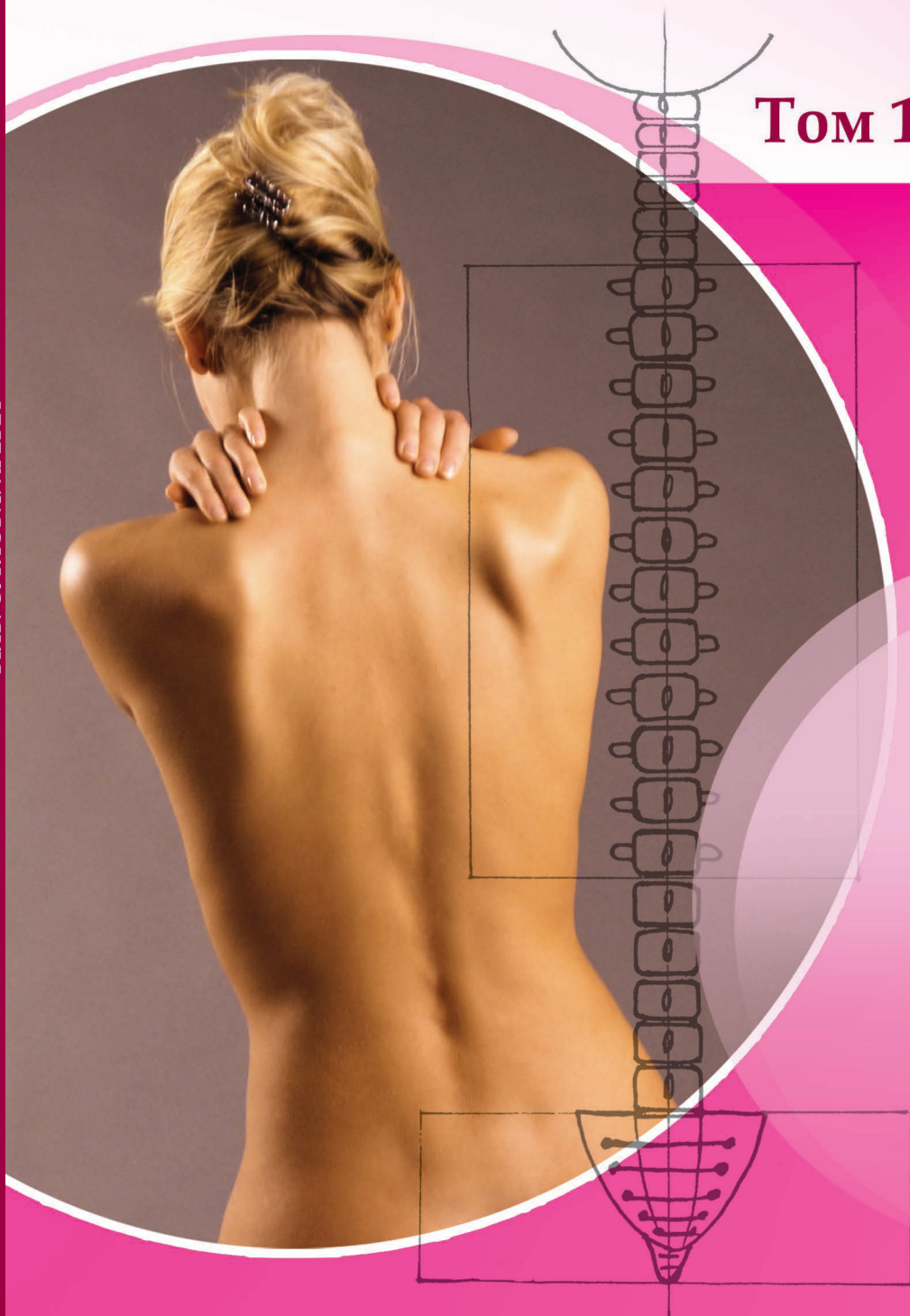


Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал

БІЛЬ. СУГЛОБИ. ХРЕБЕТ

PAIN.® JOINTS. SPINE

Том 11, № 3, 2021



3

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
Попелення болу 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, незгортання 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. PAIN.[®] СУГЛОБИ. JOINTS. ХРЕБЕТ SPINE

