca^{2+} detection and modulation of synaptic release by astrocytes. *Nat. Neurosci.* 2011 Oct. 14(10). 1276-84.

40. Chiang C.-Y., Sessle B.J., Dostrovsky J.O. Role of Astrocytes in Pain. *Neurochem. Res.* 2012 Nov. 37(11). 2419-31.

41. Watkins L.R., Milligan E.D., Maier S.F. Glial pro-inflammatory cytokines mediate exaggerated pain states: implications for clinical pain. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2003. 521. 1-21.

42. Milligan E.D., Watkins L.R. Pathological and protective roles of glia in chronic pain. *Nat. Rev. Neurosci.* 2009 Jan. 10(1). 23-36.

43. Araque A., Parpura V., Sanzgiri R.P., Haydon P.G. Tripartite synapses: glia, the unacknowledged partner. *Trends in Neurosciences*. 1999 May. 22(5). 208-15.

44. Guo W., Wang H., Watanabe M. et al. Glial-Cytokine-Neuronal Interactions Underlying the Mechanisms of Persistent Pain. *Journal of Neuroscience*. 2007 May 30. 27(22). 6006-18.

45. Watkins L.R., Milligan E.D., Maier S.F. Glial activation: a driving force for pathological pain. *Trends in Neurosciences*. 2001 Aug. 24(8). 450-5.

46. Fu K.-Y., Light A.R., Matsushima G.K., Maixner W. Microglial reactions after subcutaneous formalin injection into the rat hind paw. *Brain Research*. 1999 Apr. 825(1-2). 59-67.

47. Bushong E.A., Martone M.E., Jones Y.Z., Ellisman M.H. Protoplasmic Astrocytes in CA1 Stratum Radiatum Occupy Separate Anatomical Domains. *J. Neurosci.* 2002 Jan 1. 22(1). 183-92.

48. Oberheim N.A., Goldman S.A., Nedergaard M. Heterogeneity of Astrocytic Form and Function. In: Milner R., editor. *Astrocytes* [Internet]. Totowa, NJ: Humana Press. 2012 [cited 2019 Jul 19]. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-1-61779-452-0_3

49. Santello M., Cali C., Bezzi P. Gliotransmission and the Tripartite Synapse. In: Kreutz M.R., Sala C., editors. *Synaptic Plasticity* [Internet]. Vienna: Springer Vienna, 2012 [cited 2019 Jul 19]. 307-31. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-3-7091-0932-8_14

50. Zorec R., Araque A., Carmignoto G., Haydon P.G., Verkhratsky A., Parpura V. Astroglial Excitability and Gliotransmission: An Appraisal of Ca^{2+} as a Signalling Route. *ASN Neuro*. 2012 Feb. 4(2). AN20110061.

51. Lencesova L., O'Neill A., Resneck W.G., Bloch R.J., Blaustein M.P. Plasma Membrane-Cytoskeleton-Endoplasmic Reticulum Complexes in Neurons and Astrocytes. *J. Biol. Chem.* 2004 Jan 23. 279(4). 2885-93.

52. Hansson E. Could chronic pain and spread of pain sensation be induced and maintained by glial activation? *Acta Physiol*. 2006 May. 187(1-2). 321-7.

53. Delbro D., Westerlund A., Björklund U., Hansson E. In inflammatory reactive astrocytes co-cultured with brain endothelial cells nicotine-evoked Ca^{2+} transients are attenuated due to interleukin-1 β release and rearrangement of actin filaments. *Neuroscience*. 2009 Mar. 159(2). 770-9.

54. Esposito E., Cuzzocrea S. Palmitoylethanolamide is a New Possible Pharmacological Treatment for the Inflammation Associated with Trauma. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*. 2013 Feb 1. 13(2). 237-55.

55. Chirchiglia D., Chirchiglia P., Signorelli F. Non-surgical lumbar radiculopathies treated with ultramicro-nized palmitoylethanolamide (umPEA): A series of 100 cases. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*. 2018 Jan. 52(1). 44-7.

56. Facci L., Dal Toso R., Romanello S., Buriani A., Skaper S.D., Leon A. Mast cells express a peripheral cannabinoid receptor with differential sensitivity to anandamide and palmitoylethanolamide. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1995 Apr 11. 92(8). 3376-80.

57. Cerrato S., Brazis P., della Valle M.F., Miolo A., Puigdemont A. Effects of palmitoylethanolamide on immunologically induced histamine, PGD2 and TNF α release from canine skin mast cells. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 2010 Jan. 133(1). 9-15.

58. Franklin A., Parmentier-Batteur S., Walter L., Greenberg D.A., Stella N. Palmitoylethanolamide Increases after Focal Cerebral Ischemia and Potentiates Microglial Cell Motility. *J. Neurosci.* 2003 Aug 27. 23(21). 7767-75.

59. Petrosino S., Palazzo E., de Novellis V., Bisogno T., Rossi F., Maione S. et al. Changes in spinal and supraspinal endocannabinoid levels in neuropathic rats. *Neuropharmacology*. 2007 Feb. 52(2). 415-22.

60. Mazzari S., Canella R., Petrelli L., Marcolongo G., Leon A. N-(2-Hydroxyethyl)hexadecanamide is orally active in reducing edema formation and inflammatory hyperalgesia by down-modulating mast cell activation. *European Journal of Pharmacology*. 1996 Apr. 300(3). 227-36.

61. Luongo L., Guida F., Boccella S. et al. Palmitoylethanolamide reduces formalin-induced neuropathic-like behaviour through spinal glial/microglial phenotypical changes in mice. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2013 Feb 1. 12(1). 45-54.

62. Calignano A., Rana G.L., Giuffrida A., Piomelli D. Control of pain initiation by endogenous cannabinoids. *Nature*. 1998 Jul. 394(6690). 27-81.

63. Jaggar S.I., Hasnie F.S., Sellaturay S., Rice A.S.C. The anti-hyperalgesic actions of the cannabinoid anandamide and the putative CB2 receptor agonist palmitoylethanolamide in visceral and somatic inflammatory pain. *Pain*. 1998 May. 76(1). 189-99.

64. Romero T.R.L., Duarte I.D.G. N-Palmitoyl-ethanolamine (PEA) Induces Peripheral Antinociceptive Effect by ATP-Sensitive K⁺-Channel Activation. *J. Pharmacol. Sci.* 2012. 118(2). 156-60.

65. Skaper S.D., Facci L., Fusco M., della Valle M.F., Zusso M., Costa B. et al. Palmitoylethanolamide, a naturally occurring disease-modifying agent in neuropathic pain. *Inflammopharmacol.* 2014 Apr. 22(2). 79-94.

66. Freitag C.M., Miller R.J. Peroxisome proliferator-activated receptor agonists modulate neuropathic pain: a link to chemokines? *Front Cell Neurosci* [Internet]. 2014 Aug 20 [cited 2019 Jul 20]. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fncel.2014.00238/abstract>

67. Guida G., De Martino M., De Fabiani A. et al. La Palmitoiletanolamide (Normast) en el dolor neuropático crónico por lumbociatalgia de tipo compresivo: Estudio clínico multicéntrico. *Dolor*. 2010. (25). 35-42.

68. Cocito D., Peci E., Ciaramitaro P., Merola A., Lopiano L. Short-Term Efficacy of Ultramicrozoned Palmitoylethanolamide in Peripheral Neuropathic Pain. *Pain Research and Treatment*. 2014. 2014. 1-4.

69. Marini I., Bartolucci M.L., Bortolotti F., Gatto M.R., Bonetti G.A. Palmitoylethanolamide versus a nonsteroidal anti-inflammatory drug in the treatment of temporomandibular joint inflammatory pain. *J. Orofac. Pain*. 2012. 26(2). 99-104.

70. Gatti A., Lazzari M., Gianfelice V., Di Paolo A., Sabato E., Sabato A.F. Palmitoylethanolamide in the Treatment of Chronic Pain Caused by Different Etiopathogenesis. *Pain Med*. 2012 Sep. 13(9). 1121-30.

Отримано/Received 20.05.2021

Рецензовано/Revised 04.06.2021

Прийнято до друку/Accepted 14.06.2021 ■

Information about author

V.I. Romanenko, MD, PhD, Consultant in Neurology at Institute of Family Medicine, Kyiv, Ukraine; e-mail: vladimir.romanenko@pain.in.ua; <https://orcid.org/0000-0002-0014-9660>

V.I. Romanenko

Institute of Family Medicine, Kyiv, Ukraine

Microglia and mast cells: new targets for the treatment of chronic pain

Abstract. The article is devoted to the problem of effective management of chronic pain. A review of the known mechanisms of development and maintenance of chronic pain and possible methods of influence is given. One of the reasons for the lack of chronic pain treatment effectiveness in some patients is the use of treatment regimens with drugs acting exclusively on the targets located in the nerve structures. Today an important role of microglia and mast cells in the development and maintenance of chronic

pain conditions is well acknowledged. A new class of drugs from the group of acylethanolamides is described. One of the representatives of this group is palmitoylethanolamide. This drug may modulate the activity of microglia and mast cells, thus increasing the pain threshold and the effectiveness of therapy. The use of palmitoylethanolamide in patients with chronic pain can increase the effectiveness of therapy.

Keywords: chronic pain; microglia; palmitoylethanolamide

Шаповалов В.С.¹, Быстрицкая М.А.², Дедух Н.В.², Балык А.И.²¹Киевская городская клиническая больница скорой медицинской помощи, г. Киев, Украина²ГУ «Институт геронтологии имени Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», г. Киев, Украина

Изменения Modic в поясничном отделе позвоночника: гистология, факторы риска, клиническая картина и лечение

Резюме. В статье представлены данные обзора литературы, посвященного изменениям замыкательной пластинки тела позвонка, описанным Modic (MCs), которые с высокой частотой определяются в поясничном отделе позвоночника у пациентов с хронической болью в спине. Этиология MCs неизвестна, наиболее вероятными сегодня считаются три причины: механическая, инфекционная и биохимическая, общим механизмом для всех является миграция провоспалительных молекул из дегенеративно измененного диска. Была выявлена и описана тесная связь между MCs и неспецифической хронической болью в спине. При дегенерации диска повышенное напряжение на замыкательные пластинки может привести к их микротрещинам, через которые медиаторы воспаления поступают в костный мозг и провоцируют MCs. Протоколов лечения MCs с позиции доказательной медицины не существует. Определенные успехи получены при использовании антибиотикотерапии, инъекций стероидов и антирезорбентов, исследуется эффективность анти-TNF- α терапии. Имеющиеся единичные данные литературы свидетельствуют, что пациентам с MCs и хронической болью в спине, нестабильностью, не отвечающим на консервативное лечение, может быть показано хирургическое лечение для купирования боли и повышения качества жизни. Однако не все из представленных методов хирургического лечения пациентов с хронической болью в спине эффективны у лиц с изменениями Modic. Расхождения в результатах лечения пациентов, представленные в различных источниках, свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований для понимания патогенеза MCs и разработки патогенетических подходов к лечению этой патологии.