Біль. Суглоби. Хребет

Pain. Joints. Spine

Bol', sustavy, pozvonočnik

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал

Засновано у березні 2011 року

Періодичність виходу: 4 рази на рік

Том 11, № 3, 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. СУГЛОБИ. ХРЕБЕТ. PAIN. JOINTS. SPINE

Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 11, № 3, 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

З питань передплати

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

З 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. 9,53
Зам. 2021-pjs-43. 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
Наталія Григор'єва

Заступники головного редактора:

Resch Heinrich (Vienna, Austria)

Reginster Jean-Yves (Liege, Belgium)

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)
Дєдх 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)
Нєтяженко 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)
Батєнов Н. Дж.
(м. Астана, Казахстан)
Бєлєцький О.В.
(м. Мінськ, Білорусь)
Гроппа Л.Г.
(м. Кишинів, Молдова)
Гольназарова С.В.
(м. Єкатеринбург, Росія)
Ердєс Ш.Ф. (м. Москва, Росія)
Кіласонія Лалі
(м. Тбілісі, Грузія)
Кукушкін М.Л.
(м. Москва, Росія)

Лєснєк О.М.
(м. Єкатеринбург, Росія)
Мартусєвич Н.А.
(м. Мінськ, Білорусь)
Міронов С.П.
(м. Москва, Росія)
Насонов Є.Л.
(м. Москва, Росія)
Рєвенко Н.Є.
(м. Кишинів, Молдова)
Родіонова С.С.
(м. Москва, Росія)
Руденко Е.В.
(м. Мінськ, Білорусь)
Снєжницький 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)
Aleksna 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, № 3, 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 9,53

Order 2021-pjs-43. 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
Nataliia Grygorieva

Deputy Editor-in-Chief:

Resch Heinrich (Vienna, Austria)

Reginster Jean-Yves (Liege, Belgium)

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)

Martynuk 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

Зміст

Contents

Огляди

Дєдх Н.В., Яковенчук Н.М.,
Нікольченко О.А.

Експериментальне моделювання
остеопорозу на тваринах 12

Оригінальні дослідження

Нехлопочин О.С., Вербов В.В.,
Цимбалюк Я.В., Вороді М.В., Чешук Є.В.

Нейропатичний біль як можливий
предиктор регресу неврологічних
розладів у пацієнтів із хребетно-
спинномозковою травмою 25

Яременко О.Б., Федьков Д.Л., Яременко К.М.,
Комкіна М.О., Мазанко К.В.

Ефективність, переносимість та вплив
на метаболізм хрящової тканини
неденатурованого колагену II типу
UC-II™ (Меркана) у хворих
на остеоартрит колінних суглобів 33

Клінічний випадок

Гавриленко Е.О.

Реостеосинтез при псевдоартрозі
шийки стегнової кістки 43

Kadri Yildiz

Хвороба фон Віллебранда,
що імітує післяопераційну кровотечу
після остеосинтезу з приводу перелому
діафіза великогомілкової кістки 47

Практична медицина

Шаповалов В.С., Мусяєнко А.С.

Сенільний остеопороз:
сучасний погляд на проблему 52

Reviews

N.V. Dedukh, N.N. Yakovenchuk,
O.A. Nikolchenko

Experimental Modeling of Osteoporosis
in Animals 12

Original Researches

O.S. Nekhlopochyn, V.V. Verbov,
Ia.V. Tsymbaliuk, M.V. Vorodi, Ie.V. Cheshuk

Neuropathic pain as a predictor
of neurological disorders regression
in patients with spinal cord traumatic
injury 25

O.B. Iaremenko, D.L. Fedkov, K.M. Iaremenko,
M.O. Komkina, K.V. Mazanko

Effectiveness, tolerability
and cartilage metabolism
of undenatured collagen type II
UC-II™ (Mercana) in patients with knee
osteoarthritis 33

Clinical Case

E.O. Havrylenko

Reosteosynthesis in pseudarthrosis
of the femoral neck 43

Kadri Yildiz

Von Willebrand's disease
mimicking postoperative
bleeding after tibial
nailing for tibial shaft fracture 47

Practical Medicine

V.S. Shapovalov, A.S. Musiienko

Senile osteoporosis:
Modern view of the problem 52

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.