Ключевые слова: боль в спине; изменения Modic; межпозвоноковый диск; замыкательная пластинка тела позвонка

Хроническая боль в спине (ХБС) — заболевание, существенно снижающее работоспособность и качество жизни человека, поражает около 13 % взрослого населения [1].

Согласно современным рекомендациям, ХБС делят на 3 категории: неспецифическая, специфическая (обусловленная воспалительным, метастатическим процессом или переломом) и боль с радикулопатией. В 80–90 % случаев боль в спине считают неспецифической. Сам термин «неспецифическая боль» исключает наличие конкретного субстрата боли, который можно диагностировать, следовательно, проведение диагностических процедур нецелесообразно. Исключение составляет наличие у пациентов неврологической патологии, высокого риска метастазирования, переломов тела позвонка или воспалительного процесса [2, 3].

Широкое внедрение технологий визуализации показало, что неспецифическая боль в спине — гетерогенная патология [4]. Генератором ХБС могут стать различные анатомические структуры: тела позвонков, межпозвоночные диски (МПД), фасеточные суставы, нервные корешки, мышцы и связки в результате воспалительных или дегенеративных изменений. По причинам возникновения ХБС делят на 4 типа: радикулярная, фасеточная, обусловленная стенозом позвоночного канала и дискогенная [5].

Радикулярная боль локализуется в определенных дерматоммах в соответствии с пораженным нервным корешком или ганглием и чаще всего обусловлена грыжей межпозвоночного диска [6].

Фасеточная боль локализуется в пояснице с возможной псевдордикулярной иррадиацией в бедра и пах, может сопровождаться утренней скованностью,

усиливаться утром и после длительного отдыха, при гиперэкстензии, вращении, боковом сгибании и подъеме, однако походка при этом не нарушается [7].

Стеноз позвоночного канала проявляется болью в спине с иррадиацией в бедра в сочетании с нейрогенной перемежающейся хромотой [8].

Дискогенная боль в спине обусловлена повреждением диска без вовлечения нервных структур. Наиболее дискуссионным остается вопрос: что является субстратом длительной боли при повреждении диска? При визуализации с использованием магнитно-резонансной томографии (МРТ) было зафиксировано поражение не только межпозвоночного диска, но и костной замыкательной пластинки тел смежных позвонков. Среди перечисленных факторов дегенеративные изменения диска в совокупности с замыкательными пластинками рассматривают в качестве ведущей причины неспецифической ХБС [9]. Изменение сигнала от замыкательной пластинки и тела позвонка при МРТ описал и классифицировал на 3 типа М.Т. Modic [10]. В дальнейшем эта классификация получила название «изменения Modic» (Modic changes, MCs).

Поиск научной информации для анализа проведен с использованием поисковых систем PubMed, Google, информационной платформы Elsevier — ScienceDirect. Глубина поиска — 15 лет, с акцентом на исследования последних 5 лет (67 % источников). Исследование проводили по ключевым словам: Modic, изменения Modic I, II, III, структурные нарушения, факторы риска, неспецифическая хроническая боль в нижней части спины, методы лечения.

Интерпретация изменений Modic по данным МРТ

Изменения Modic I типа (MCs1) характеризуются гипоинтенсивным сигналом в режиме T1, гиперинтенсивным сигналом в режиме T2 и гиперинтенсивным сигналом в режиме STIR (рис. 1). При изменениях

Modic II типа (MCs2) гиперинтенсивный сигнал регистрируется в режимах T1 и T2 и гипоинтенсивный сигнал — в режиме STIR (рис. 2). Изменения Modic III типа (MCs3) характеризуются на МРТ гипоинтенсивным сигналом в режимах T1, T2 и STIR (рис. 3).

Все три типа изменений Modic являются этапами одного патологического процесса. Период перехода Modic I в Modic II и Modic II в Modic III может составлять несколько лет, возможно и обратное течение процесса — трансформирование Modic II в Modic I. Около 20 % поражений представляют смешанный тип Modic (Modic I/II или Modic II/III) [11]. В ряде случаев изменения Modic I сохраняются длительное время, но в редких случаях эта стадия может быть обратима. Изменения Modic возникают в поясничном отделе позвоночника на любом уровне, но чаще всего они наблюдаются на L₄/L₅ и L₅/S₁. Часто MCs сопровождают нестабильность позвоночного сегмента. Распространенность MCs у пациентов с ХБС, по данным метаанализа, составляет 43 %, и только 6 % лиц с MCs боль не беспокоит [12].

Гистологические нарушения

Изменения Modic I обусловлены острым воспалительным процессом, сопровождающимся фиброваскулярными изменениями и отеком костного мозга субхондральной кости, прилежащей к костным замыкательным пластинкам [10]. Структурная целостность замыкательных пластинок нарушается, формируются узур, микротрещины, заполненные грануляционной тканью. Замыкательные пластинки становятся пористыми, в них обнаруживаются PGP 9,5-иммунореактивные нервные волокна [13]. Плотность нервных окончаний в пористых замыкательных пластинках значительно выше, чем в нормальных, что сопровождается усилением сенсорного сигнала и приводит к хронизации боли. Замыкательные пластинки становятся транспортной системой для проникновения из

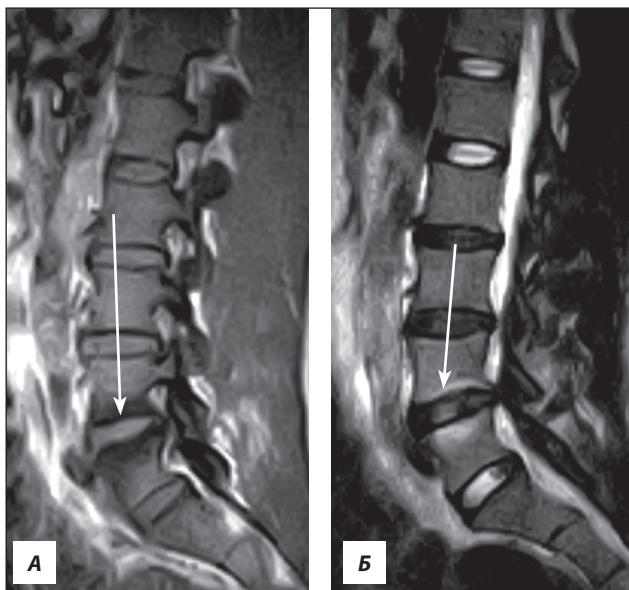


Рисунок 1. Modic I. А — режим T1; Б — режим T2

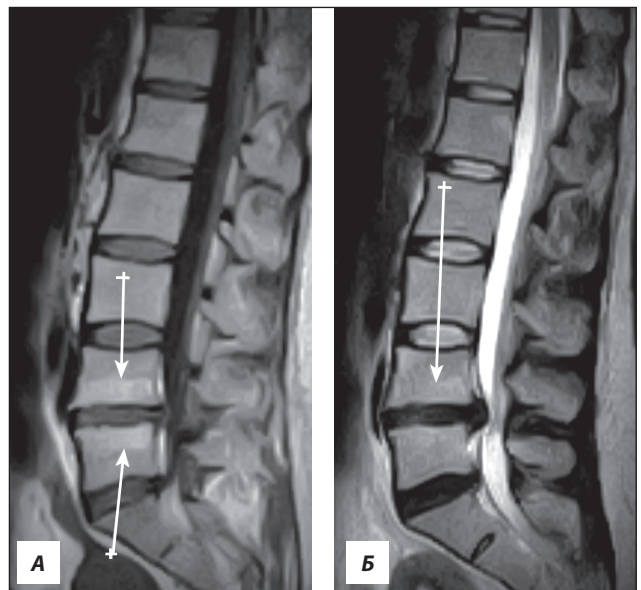


Рисунок 2. Modic II. А — режим T1; Б — режим T2

диска в костный мозг провоспалительных медиаторов. Кроме того, клетки замыкательных пластинок при MCs экспрессируют фактор некроза опухоли альфа (TNF- α).

Гистологические изменения при Modic II проявляются жировым перерождением костного мозга в межтрабекулярных пространствах субхондральной кости, прилежащих к замыкательным пластинкам или распространяющихся вглубь тела позвонка [10]. Эту стадию рассматривают как стабильную фазу дегенеративных изменений диска с позитивной конвертацией в Modic III.

Характерной особенностью Modic III является склероз в области субхондральной кости, распространяющийся на замыкательные пластинки.

При анализе микроархитектурных параметров и показателей ремоделирования кости в биоптатах, полученных от пациентов от 35 до 75 лет с MCs трех типов, самый высокий уровень метаболизма костной ткани был зарегистрирован в образцах пациентов с Modic I. Выявлено повышение показателей отношения поверхности остеоида к поверхности кости и эрозированной поверхности к поверхности кости, что свидетельствует об увеличении активности как остеобластов, так и остеокластов [14]. Повышенный уровень активных остеокластов обнаружен также в прилежащих к MCs областях, что указывает на их роль в патогенезе изменений. Активация остеокластогенеза может быть вызвана факторами, секретируемыми МПД при дегенерации. У пациентов с Modic I зарегистрировано повышение активатора остеокластогенеза гена OSCAR, а также выявлены статистически значимые ассоциации для генов цитокинов M-CSF1, RANKL, RUNX1 и RUNX2, связанных с дифференцировкой и пролиферацией остеокластов, экспрессия которых также была повышена при MCs2 [15]. Формирование кости при MCs2 было сниженным, биосинтез остеопротегерина также снижался. Изменения MCs3, как и было отмечено, соответствовали склерозированию субхондраль-

ной кости [10]. Костная архитектура также претерпела изменения, толщина костных трабекул при MCs3 была большей по сравнению с MCs1 и MCs2 по показателям *bone volume fraction* и *trabecular thickness* [14].

Выявлена отрицательная корреляция между высотой МПД и увеличением площади MCs1 и слабая положительная корреляция между дегенерацией диска (по Pfirrmann) и увеличением площади MCs1 [16].

Факторы риска возникновения изменений Modic

Прошло 33 года с момента первой публикации и описания нарушений замыкательной пластинки типа Modic I, однако вопросы, связанные с причиной возникновения этой патологии, остаются дискуссионными.

Существует несколько альтернативных теорий возникновения MCs1: травматическое повреждение замыкательной пластинки тела позвонка, повреждение диска, приводящее к нарушению замыкательной пластинки, локальное действие провоспалительных медиаторов, экспрессируемых из диска при разрушении, и инфекция, вызываемая условно-патогенными микроорганизмами [10, 17–19].