Обов'язково уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Фастум® гель № 824 від 09.04.2020, а саме з повним переліком протипоказань, побічних ефектів і особливостей застосування.

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.** Віа Сете Санті 3, 50131 Флоренція (ФІ), Італія.

За повною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування лікарського засобу Фастум® гель № 824 від 09.04.2020, Р.П. № UA/10841/01/01.

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_16-2020_V1_Press. Останній перегляд 07.07.2020.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**



«Аксімед»
завжди
попереду!

НА БАЗІ КЛІНІКИ «АКСІМЕД» ВІДКРИТО СУЧАСНИЙ

ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

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

ПРОВДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55

Матеріали конференції

Тези IV Наукового симпозиуму
з міжнародною участю
«Захворювання кістково-м'язової
системи та вік», присвяченого
пам'яті В.В. Поворознюка
(21–22 жовтня 2021 року,
м. Київ, on-line) 62

Барна О.М., Лук'янець Є.Ю.,
Новицька А.В.

Ультразвукова денситометрія
в практиці сімейного лікаря 63

Березенко В.С., Крат В.В., Дибя М.Б.,
Ткалик О.М., Михайлюк Х.З., Кречко Я.В.

Стан кісткової тканини
та забезпеченість вітаміном D
у дітей з хворобою Вільсона..... 63

Борткевич О.П., Ситенко А.О.

Фактори ризику зниження мінеральної
щільності кісткової тканини та розвитку
синдесмофітів у чоловіків з анкілозуючим
спондилітом: ретроспективний аналіз.... 64

Григор'єва Н.В., Бистрицька М.А.,
Заверуха Н.В., Поворознюк В.В.

Мінеральна щільність
субхондральної кісткової
тканини в жінок з остеоартритом
колінних суглобів 65

Джус М.Б., Джус М.Ю., Кулик М.С.

Визначення якості життя
у пацієнтів з саркопенією:
валідація української версії
опитувальника SarQoL..... 65

Джус М.Б., Мостбауер Г.В., Кулик М.С.,
Карасевська Т.А., Меффорд Т.О.,
Резніченко О.В., Фельдман О.В.

Вивчення тілобудови та фізичної
активності у молодих дорослих
з ювенільним ідіопатичним
артритом..... 66

Дубецька Г.С., Поворознюк В.В.

Структурно-функціональний стан
кісткової тканини в чоловіків і жінок
із гіперурикемією та подагрою 67

Proceedings of the Conference

Abstracts of the IV Scientific
symposium with international
participation “Musculoskeletal
diseases and age” dedicated
to the memory of V.V. Povoroznyuk
(October 21–22, 2021,
Kyiv, on-line)..... 62

O.M. Barna, Ye.Yu. Lukianets,
A.V. Novytska

Ultrasound densitometry in the practice
of a family physician..... 63

V.S. Berezenko, V.V. Krat, M.B. Dyba,
O.M. Tkalyk, Kh.Z. Mykhailiuk, Ya.V. Krechko

Bone tissue status
and vitamin D supply in children
with Wilson's disease 63

O.P. Bortkevych, A.O. Sytenko

Risk factors for low bone density
and the development of syndesmophytes
in men with ankylosing spondylitis:
a retrospective analysis 64

N.V. Grygorieva, M.A. Bystrytska,
N.V. Zaverukha, V.V. Povoroznyuk

Mineral density
of subchondral bone tissue
in women with knee
osteoarthritis 65

M.B. Dzhus, M.Yu. Dzhus, M.S. Kulyk

Evaluating the quality of life
in patients with sarcopenia:
validation of the Ukrainian version
of the SarQoL questionnaire 65