Травматическое повреждение замыкательной пластинки вследствие механического перенапряжения. Эту причину указывал Modic, связав изменения в замыкательных пластинках с дегенерацией МПД, приводящей к повышению силы, действующей на замыкательную пластинку тела позвонка, образованию микротравм и отеку костного мозга. К повреждению замыкательных пластинок также могут привести дискэктомия, гемонуклеолиз, спондилодез, которые рассматривают как модели ускоренной дегенерации диска [10, 20]. С другой стороны, повреждение замыкательной пластинки при MCs1 выступает предиктором быстрого прогрессирования и деформации смежного МПД. Было показано, что в течение одного года MCs1 приводят к ускорению дегенерации МПД [21]. MCs2 ассоциируют преимущественно с гипернагрузкой и системными факторами.

Дегенеративные изменения диска и медиаторы воспаления. Дегенеративные изменения межпозвоночного диска (ДИД) — одна из наиболее частых причин ХБС — могут протекать как самостоятельно, так и в сочетании с MCs1, 2 или 3 [4]. Среди пациентов с ДИД MCs на уровне поясничного отдела позвоночника варьируют от 19 до 59 % [22]. МПД, хрящевые замыкательные пластинки и костный мозг — это единая система, изменения в одной из составляющих инициируют изменения в других [23]. Клетки пульпозного ядра могут стимулировать выделение провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1 β , IL-6 и IL-8), приводящих к образованию MCs [24, 25]. Воспалительный каскад, связанный с дегенеративными изменениями МПД и замыкательной пластинки, скрытый дисцит и аутоиммунные реакции также приводят к развитию MCs [26, 27].

Аутоиммунная теория предполагает, что повышенная механическая нагрузка приводит к дегенерации

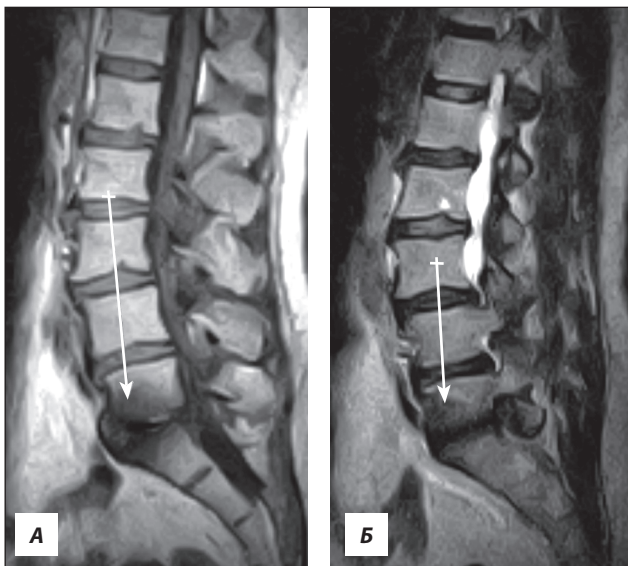


Рисунок 3. Modic III. А — режим T1; Б — режим T2

МПД, что вызывает последующий клеточный аутоиммунный ответ.

Инфекционная теория развития MCs1 наиболее дискуссионна [19, 28, 29]. В большинстве исследований представлены веские доказательства, что MCs могут быть формой хронического воспалительного процесса, связанного с анаэробной грамположительной бактерией *Propionibacterium acnes* (*P.acnes/Cutibacterium acnes/C.acnes*) [30, 31], обитающей на коже, в полости рта, кишечном тракте и наружном слуховом проходе как условно-патогенная флора [32]. В дегенеративно измененных дисках были обнаружены и другие типы бактерий, такие как *Coagulase-negative staphylococci epidermidis*, *Saprophyticus* и *Corynebacterium propinquum*, но бактерии *P.acnes* значительно преобладали (45–84 %) [33].

Описаны два пути проникновения бактерий *P.acnes* в МПД: через трещины фиброзного кольца в пульпозное ядро и через макрофаги, которые поглощают *P.acnes* и поступают в МПД. *P.acnes* нарушают лизосомальную активность макрофагов, и после их гибели высвобождаются жизнеспособные бактерии [30, 33]. Пульпозное ядро идеально для роста бактерий, учитывая его низкую оксигенацию и отсутствие иммунного надзора. Бактериальные метаболиты и цитокины, в большом количестве проникая из диска через поврежденную замыкательную пластинку, вызывают отек и воспаление прилегающего костного мозга [28].

Проникновение *P.acnes* в МПД вызывает апоптоз и аутофагию клеток пульпозного ядра, что усугубляет дегенерацию диска [31]. Поддерживают гипотезу о роли *P.acnes* в возникновении дегенеративных изменений в диске и другие исследователи. Веские доказательства были получены в экспериментах на животных [34, 35]. После введения *P.acnes*, полученной из дисков L₄-L₅ пациента с MCs1, в диски хвоста крыс на 3-й день эксперимента авторы наблюдали синтез IL-1 и IL-6, а на 14-й день в диске и прилежащем костном мозге были идентифицированы иммунореактивные Т-клетки и TNF-α, а МРТ показала MCs1-подобные изменения в костном мозге прилежащего сегмента [34]. Ответ на вопрос, как рассматривать MCs1 — как спондилодисцит или независимую патологию, исследователи попытались получить в эксперименте. Кроликам вводили в МПД штамм *P.acnes*, выделенный у пациента с дегенерацией МПД и MCs1, а другой группе животных вводили золотистый стафилококк — наиболее частый возбудитель спондилодисцита [35]. На основе сравнительного гистологического анализа и МРТ авторы заключили, что изменения, вызванные *P.acnes*, соответствуют дегенерации МПД и MCs1, но не спондилодисциту.

Однако не все исследователи поддерживают мнение об ассоциации *P.acnes* с дегенерацией диска и MCs1. В проведенном проспективном исследовании биопсий 385 дисков 313 пациентов после спондилодеза L₄-L₅ и L₅-S₁ или протезирования диска в 98,4 % биопсий *P.acnes* не было выявлено [36]. Последующее наблюдение пациентов в течение года не показало

присутствия инфекции, на основе чего авторы сделали вывод об отсутствии корреляции между инфекцией и дегенерацией диска. На основе анализа 11 исследований взаимосвязь между *P.acnes*, ХБС и развитием MCs была признана неубедительной [37]. Кроме того, было проведено расширенное исследование *P.acnes*, полученных с кожи, раны, МПД и тел позвонков, у пациентов с MCs1 после оперативных вмешательств по поводу грыж диска [29]. Генетическое родство изолятов исследовали с помощью анализа однонуклеотидного полиморфизма. Образцы ДНК, собранные с дисков/позвонков, анализировали с помощью ПЦР-секвенирования на основе 16S рРНК. Авторы сделали вывод, что исследованные образцы в 98 % не содержали ДНК бактерии *P.acnes*. Однако в этом вопросе рано ставить точку. Обзор литературы последних лет выявил несколько тщательно проведенных исследований, в которых не исключается инфекционная причина ХБС и MCs1, обусловленная попаданием бактерий, включая *P.acnes*, из инфицированной грыжи и дегенеративно измененных МПД через костные замыкательные пластинки в тело позвонка [38].

Другие факторы риска. Известными факторами риска являются: высокие профессиональные нагрузки, пожилой возраст, мужской пол, курение, избыточный вес, ожирение, сахарный диабет, деформации позвоночника, ДИД, наличие узлов Шморля и сопутствующие заболевания [18, 39, 40].

В развитии MCs также рассматриваются генетические факторы [41]. Выявлены полиморфизмы IL-1A и матричной металлопротеиназы 3 (ММР3), связанные с MCs2 [42]. При исследовании 809 лиц (107 пациентов с MCs и 702 — из группы контроля) установлено, что однонуклеотидный полиморфизм rs2228570 рецептора витамина D и rs17099008 ММР20 были достоверно связаны с MCs [41]. Всего авторы проанализировали 71 однонуклеотидный полиморфизм для 41 гена.

Клинические проявления изменений Modic

Пациенты с ХБС и MCs отличаются большей частотой и длительностью эпизодов боли по сравнению с пациентами с ХБС, но без MCs [43, 44].

MCs1 связывают с выраженной болью в нижней части спины с максимальной интенсивностью в утренние часы [45]. Боль усиливается при разгибании и переходе из горизонтального в вертикальное положение. Интенсивность болевого синдрома достоверно коррелирует с площадью MCs1 [16]. Боль при MCs носит воспалительный характер, сопровождается утренней скованностью в позвоночнике в течение часа, но с низким уровнем системного воспаления [46, 47]. Интенсивность болевого синдрома зависит от локализации и выше при MCs в телах нижних поясничных позвонков (L₄-L₅, L₅-S₁), чем верхних (L₁-L₂, L₃-L₄) [39]. Также у пациентов с MCs чаще наблюдают спондилолистез и более высокую степень дегенерации диска по сравнению с пациентами без MCs [46]. При переходе Modic I в Modic II интенсивность боли уменьшается [48]. На

основе исследований клинических проявлений было предложено рассматривать пациентов с ХБС и MCs как особую категорию [12, 49], а боль в спине на фоне MCs выделить в отдельную нозологию — активную дископатию [47].

Диагностика

Проводится поиск маркеров, на основе которых было бы возможным идентифицировать особенности ХБС при MCs. При исследовании высокоспецифичного С-реактивного белка в сыворотке крови у трех групп пациентов: с MCs1, MCs2 и группы контроля (MCs0) наиболее высокие показатели были зарегистрированы у пациентов с MCs1 (4,64 мг/л для MCs1, 1,75 мг/л для MCs2 и 1,33 мг/л для MCs0) [50]. Авторы считают, что этот показатель может быть использован в диагностике и мониторинге MCs при ХБС, тогда как С-реактивный белок неинформативен для этой категории пациентов [38, 50].

В настоящее время не обнаружено каких-либо различий сывороточных биомаркеров воспаления (IL-1 β , IL-6, IL-8 и TNF- α), окислительно-восстановительного статуса (тиолы, продукты окисления белков, карбонильные группы) и коллагенов — маркеров деградации хряща (Coll2-1 и Coll2-1NO $_2$) у пациентов с ХБС с MCs1 или без [51].

Исследование, в котором оценивали 46 сывороточных биомаркеров (медиаторы воспаления, сигнальные молекулы, факторы роста и маркеры метаболизма костной ткани) у пациентов с MCs1 и MCs2, выявило только два маркера (IL-1sRII и фактор роста гепатоцитов), которые были повышены в сравнении с контрольной группой, однако не зависели от типа или размера MCs [52]. Необходимо продолжение исследований в этом направлении.

Лечение

В настоящее время отсутствует консенсус относительно идеальной терапии MCs [53]. Возможно, это связано с различными генераторами боли, а возможно — с неоднозначным ответом и зачастую негативным результатом традиционного консервативного лечения ХБС у пациентов с MCs. В литературе представлены различные подходы к терапии: от введения стероидов непосредственно в межпозвоночный диск до применения антибиотиков, бисфосфонатов и моноклональных анти-TNF- α антител.

Медикаментозные методы лечения

Антибиотикотерапия. Наиболее дискуссионной остается необходимость назначения антибиотиков пациентам с MCs1, что обусловлено различными данными о роли инфицирования диска и связи инфекции с MCs1 (см. выше).

В 2013 г. в рандомизированном слепом плацебо-контролируемом исследовании с включением 162 пациентов с ХБС, грыжей МПД и MCs1 была показана эффективность антибиотикотерапии (амоксикаллин/клавуланат 500/125 мг 3 раза в сутки 100 дней) по срав-

нению с плацебо по данным опросника Роланда — Морриса и визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) боли. Применение антибиотиков у пациентов с MCs получило название MAST (Modic antibiotic spine therapy) [54].

Однако в 2019 г. в двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании с участием 180 пациентов с ХБС, грыжей МПД с MCs1 и MCs2, которые 3 мес. получали амоксициллин/клавуланат в той же дозе, результаты не подтвердились [55]. Антибиотикотерапия была назначена без предварительного микробиологического подтверждения инфицирования. Дискуссия по поводу этих двух крупных исследований [54, 55] продолжается по сегодняшний день. При тщательном экспертном анализе пришли к выводу, что вряд ли можно признать результаты лечения пациентов в исследовании L.C.H. Braten и соавт. [55] негативными, поскольку авторы дали неполный анализ исследования [38].

В другом рандомизированном клиническом исследовании (71 пациент с ХБС продолжительностью более 6 мес., возникшей после удаления грыжи диска), MAST (амоксикаллин/клавуланат 500/125 мг 3 раза в сутки 100 дней) была эффективной по данным опросника Роланда — Морриса и ВАШ боли в сравнении с группой плацебо [56]. Положительные результаты получены также у пациентов с MCs1 после 3 мес. применения MAST (амоксикаллин/клавуланат в разных дозах: низкой (2 мг в сутки) и высокой (1,5 г в сутки в течение одного месяца, а затем 3 г в сутки в течение 2 месяцев)) [57]. Различий в группах с высокой и низкой дозой не выявлено (52,9 и 53,3 %). Однако наряду с положительными результатами имеется исследование последних лет, в котором не подтверждена эффективность использования антибиотиков при ХБС и MCs [58].

Разноречивые результаты могут быть связаны с тем, что *P.acnes* формирует биопленку, которая создает сложность в обнаружении этой бактерии, защищает ее от иммунной системы хозяина и действия антибиотиков [59]. В связи с этим для получения клинически значимого результата рекомендуют уточнить выбор пациентов с MCs, наиболее склонных к ответу на антибиотик, для оптимизации лечения с минимальным риском [38].

Антирезорбенты. Показана положительная роль бисфосфонатов и деносумаба в лечении пациентов с MCs [60, 61]. В проведенном исследовании сравнили влияние однократной внутривенной инфузии 5 мг золендроновой кислоты с эффектом инфузии плацебо при изучении профиля 39 биомаркеров сыворотки пациентов с MCs1 и MCs1/MCs2, а также было оценено, коррелируют ли биомаркеры сыворотки крови (медиаторы воспаления, сигнальные молекулы, факторы роста и маркеры ремоделирования кости) с типом и размером MCs после лечения [61]. Выявлено, что маркеры ремоделирования костной ткани (интактный N-концевой пропептид проколлагена I (iPINP) и щелочная фосфатаза) снизились. Изменение iPINP коррелировало с уменьшением объема области поражения MCs1. Однако уровень интерферон- γ -индуцируемого

белка (IP-10), с которым связывают боль, повысился в группе пациентов, леченных золендроновой кислотой, что явилось неожиданным для авторов исследования, поскольку по показателю ВАШ боль снижалась. Обезболивающие эффекты золендроновой кислоты и деносуема у пациентов с ХБС и МСs могут быть связаны с ингибирующим действием на остеокласты, замедлением резорбции кости, что характерно для этих препаратов [60].

Анти-TNF- α терапия. Центральную роль в воспалении у пациентов с МСs1 играет TNF- α , таким образом, ингибирование TNF- α становится возможной стратегией терапии. В рандомизированном клиническом исследовании инфликсимаба (моноклональное анти-TNF- α антитело) в лечении пациентов с острым/подострым ишиасом, вызванным грыжей L₄-L₅ и L₃-L₄ МПД с МСs, не выявлено различий в интенсивности боли, но зафиксировано уменьшение продолжительности болевого синдрома по сравнению с группой плацебо через 1 год после лечения [62].

Исследования в этом направлении продолжают. Запланировано проведение рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого многоцентрового исследования по изучению влияния инфликсимаба в сравнении с инъекцией кортикостероидов и контрольной группой пациентов с ХБС и МСs (исследование BackToBasic) [63]. Возможно, в будущем препараты с анти-TNF- α активностью войдут в протокол лечения пациентов с МСs.

Малоинвазивные методы. Внутридисковое введение кортикостероидов дает положительные результаты у пациентов с активной дископатией [64]. Ответ на внутридисковое введение кортикостероидов был оценен у пациентов с МСs1 [65–67]. Через 6 мес. после внутридисковой инъекции кортикостероидов у 64 % пациентов с МСs1 наблюдали выраженное снижение боли, у 29 % — умеренное снижение боли по данным ВАШ боли и опросника Освестри. При МСs2 значительное улучшение наблюдали у 27 % пациентов и умеренное — у 27 % [68]. Среди пациентов с ХБС без МСs только у 9 % наблюдали снижение боли. После введения кортикостероидов у пациентов с МСs1 в течение 9 мес. наблюдения не регистрировали болевой синдром [67]. Авторы связывают отсутствие ХБС с переходом МСs1 в МСs0. Считают, что инъекция кортикостероидов может быть краткосрочной эффективной альтернативой для пациентов с дискогенной ХБС и МСs в случае неэффективности консервативной терапии [69].

Также показана эффективность эпидурального введения стероидов у 70 % пациентов с ДИД и МСs1 по данным ВАШ боли и опросника Освестри [70]. Авторы сделали вывод, что это метод быстрого лечения острого обострения дискогенной боли.

Пациентам с МСs1, МСs2 и МСs3 и ХБС более 6 мес., которые не отвечали на консервативное лечение как минимум в течение 3 мес., была проведена абляция *nerve basivertebral* на уровнях L₂, L₃, L₄, L₅ и S₁ [71, 72]. У всех пациентов после лечения не было зарегистрировано неврологических нарушений, боль уменьшилась

(по данным ВАШ), а по критерию Мак-Наб на протяжении всего периода наблюдения 50 % пациентов оценили результаты лечения как отличные, 43 % — как хорошие, 7 % — удовлетворительные [71]. В другом исследовании после проведения радиочастотной абляции 74,5 % пациентов достигли улучшения (по данным опросника Освестри) по сравнению с 32,7 % в группе стандартной терапии [72].

Хирургическое лечение. На сегодняшний день в арсенале хирургов присутствуют различные методы лечения патологии позвоночника. Однако о хирургическом лечении пациентов с МСs знания фрагментарны. Были суммированы результаты хирургического лечения пациентов с МСs на уровне поясничного отдела позвоночника [73]. Проанализированы результаты дискэктомии, спондилодеза, тотального протезирования диска на основе 14 статей, 7 проспективных и 7 ретроспективных исследований, которые включали 1652 пациента, из них 49 % имели МСs [73]. Выявлена положительная динамика при тотальном протезировании диска, не получено достоверных доказательств при спондилодезе (авторы объясняют это малым количеством наблюдений), а дискэктомия показала отрицательные результаты. В другом исследовании после дискэктомии активность МСs1 и МСs2 варьировала в разные периоды наблюдения, а также наблюдалась трансформация одного типа МСs в другой (МСs1 в МСs2 и наоборот) [74].

Положительные результаты получены у 70 пациентов с МСs1, 2 и 3 после заднего спондилодеза на основе сравнения результатов ВАШ боли и опросника Освестри через 6 и 12 мес. наблюдения [75]. При проведении сравнительного анализа заднего спондилодеза и ламинэктомии положительные результаты были показаны только для заднего спондилодеза [76]. Как эффективный альтернативный метод лечения рассматривают заднюю динамическую стабилизацию позвоночника при сочетании МСs1 и МСs2 с выраженными дегенеративными изменениями, грыжами МПД и нестабильностью позвоночного сегмента [22]. В проведенном исследовании после операции через 3, 12 и 24 мес. интенсивность боли значительно снизилась (согласно ВАШ и опроснику Освестри) по сравнению с дооперационными показателями. Кроме того, высота межпозвоночного пространства в среднем была значительно больше через 3 и 12 мес. в послеоперационной группе пациентов, чем в дооперационной группе.

Одним из подходов к хирургическому лечению пациентов с МСs1, резистентных к консервативному лечению, может быть проведение вертебральной аугментации с применением биоактивного рассасывающегося костного цемента [77]. Прооперировано 218 пациентов со сроком наблюдения 1 год. Из них 172 пациента показали положительные результаты через 4 недели после операции, 19 % пациентов отметили постепенное улучшение в течение первых 6 месяцев. В обеих группах боль полностью не исчезла, но пациенты значительно улучшили свою повседневную активность. Осложнений, связанных с вертебропластикой,

не выявлено. Вертебропластика может быть рассмотрена как вариант лечения МСs1, для снижения боли и улучшения качества жизни пациентов, резистентных к консервативной терапии [78]. В соответствии с Европейскими рекомендациями ХБС необходимо исследование эффективности хирургических методов в рамках высококачественных рандомизированных контролируемых исследований, в которых консервативные методы лечения должны быть использованы в качестве контроля [79].

Выводы

Изменения Modic с высокой частотой определяются у пациентов с хронической неспецифической болью в поясничном отделе позвоночника, особенно в случаях, рефрактерных к традиционной консервативной терапии. Одним из основных механизмов развития МСs является миграция провоспалительных молекул из дегенеративно измененного диска в тела позвонков, что и обуславливает тесную связь между МСs и дегенерацией диска.

Протоколов лечения боли в спине, обусловленной МСs1, с позиции доказательной медицины не существует. Определенные успехи получены при использовании МАСТ, инъекции кортикостероидов, антирезорбентов, а также хирургических методов лечения. Расхождения в результатах лечения пациентов, представленные в различных источниках, свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов и финансовой поддержки при подготовке данной статьи.

Вклад авторов: *Шаповалов В.С.* — разработка концепции и дизайна исследования, написание статьи; *Быстрицкая М.А.* — сбор материала, анализ полученных данных, редактирование; *Дедух Н.В.* — сбор материала, анализ полученных данных по гистологическим исследованиям, написание раздела; *Балык А.И.* — сбор материала, анализ полученных данных по МРТ.

Список литературы

1. Shmigel A., Foley R., Ibrahim H. Epidemiology of chronic low back pain in US adults: data from the 2009–2010 National health and nutrition examination survey. *Arthritis care&research*, 2016. 68 (11). 1688–1694. doi: 10.1002/acr.22890.
2. Oliveira C.B., Maher C.G., Pinto R.Z. et al. Clinical practice guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care: an updated overview. *Eur. Spine J.* 2018. 27. 2791–2803.
3. Will J.S., Bury D.C., Miller J. A. Mechanical low back pain. *Am. Fam. Physician*. 2018. 98 (7). 421–428. PMID: 30252425.
4. Barrey C.Y., Le Huec J.C. French society for spine surgery. Chronic low back pain: relevance of a new classification based on the injury pattern. *Orthop. Traumatol. Surg. Res.* 2019. 105 (2). 339–346. doi: 10.1016/j.otsr.2018.11.021

5. Allegri M., Montella S., Salici F. et al. Mechanisms of low back pain: a guide for diagnosis and therapy. *F1000Research*. 2016. 5. Faculty Rev-1530. doi: 10.12688/f1000research.8105.2.
6. Berry J.A., Elia C., Saini H.S., Miulli D.E. A review of lumbar radiculopathy, diagnosis, and treatment. *Cureus*. 2019. 11 (10). e5934. doi: 10.7759/cureus.5934.
7. Perolat R., Kastler A., Nicot B. et al. Facet joint syndrome: from diagnosis to interventional management. *Insights into imaging*. 2018. 9 (5). 773–789. doi: 10.1007/s13244-018-0638-x.
8. Deer T., Sayed D., Michels J., Josephson Y., Li S., Calodney A.K. A review of lumbar spinal stenosis with intermittent neurogenic claudication: disease and diagnosis. *Pain Med*. 2019. 1 (20). Suppl 2. 32–44. doi: 10.1093/pm/pnz161.
9. Dowdell J., Erwin M., Choma T., Vaccaro A., Iatridis J., Cho S.K. Intervertebral disk degeneration and repair. *Neurosurgery*. 2017. 80. 46–54.
10. Modic M.T., Steinberg P.M., Ross J.S., Masaryk T.J., Carter J.R. Degenerative disk disease: assessment of changes in vertebral body marrow with MR imaging. *Radiology*. 1988. 166. 193–199.
11. Kuisma M., Karppinen J., Haapea M., Lammintausta E., Niinimäki J., Tervonen O. Modic changes in vertebral endplates: a comparison of MR imaging and multislice CT. *Skeletal Radiol*. 2009. 38. 141–147. doi: 10.1007/s00256-008-0590-9.
12. Jensen R.K., Leboeuf-Yde C. Is the presence of Modic changes associated with the outcomes of different treatments? A systematic critical review. *BMC Musculoskelet. Disord*. 2011. 12. 183. doi: 10.1186/1471-2474-12-183.
13. Fields A.J., Liebenberg E.C., Lotz J.C. Innervation of pathologies in the lumbar vertebral endplate and intervertebral disc. *Spine J.* 2014. 14 (3). 513–521. doi: 10.1016/j.spinee.2013.06.075.
14. Perilli E., Parkinson I.H., Truong L.H. et al. Modic (endplate) changes in the lumbar spine: bone micro-architecture and remodelling. *Eur. Spine J.* 2015. 24 (9). 1926–34. doi: 10.1007/s00586-014-3455-z.
15. Torkki M., Majuri M.L., Wolff H. et al. Osteoclast activators are elevated in intervertebral disks with Modic changes among patients operated for herniated nucleus pulposus. *Eur. Spine J.* 2016. 25 (1). 207–216. doi: 10.1007/s00586-015-3897-y.
16. Splendiani A., Bruno F., Marsecano C. et al. Modic I changes size increase from supine to standing MRI correlates with increase in pain intensity in standing position: uncovering the “biomechanical stress” and “active discopathy” theories in low back pain. *Eur. Spine J.* 2019. 28 (5). 983. doi: 10.1007/s00586-019-05974-7.
17. Dudli S., Fields A.J., Samartzis D., Karppinen J., Lotz J.C. Pathobiology of Modic changes. *Eur. Spine J.* 2016. 25 (11). 3723–3734. doi: 10.1007/s00586-016-4459-7.
18. Crockett M.T., Kelly B.S., van Baarsel S., Kavanagh E.C. Modic type 1 vertebral endplate changes: injury, inflammation, or infection? *Am. J. Roentgenol*. 2017. 209 (1). 167–170. doi: 10.2214/AJR.16.17403.

19. Marjoram T. The endplate and trabecular bone in lumbar degenerative disc disease: a narrative review. *SN Comprehensive Clinical Medicine*. 2020. 2. 332-337. doi: 10.1007/s42399-020-00234-y.
20. Portella S.T., Acioly M.A. The course of Modic vertebral body changes after posterolateral lumbar fusion on fused and adjacent levels: A systematic review of the literature. *J. Clin. Neurosci*. 2017. 41. 6-10. doi: 10.1016/j.jocn.2017.04.007.
21. Kerttula L., Luoma K., Vehmas T., Grönblad M., Kääpä E. Modic type I change may predict rapid progressive, deforming disc degeneration: A prospective 1-year follow-up study. *Eur. Spine J*. 2012. 21. 1135-1142.
22. Eser O., Gomleksiz C., Sasani M. et al. Dynamic stabilisation in the treatment of degenerative disc disease with modic changes. *Adv. Orthop*. 2013. 2013. 806267. doi: 10.1155/2013/806267.
23. Farshad-Amacker N.A., Hughes A., Herzog R.J., Seifert B., Farshad M. The intervertebral disc, the endplates and the vertebral bone marrow as a unit in the process of degeneration. *Eur. Radiol*. 2017. 27. 2507-2520. doi: 10.1007/s00330-016-4584-z.
24. Johnson Z.I., Schoepflin Z.R., Choi H., Shapiro I.M., Risbud M.V. Disc in flames: roles of TNF- α and IL-1 β in intervertebral disc degeneration. *Eur. Cell Mater*. 2015. 21. 30. 104-117. doi: 10.22203/ecm.v030a08.
25. Altun I. Cytokine profile in degenerated painful intervertebral disc: variability with respect to duration of symptoms and type of disease. *Spine J*. 2016. 16 (7). 857-861. doi: 10.1016/j.spinee.2016.03.019.
26. Nguyen C., Jousse M., Poiraudau S., Feydy A., Rannou F. Intervertebral disc and vertebral endplate subchondral changes associated with Modic I changes of the lumbar spine: a cross-sectional study. *BMC Musculoskelet. Disord*. 2017. 23. 18 (1). 34. doi: 10.1186/s12891-017-1407-6.
27. Rade M., Määttä J.H., Freidin M.B., Airaksinen O., Karppinen J., Williams F.M.K. Vertebral endplate defect as initiating factor in intervertebral disc degeneration: strong association between endplate defect and disc degeneration in the general population. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2018. 15. 43 (6). 412-419. doi: 10.1097/BRS.0000000000002352.
28. Albert H.B., Lambert P., Rollason J. et al. Does nuclear tissue infected with bacteria following disc herniations lead to Modic changes in the adjacent vertebrae? *Eur. Spine J*. 2013. 22 (4). 690-696. doi: 10.1007/s00586-013-2674-z.
29. Fritzell P., Welinder-Olsson C., Jönsson B. et al. Bacteria: back pain, leg pain and Modic sign — a surgical multicentre comparative study. *Eur. Spine J*. 2019. 28 (12). 2981-2989. doi: 10.1007/s00586-019-06164-1.
30. Georgy M., Stern M., Murphy K. What Is the role of the bacterium propionibacterium acnes in type 1 modic changes? A review of the literature. *Canadian Association of Radiologists Journal*. 2017. 68 (4). 419-424. doi: 10.1016/j.carj.2017.07.004.
31. Lin Y., Jiao Y., Yuan Y. et al. Propionibacterium acnes induces intervertebral disc degeneration by promoting nucleus pulposus cell apoptosis via the TLR2/JNK/mitochondrial-mediated pathway. *Emerging microbes & infections*. 2018. 7 (1). 1. <https://doi.org/10.1038/s41426-017-0002-0>.
32. Perry A., Lambert P. Propionibacterium acnes: infection beyond the skin. *Expert Rev. Anti Infect. Ther*. 2011. 9. 1149-1156.
33. Chen Z., Cao P., Zhou Z., Yuan Y., Jiao Y. Overview: the role of Propionibacterium acnes in nonpyogenic intervertebral discs. *Int. Orthop*. 2016. 40. 1291-1298.
34. Dudli S., Liebenberg E., Magnitsky S., Miller S., Demir-Deviren S., Lotz J.C. Propionibacterium acnes infected intervertebral discs cause vertebral bone marrow lesions consistent with Modic changes. *J. Orthop. Res*. 2016. 34 (8). 1447-55. doi: 10.1002/jor.23265.
35. Chen Z., Zheng Y., Yuan Y., Jiao Y., Xiao J., Zhou Z., Cao P. Modic changes and disc degeneration caused by inoculation of Propionibacterium acnes inside intervertebral discs of rabbits: a pilot study. *BioMed. Res. Int*. 2016. 9612437. doi: 10.1155/2016/9612437.
36. Rigal J., Thelen T., Byrne F. et al. Prospective study using anterior approach did not show association between Modic I changes and low grade infection in lumbar spine. *Eur. Spine J*. 2016. 25. 1000-1005. doi: 10.1007/s00586-016-4396-5.
37. Urquhart D.M., Zheng Y., Cheng A.C. et al. Could low grade bacterial infection contribute to low back pain? A systematic review. *BMC Med*. 2015. 22 (13). 13. doi: 10.1186/s12916-015-0267-x.
38. Gilligan C.J., Cohen S.P., Fischetti V.A., Hirsch J.A., Czaplewski L.G. Chronic low back pain, bacterial infection and treatment with antibiotics. *Spine J*. 2021. 19. 1529-9430 (21)00084-X. doi: 10.1016/j.spinee.2021.02.013.
39. Mok F.P., Samartzis D., Karppinen J., Fong D.Y., Luk K.D., Cheung K.M. Modic changes of the lumbar spine: prevalence, risk factors, and association with disc degeneration and low back pain in a large-scale population-based cohort. *Spine*. 2016. 6 (1). 32-41. doi: 10.1016/j.spinee.2015.09.060.
40. Viswanathan V.K., Shetty A.P., Rajasekaran S. Modic changes — an evidence-based, narrative review on its patho-physiology, clinical significance and role in chronic low back pain. *J. Clin. Orthop. Trauma*. 2020. 11 (5). 761-769. doi: 10.1016/j.jcot.2020.06.025.
41. Kanna R.M., Shanmuganathan R., Rajagopalan V.R. et al. Prevalence, patterns, and genetic association analysis of Modic vertebral endplate changes. *Asian Spine J*. 2017. 11 (4). 594-600. doi: 10.4184/asj.2017.11.4.594.
42. Karppinen J., Daavittila I., Solovieva S. et al. Genetic factors are associated with modic changes in endplates of lumbar vertebral bodies. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008. 15. 33 (11). 1236-1241. doi: 10.1097/BRS.0b013e318170fd0e.
43. Jensen T.S., Karppinen J., Sorensen J.S. et al. Vertebral endplate signal changes (Modic change): a systematic literature review of prevalence and association with non-specific low back pain. *Eur. Spine J*. 2008. 17. 1407-1422. doi: 10.1007/s00586-008-0770-2.
44. Jensen O.K., Nielsen C.V., Sørensen J.S., Stengaard-Pedersen K. Type 1 Modic changes was a significant

risk factor for 1-year outcome in sick-listed low back pain patients: a nested cohort study using magnetic resonance imaging of the lumbar spine. *Spine J.* 2014. 1. 14 (11). 2568-81. doi: 10.1016/j.spinee.2014.02.018.

45. Bailly F., Maigne J.Y., Genevay S. et al. Inflammatory pain pattern and pain with lumbar extension associated with Modic I changes on MRI: a prospective case-control study of 120 patients. *Eur. Spine J.* 2014. 23. 493-497.

46. Määttä J.H., Karppinen J., Paananen M. et al. Refined phenotyping of Modic changes: imaging biomarkers of prolonged severe low back pain and disability. *Medicine (Baltimore)*. 2016. 95 (22). e3495. doi: 10.1097/MD.0000000000003495.

47. Boisson M., Lefèvre-Colau M.M., Rannou F., Nguyen C. Active discopathy: a clinical reality. *RMD Open*. 2018. 4 (1). e000660. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000660.

48. Kääpä E., Luoma K., Pitkaniemi J., Kerttula L., Grönblad M. Correlation of size and type of Modic type 1 and 2 lesion with clinical symptoms — a descriptive study in a subgroup of chronic low back pain patients based on a university hospital patient sample. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2012. 37. 134-139.

49. Järvinen J., Niinimäki J., Haapea M., Grönblad M., Luoma K., Rinne E. Association between changes in lumbar Modic changes and low back symptoms over a two-year period. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2015. 16. 98. doi: 10.1186/s12891-015-0540-3.

50. Rannou F., Ouanes W., Boutron I. et al. High-sensitivity C-reactive protein in chronic low back pain with vertebral end-plate Modic signal changes. *Arthritis Rheum.* 2007. 15. 57 (7). 1311-5. doi: 10.1002/art.22985.

51. Boisson M., Borderie D., Henrotin Y., Teboul-Coré S., Lefèvre-Colau M.M., Rannou F., Nguyen C. Serum biomarkers in people with chronic low back pain and Modic I changes: a case-control study. *Sci. Rep.* 2019. 10. 9 (1). 10005. doi: 10.1038/s41598-019-46508-x.

52. Karppinen J., Koivisto K., Ketola J. et al. Serum biomarkers for Modic changes in patients with chronic low back pain. *Eur. Spine J.* 2021. Jan 9. doi: 10.1007/s00586-020-06713-z.

53. Dudli S., Sing D.C., Hu S.S. et al. ISSLS Prize in basic science 2017: Intervertebral disc/bone marrow cross-talk with Modic changes. *Eur. Spine J.* 2017. 26 (5). 1362-1373. doi: 10.1007/s00586-017-4955-4.

54. Albert H.B., Sorensen J.S., Christensen B.S., Manniche C. Antibiotic treatment in patients with chronic low back pain and vertebral bone edema (Modic type 1 changes): a double-blind randomized clinical controlled trial of efficacy. *Eur. Spine J.* 2013. 22 (4). 697-707. doi: 10.1007/s00586-013-2675-y.

55. Braten L.C.H., Rolfsen M.P., Espeland A. et al. Efficacy of antibiotic treatment in patients with chronic low back pain and Modic changes (the AIM study): double blind, randomised, placebo controlled, multicentre trial. *BMJ*. 2019. 367. 15654. doi: 10.1136/bmj.15654.

56. Al-Falahi M.A., Salal M.H., Abdul-Wahab D.M. et al. Antibiotic Treatment in Patients with Chronic Low

Back Pain and Vertebral Bone Edema (Modic Type I Changes): A Randomized Clinical Controlled Trial of Efficacy. *Iraqi Postgraduate Medical Journal*. 2014. 13 (3). 390-397.

57. Manniche C., Morsø L., Kiertzner L. Vertebral end-plate changes / Modic changes: an audit study using antibiotics in 147 chronic low back pain patients. *Global Spine Journal*. 2016. 6 (1). 0036-1582898-s-0036-1582898. doi: 10.1055/s-0036-1582898.

58. Fritzell P., Bergström T., Jönsson B. et al. Antibiotics should not be used for back/leg pain. *Acta Orthop.* 2021. 92 (1). 1-3. doi: 10.1080/17453674.2020.1855561.

59. Ohrt-Nissen S., Fritz B.G., Walbom J. et al. Bacterial biofilms: a possible mechanism for chronic infection in patients with lumbar disc herniation — a prospective proof-of-concept study using fluorescence in situ hybridization. *Apmis*. 2018. 126 (5). 440-447.

60. Cai G., Laslett L.L., Aitken D., Halliday A. et al. Effect of zoledronic acid and denosumab in patients with low back pain and Modic change: a proof-of-principle trial. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2018. 33 (5). 773-782. doi: 10.1002/jbmr.3376.

61. Koivisto K., Karppinen J., Haapea M. et al. The effect of zoledronic acid on serum biomarkers among patients with chronic low back pain and Modic changes in lumbar magnetic resonance imaging. *Diagnostics*. 2019. 9 (4). 212. doi: 10.3390/diagnostics9040212.

62. Korhonen T., Karppinen J., Paimela L. et al. The treatment of disc-herniation-induced sciatica with infliximab: one-year follow-up results of FIRST II, a randomized controlled trial. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2006. 31 (24). 2759-2766. doi: 10.1097/01.brs.0000245873.23876.1e.

63. Gjeffsen E., Bråten L.C.H., Goll G.L. et al. The effect of infliximab in patients with chronic low back pain and Modic changes (the BackToBasic study): study protocol of a randomized, double blind, placebo-controlled, multicenter trial. *BMC Musculoskelet. Disord.* 2020. 21 (1). 698. doi: 10.1186/s12891-020-03720-5.

64. Nguyen C., Boutron I., Baron G. et al. Intradiscal glucocorticoid injection for patients with chronic low back pain associated with active discopathy: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2017. 18. 166 (8). 547-556. doi: 10.7326/M16-1700.

65. Fayad F., Lefevre-Colau M.M., Rannou F. et al. Relation of inflammatory modic changes to intradiscal steroid injection outcome in chronic low back pain. *Eur. Spine J.* 2007. 16 (7). 925-931. doi: 10.1007/s00586-006-0301-y.

66. Muzin S., Zacharia I., Walker J. The role of intradiscal steroids in the treatment of discogenic low back pain. *Current Reviews in Musculoskeletal Medicine*. 2007. 1 (2). 103-107. doi: 10.1007/s12178-007-9015-y.

67. Nguyen C., Benichou M., Revel M., Poiraudau S., Rannou F. Association of accelerated switch from vertebral end-plate Modic I to Modic 0 signal changes with clinical benefit of intradiscal corticosteroid injection for chronic low back pain. *Arthritis & Rheumatism*. 2011. 63 (9). 2828-2831. doi: 10.1002/art.30443.

68. Mayahi R., Khot A., Sharp D.J., Powell J. Can modic changes on MRI predict clinical response to steroids in

discogenic low back pain? J. Bone Joint Surg. (Br). 2005. 87-B (Suppl. 3). 233.

69. Cao P., Jiang L., Zhuang C., Yang Y., Zhang Z., Chen W., Zheng T. Intradiscal injection therapy for degenerative chronic discogenic low back pain with end plate Modic changes. Spine J. 2011. 11 (2). 100-6. doi: 10.1016/j.spinee.2010.07.001.

70. Bora S., Hari Krishnan S.V. Epidural steroid reduces discogenic pain in acute flare up of degenerative disc disease with Modic changes than conservative management. J. Evid. Based Med. Healthc. 2018. 5 (10). 913-917. doi: 10.18410/jebmh/2018/186.

71. Kim H.S., Adsul N., Yudoyono F. et al. Transforaminal epiduroscopic basivertebral nerve laser ablation for chronic low back pain associated with Modic changes: a preliminary open-label study. Pain Res. Manag. 2018. 14. 2018. 6857983. doi: 10.1155/2018/6857983.

72. Khalil J.G., Smuck M., Koreckij T. et al. A prospective, randomized, multicenter study of intraosseous basivertebral nerve ablation for the treatment of chronic low back pain. Spine J. 2019. 19 (10). 1620-1632. doi: 10.1016/j.spinee.2019.05.598.

73. Laustsen A.F., Bech-Azeddine R. Do Modic changes have an impact on clinical outcome in lumbar spine surgery? A systematic literature review. Eur. Spine J. 2016. 25 (11). 3735-3745. doi: 10.1007/s00586-016-4609-y.

74. Bostelmann R., Petridis A., Fischer K. et al. New insights into the natural course and clinical relevance of Mo-

dic changes over 2 years following lumbar limited discectomy: analysis of prospective collected data. Eur. Spine J. 2019. 28. 2551-2561. doi: 10.1007/s00586-019-05988-1.

75. Ghodsi S.M., Rouhani R., Abdollahzade S., Khadivi M., Faghhi Jouibari M. Frequency of vertebral endplate modic changes in patients with unstable lumbar spine and its effect on surgical outcome. Asian Spine J. 2015. 9. 737-740.

76. Shahmohammadi M.R., Behrouzian S. Effect of preoperative Modic change in the outcome of patients with low back pain following posterior spinal fusion or laminectomy. Asian journal of neurosurgery. 2019. 14 (2). 432-435. doi: 10.4103/ajns.AJNS_41_18.

77. Masala S., Anselmetti G.C., Marcia S. et al. Treatment of painful Modic type I changes by vertebral augmentation with bioactive resorbable bone cement. Neuroradiology. 2014. 56 (8). 637-45. doi: 10.1007/s00234-014-1372-9.

78. Kavanagh L., Byrne C., Kavanagh E., Eustace S. Vertebroplasty in the treatment of recalcitrant lower back pain attributed to Modic I changes. BJR Case Rep. 2018. 4. 20170092. doi: 10.1259/bjrcr.20170092.

79. Airaksinen O., Brox J.I., Cedraschi C. et al. European guidelines for the management of chronic nonspecific low back pain. Eur. Spine J. 2006. 15. 2. 192-300. doi: 10.1007/s00586-006-1072-1.

Получено/Received 18.04.2021

Рецензировано/Revised 28.04.2021

Принято в печать/Accepted 12.05.2021 ■

Information about authors

Vadym S. Shapovalov, Neurosurgeon, Department of Neurosurgery 3, Kyiv City Clinical Emergency Hospital, Kyiv, Ukraine; e-mail: vadymsapovalov@gmail.com; contact phone: +380 (66) 650 86 37; <https://orcid.org/0000-0003-2782-1573>.

Maryna A. Bystrytska, MD, PhD, Leading Researcher, Department of the Clinical Physiology and Pathology of the Locomotors Apparatus, State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology, National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: miroslava_br@ukr.net; contact phone: +380 (67) 418 55 73; <https://orcid.org/0000-0001-7755-1247>.

Ninel V. Dedukh, Doctor of Biological Science, Professor, Leading Researcher, Department of the Clinical Physiology and Pathology of the Locomotors Apparatus, State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology, National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: dedukh_ninel@ukr.net; contact phone: +380 (97) 664 80 65; <https://orcid.org/0000-0003-0307-2328>. Olexander I. Balyk, Department of the Radiology Diagnostics, State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology, National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: baliksava@i.ua; contact phone: +380 (67) 439 84 52.

V.S. Shapovalov¹, M.A. Bystrytska², N.V. Dedukh², O.I. Balyk²

¹Kyiv City Clinical Emergency Hospital, Kyiv, Ukraine

²State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology, National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Modic changes in the lumbar spine: histology, risk factors, clinical presentation and treatment

Abstract. The article presents a literature review on the Modic changes (MCs) in the vertebral endplates, which are frequently detected in patients with chronic low back pain. The etiology of MCs is unknown; however, there are three causes which are considered the most probable today: mechanical, infectious and biochemical. They share a common mechanism of pro-inflammatory molecule migration from the degenerative disk. A close association has been identified and described between the MCs and a non-specific chronic low back pain. Disc degeneration exerts a further stress on the endplates and produces microcracks, through which the inflammatory mediators enter the bone marrow and provoke the MCs. At present, there are no evidence-based treatment protocols for the MCs. A certain progress has been made with antibiotic therapy, injections of ste-

roids and antiresorbents; the effectiveness of anti-TNF- α therapy is being explored. The sporadic reference data on our disposal indicate that patients with MCs and chronic low back pain, along with instability, who do not respond to a conservative treatment, may be referred for the surgical treatment to relieve pain and improve quality of life. However, not all of the presented methods of surgical treatment with chronic back pain are effective in patients with the Modic changes. The divergence of patient treatment outcomes presented by various sources indicates the need for a further research to understand the MC pathogenesis and develop pathogenetic approaches to the treatment of this pathology.

Keywords: back pain; Modic changes; intervertebral disc; vertebral endplate

Шаповалов В.С.¹, Бистрицька М.А.², Дєдх Н.В.², Балик А.І.²

¹Київська міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги, м. Київ, Україна

²ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ, Україна

Зміни Modic у поперековому відділі хребта: гістологія, фактори ризику, клінічна картина і лікування

Резюме. У статті наведені дані огляду літератури, присвяченого змінам замикаючої пластинки тіла хребця, описаним М.Т. Modic (MCs), які з високою частотою визначаються в поперековому відділі хребта у пацієнтів із хронічним болем у спині. Етіологія MCs невідома, найбільш імовірними сьогодні вважають три причини: механічну, інфекційну та біохімічну, загальним механізмом для всіх є міграція прозапальних молекул із дегенеративно зміненого диска. Був виявлений і описаний тісний зв'язок між MCs і неспецифічним хронічним болем у спині. За дегенерації диску підвищене навантаження на замикальні пластинки може привести до мікротріщин у них, через які медіатори запалення надходять у кістковий мозок і провокують MCs. Протоколів лікування MCs із позиції доказової медицини не існує. Певні успіхи отримані при викорис-

танні антибіотикотерапії, ін'єкцій стероїдів і антирезорбентів, досліджується ефективність анти-TNF- α терапії. Наявні поодинокі дані літератури свідчать, що пацієнтам із MCs і хронічним болем у спині, нестабільністю, які не відповідають на консервативне лікування, може бути показано хірургічне лікування для зняття болю й покращення якості життя. Однак не всі з представлених методів хірургічного лікування пацієнтів із хронічним болем у спині ефективні в осіб зі змінами Modic. Розбіжності в результатах лікування пацієнтів, наведені в різних джерелах, свідчать про необхідність подальших досліджень задля розуміння патогенезу MCs і розроблення патогенетичних підходів до лікування цієї патології.

Ключові слова: біль у спині; зміни Modic; міжхребцевий диск; замикальна пластинка тіла хребця

Вимоги до оформлення статей

Шановні автори!

Будь ласка, ознайомтеся з детально викладеними вимогами до оформлення статей для публікації в журналі на сайті <http://pjs.zaslavsky.com.ua> (розділ «Про нас»/«Подання»/«Керівництва для авторів»).

Ці правила складені на основі «Єдиних вимог до рукописів, що подаються в біомедичні журнали» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals), розроблених Міжнародним комітетом редакторів медичних журналів (International Committee of Medical Journal Editors).

Усі матеріали повинні бути оформлені відповідно до таких вимог:

1. Рукопис

1.1. Формат тексту. Рукопис надсилається до редакції в електронному вигляді у форматі MS Word (розширення .doc, .docx, .rtf), гарнітура Times New Roman; кегль 12; інтервал 1,5; поля 2,5 см з обох боків тексту. Виділення в тексті можна проводити тільки курсивом або **напівжирним** начертанням букв, але НЕ підкресленням. Із тексту необхідно видалити всі повторювані пробіли і зайві розриви рядків (в автоматичному режимі через сервіс Microsoft Word «Знайти і замінити»).

1.2. Обсяг тексту рукопису, включаючи список літератури, таблиці, ілюстрації, підписи до них, повинен становити для оригінальних статей 10–12 сторінок формату A4 (до 5000 слів), огляду літератури — 15–18 сторінок, повідомлень про спостереження з практики — 4–6 сторінок, рецензій — 4 сторінки.

1.3. Мова публікації. До публікації в журналі приймаються рукописи з будь-яких країн українською, і/або російською, і/або англійською мовами. Метадані статті публікуються трьома мовами (українською, російською, англійською). При наборі тексту латиницею важливо використовувати тільки англійську розкладку клавіатури. Наприклад, неприпустимо замінювати латинську букву «i» українською літерою «і», незважаючи на візуальну ідентичність.

1.4. Відправка рукопису. До розгляду приймаються рукописи, раніше ніде не опубліковані і не направлені для публікації в інші видання. Стаття надсилається через форму надання рукопису на сайті <http://pjs.zaslavsky.com.ua> (пункт меню «Про нас»/«Подання»/«Надсилання статей»). Перед цим необхідно зареєструватися на сайті як автор (голове меню, пункт «Зареєструватися»). Також можна надіслати статтю на електронну адресу редакції medredactor@i.ua (у темі листа обов'язково вказати назву журналу, у який ви відправляєте статтю) у вигляді єдиного файлу, що містить всі необхідні елементи (титольний лист, резюме, ключові слова, текстова частина, таблиці, список використаної літератури, відомості про авторів). **Окремими файлами в цьому ж листі** висилаються супровідні документи і копії ілюстрацій (рисуноків, схем, діаграм) у форматах тієї програми, у якій вони були створені. Якщо ілюстрації в статті подані у вигляді фотографій або растрових зображень, необхідно подати їх копію у форматі *JPG або *TIF, оригінальним розміром, із роздільною здатністю 300 точок на дюйм. Фізичний розмір у сантиметрах повинен бути достатнім для однозначного сприйняття й легкого читання змісту ілюстрації. Колірна палітра RGB або CMYK, без компресії. Ілюстрації повинні бути контрастними і чіткими.

Супровідна документація. До оригінальної статті додаються: супровідний лист від керівництва установи, у якій проводилося дослідження; декларація про наявність або відсутність конфлікту інтересів, авторська угода, декларація дотримання етичних норм при проведенні дослідження. Ці документи можна оформити у вільній формі та прикріпити у відповідному полі у формі надання рукопису або прислати в електронному (відсканованому) вигляді на електронну адресу редакції разом із статтею, яка подається до публікації.

Усі файли повинні бути названі за прізвищем першого автора, наприклад «Петров. Текст.doc», «Петров. Рисунок.doc», «Петров. Супровідний лист.doc» тощо.

2. Структурні елементи рукопису

До обов'язкових структурних елементів статті відносяться:

- титульна сторінка;
- резюме;
- ключові слова;
- текст статті (включаючи таблиці, рисунки);
- додаткова інформація;
- список цитованої літератури;
- повна інформація про авторів **англійською мовою** (ім'я, прізвище, посада, кафедра (відділ), установа, місто, країна, ORCID iD).

2.1. Титульна сторінка повинна містити українською, російською та англійською мовами таку інформацію:

- УДК статті;
- назва статті — має повноцінно відображати предмет і тему статті, не бути надмірно короткою, але й не містити більше ніж 100 символів. Назва пишеться малими літерами, крім великої літери першого слова та власних назв;
- П.І.Б. всіх авторів повністю. При перекладі прізвищ авторів англійською мовою рекомендується транслітерувати так само, як у попередніх публікаціях, або використовувати для транслітерації сайт <http://translit.net/>, стандарт LC;
- повне найменування установи, у якій працює кожен автор. Якщо авторів декілька, біля кожного прізвища та відповідної установи проставляється цифровий індекс. Якщо всі автори статті працюють в одній установі, вказувати місце роботи кожного автора окремо не потрібно, достатньо вказати установу один раз. Якщо в автора кілька місць роботи, кожне позначається окремим цифровим індексом;
- контактна інформація автора, відповідального за листування (російською/українською та англійською мовами), — П.І.Б. повністю, звання, місце роботи, посада, поштова адреса установи, адреса електронної пошти та контактний телефон автора.

2.2. Резюме (Abstract) оформлюється трьома мовами (українською, російською, англійською). Авторське резюме до статті є основним джерелом інформації у вітчизняних та зарубіжних інформаційних системах і базах даних, що індексують журнал. **Abstract англійською мовою повинен бути написаний якісною, грамотною англійською мовою, не вдаючись до дослівного перекладу російськомовного (україномовного) варіанта резюме!** Обсяг основної частини резюме повинен становити близько 250 слів або не менше 1800 знаків. Резюме оригінальної статті має бути структурованим і включати 5 обов'язкових рубрик в російськомовному (україномовному) варіанті: «Актуальність»; «Мета дослідження»; «Матеріали та методи»; «Результати»; «Ви-

сновок» — і 4 рубрики в англomовному: «Background» (включає в себе актуальність і мету дослідження); «Materials and Methods»; «Results»; «Conclusions». Обсяг розділу «Результати» повинен становити не менше ніж 50 % від загального обсягу резюме. Резюме оглядів, лекцій, дискусійних статей складаються в довільній формі. Резюме оглядових статей повинні містити інформацію про методи пошуку літератури в базах даних Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka, PИHC тощо.

Текст резюме повинен бути зв'язним, із використанням слів «отже», «більше того», «наприклад», «у результаті» тощо («consequently», «moreover», «for example», «the benefits of this study», «as a result» etc.), або розрізнені викладені положення повинні логічно впливати одне з одного. В англomовному тексті слід використовувати активний, а не пасивний стан: «The study tested», а не «It was tested in this study». Резюме не повинно містити аббревіатур, за винятком загальноприйнятих (наприклад, ДНК), виносков і посилань на літературні джерела.

2.3. Ключові слова (Keywords). Необхідно вказати 3–6 слів або словосполучень, що відповідають змісту роботи і сприяють індексуванню статті в пошукових системах. У ключові слова оглядових статей слід включати слово «огляд». Ключові слова повинні бути ідентичні українською, російською та англійською мовами, їх слід писати через крапку з комою.

2.4. Текст статті. Структура повного тексту рукопису, присвяченого опису результатів оригінальних досліджень, повинна відповідати загальноприйнятому шаблону і містити обов'язкові розділи: «Вступ»; «Мета»; «Матеріали та методи»; «Результати»; «Обговорення»; «Висновки».

Будь ласка, ознайомтеся з детальними правилами оформлення кожного з цих розділів на сайті <http://pjs.zaslavsky.com.ua> (розділ «Про нас»/«Подання»/«Керівництва для авторів»).

2.5. Додаткова інформація вказується після тексту статті, перед списком літератури. Обов'язково повинно бути задекларовано наявність або відсутність в авторів **конфлікту інтересів** (у таких випадках повинна бути фраза «Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів»). Конфліктом інтересів може вважатися будь-яка ситуація (фінансові відносини, служба або робота в установах, що мають фінансовий або політичний інтерес до опублікованих матеріалів, посадові обов'язки тощо), що може вплинути на автора рукопису і призвести до приховування, спотворення даних або змінити їх трактування. **Інформація про фінансування.** Необхідно вказувати джерело фінансування — всіх осіб і організації, що надали фінансову підтримку дослідженню (у вигляді грантів, дарування або надання обладнання, реактивів, витратних матеріалів, ліків тощо), а також взяли іншу фінансову або особисту участь, що може призвести до конфлікту інтересів. Вказувати розмір фінансування не потрібно. **Подяки.** Автори можуть висловити подяку людям та організаціям, що сприяли публікації статті в журналі, але не є її авторами.

2.6. Вимоги до оформлення пристатейного списку літератури згідно з наказом ДАК та згідно з міжнародними стандартами відрізняються, тому необхідно подати список літератури в двох варіантах — згідно з вимогами ДАК України (ДСТУ 8302:2015) та символами латинського алфавіту за стандартами National Library of Medicine (NLM). Правила оформлення списку використаних джерел (із прикладами) доступні на сайті <http://pjs.zaslavsky.com.ua> (розділ «Про нас»/«Подання»/«Керівництва для авторів»).

Загальні рекомендації. Оптимальна кількість цитованих робіт в оригінальних статтях і лекціях становить 20–30, в оглядах — 40–60 джерел. Бажано цитувати оригінальні роботи, опубліковані протягом останніх 5–7 років у зарубіжних періодичних виданнях, високоцитовані джерела, у тому числі з Scopus і Web of Science. Намагайтеся мінімізувати самоцитовання або уникайте його. Також намагайтеся звести до мінімуму посилання на тези конференцій, монографії. У список літератури не включаються неопубліковані роботи, офіційні документи, рукописи дисертацій, підручники і довідники. Повинна бути подана додаткова інформація про статтю — DOI, PubMed ID тощо. Якщо в списку менше половини джерел мають індекси DOI, стаття не може бути опублікована в міжнародному науковому журналі. Посилання повинні бути перевірені. Перед комплектацією списку літератури кожне джерело перевіряйте через сайт <http://www.crossref.org/guestquery>, <https://scholar.google.com.ua> або <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.

Кожне джерело слід поміщати з нового рядка під порядковим номером, що вказується в тексті статті арабськими цифрами у квадратних дужках. У списку всі роботи перераховуються в порядку цитування, а НЕ в алфавітному порядку.

Транслітерація. Джерела українською, російською та іншими мовами, що використовують символи кирилиці, необхідно відтворювати в такий спосіб: прізвища та ініціали авторів слід транслітерувати (транслітерацію можна здійснити автоматично на сайті <http://translit.net/>, стандарт LC), а назву статті — перекласти англійською мовою (не транслітерувати!). При написанні прізвищ авторів краще використовувати найбільш поширене написання прізвища даного автора в мережі Інтернет, яке вказується в інших публікаціях. Якщо ви використовували переклад будь-якої статті, посилання краще приводити на оригінальну публікацію.

Автор відповідає за правильність даних, наведених у списку літератури.

3. Плагіат і вторинні публікації

Неприпустимо використання несумлінного текстового записування і привласнення результатів досліджень, які не належать авторам наданого рукопису. Перевірити статтю на оригінальність можна за допомогою сервісів <https://www.antiplagiat.ru/> (для російськомовних текстів) і <http://plagiarisma.net/> (для англomовних текстів). Також можна використовувати програму Advego plagiatus. Редакція залишає за собою право перевірки наданих рукописів на наявність плагіату.

Стаття повинна бути ретельно відредагована і вивірена автором. Перед відправкою рукопису до редакції переконайтеся, що всі вищевказані інструкції виконані.

Матеріали для публікацій надсилати

на електронні адреси:

medredactor@i.ua або ***pain.mif-ua@ukr.net***

(в темі листа обов'язково вказати назву періодичного видання, у яке ви відправляєте статтю!)

або через форму надсилання рукопису на сайті

<http://pjs.zaslavsky.com.ua>

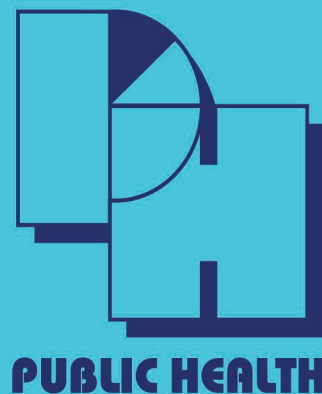
(пункт меню «Про нас»/«Подання»/«Надсилання статей»).

Перед тим, як користуватися даною формою, необхідно зареєструватися на сайті як автор (пункт «Зареєструватися»).

30-та Міжнародна медична виставка

Public Health

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я



НАЙБІЛЬША МЕДИЧНА ПОДІЯ ОСЕНІ!

6-8

ЖОВТНЯ

2021

Київ, Міжнародний виставковий центр (М) Лівобережна



IX Міжнародна
виставка та конференція
медичного туризму



Міжнародна виставка
лабораторного обладнання,
інноваційних технологій
і рішень



International
Dental
Forum

VII Міжнародна виставка
стоматологічного обладнання
та матеріалів і серія науково-
практичних та бізнес-заходів

Організатор:

PREMIER

Тел.: +38 (044) 496 86 45

E-mail: ph@pe.com.ua

Безкоштовний квиток на сайті www.publichealth.com.ua

Ваш промокод ZASLAVSKYI



німесулід
Німесил®



**НІМЕСУЛІД № 1
В УКРАЇНІ¹**

**ДЛЯ ЛІКУВАННЯ
ГОСТРОГО БОЛЮ²***



Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я. Фармакотерапевтична група: неселективні нестероїдні протизапальні засоби. Код АТХ M01A X17. **Склад:** 1 однодозовий пакет по 2 г гранул містить німесулід 100 мг. **Показання.** Лікування гострого болю. Лікування первинної дисменореї. Рішення про призначення німесуліду повинно прийматися на основі оцінки усіх ризиків для конкретного пацієнта. **Німесулід слід застосовувати тільки у якості препарату другої лінії. Спосіб застосування та дози.** Дорослим та дітям старше 12 років призначають 100 мг німесуліду (1 однодозовий пакет) 2 рази на добу після їди. Максимальна тривалість курсу лікування Німесилом - 15 діб. З метою зниження частоти виникнення побічних реакцій потрібно застосовувати мінімальну ефективну дозу протягом найкоротшого часу. Рекомендується застосовувати після прийому їжі. **Протипоказання.** Відомо підвищена чутливість до німесуліду, до будь-якого іншого НПЗЗ або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу та ін. Тяжке порушення функції нирок, порушення функції печінки та ін. **Побічні дії.** Запаморочення, лабільність артеріального тиску, диспепсія, гіпотермія та ін. **Виробник.** Лабораторієс Менаріні С.А./Laboratories Menarini S.A. **Місцезнаходження.** Альфонс XII, 587, Бадалона, Барселона, 08918 Іспанія.

1. За результатами роздрібного продажу лікарських засобів у грошовому вираженні в АТС-групі M01A X17 «Німесулід» за 2018–2019 рр., за даними аналітичної системи дослідження ринку «PharmXplorer»/«Фармстандарт» компанії «Proxima Research». 2. Інструкція для медичного застосування препарату Німесил® № 1625 від 17.07.2019. * Німесулід слід застосовувати тільки у якості препарату другої лінії.

Код UA-NIM-04-2020-V1-press. Дата затвердження 01.06.2020.

Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування, повним переліком побічних реакцій, протипоказань, особливостей застосування лікарського засобу Німесил®.

За повною детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування лікарського засобу Німесил®, затверджена наказом МОЗ України № 1625 від 17.07.2019, Р.П. № UA/9855/01/01.

За додатковою інформацією про препарат звертайтеся за адресою: Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ» в Україні, 02098, м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044) 494-33-88, факс: (044) 494-33-89.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**