M.B. Dzhus, H.V. Mostbauer, M.S. Kulyk,
T.A. Karasevska, T.O. Mefford,
O.V. Reznichenko, O.V. Feldman

Study of physique and physical
activity in young adults
with juvenile idiopathic
arthritis 66

H.S. Dubetska, V.V. Povoroznyuk

Structural and functional state
of bone tissue in men and women
with hyperuricemia and gout 67

<i>Калашніков А.В., Апуховська Л.І., Ставінський Ю.О., Літун Ю.М.</i>	<i>A.V. Kalashnikov, L.I. Apukhovska, Yu.O. Stavinskyi, Yu.M. Litun</i>
Дозозалежний вплив кальцію та вітаміну D ₃ на показники мінерального обміну щурів (експериментальне дослідження) ... 68	Dose-dependent effect of calcium and vitamin D ₃ on mineral metabolism in rats (experimental study) 68
<i>Калашніков А.В., Григоровський В.В., Кузів Є.Л., Апуховська Л.І.</i>	<i>A.V. Kalashnikov, V.V. Hryhorovskiy, Ye.L. Kuziv, L.I. Apukhovska</i>
Поєднане застосування вітамінів D та E покращує стан кісткової та хрящової тканини на фоні прийому глюкокортикоїдів 68	The combined use of vitamins D and E improves the status of bone and cartilage tissue against the background of glucocorticoid intake... 68
<i>Калашніков А.В., Лазарев І.А., Ставінський Ю.О., Літун Ю.М., Вдовіченко К.В., Даценко О.М., Сивак А.М.</i>	<i>A.V. Kalashnikov, I.A. Lazarev, Yu.O. Stavinskyi, Yu.M. Litun, K.V. Vdovichenko, O.M. Datsenko, A.M. Syvak</i>
Особливості хірургічного лікування переломів проксимального відділу стегнової кістки у пацієнтів літнього віку 69	Features of surgical treatment for proximal femoral fractures in elderly patients 69
<i>Калашніков А.В., Літун Ю.М.</i>	<i>A.V. Kalashnikov, Yu.M. Litun</i>
Альтернативний метод діагностики остеопорозу 69	Alternative method of diagnosing osteoporosis 69
<i>Нішкумай О.І., Нікітін О.Д., Кордубайло І.А., Атаманенко О.А., Лазарєв П.О., Лазарєва К.П.</i>	<i>O.I. Nishkumai, O.D. Nikitin, I.A. Kordubailo, O.A. Atamanenko, P.O. Lazarev, K.P. Lazarieva</i>
Сечокам'яна хвороба, кальцифікація судин та вторинний гіперпаратиреоз — невирішені питання коморбідності 70	Kidney stones, vascular calcification and secondary hyperparathyroidism are unresolved issues of comorbidity 70
<i>Омельчук В.П., Омельчук І.В.</i>	<i>V.P. Omelchuk, I.V. Omelchuk</i>
Особливості діагностики та лікування подагричних тофусів атипової локалізації..... 71	Features of diagnosis and treatment of gouty tophus of atypical localization 71
<i>Осман Н.С., Фролова Т.В., Стенкова Н.Ф., Коліушко К.Г.</i>	<i>N.S. Osman, T.V. Frolova, N.F. Stenkova, K.H. Koliushko</i>
Результати вибіркового моніторингу поліморфізмів BsmI та FokI гена VDR у дітей 72	Results of selective monitoring of BSMI and FOKL polymorphisms of the VDR gene in children 72
<i>Романенко М.С., Синьок Л.Л., Півень Л.В., Іваненко Л.Д.</i>	<i>M.S. Romanenko, L.L. Synieok, L.V. Piven, L.D. Ivanenko</i>
Харчовий патерн і остеопороз: приховані ризики..... 72	Dietary pattern and osteoporosis: hidden risks..... 72
<i>Стахова А.П., Кондратюк В.Є.</i>	<i>A.P. Stakhova, V.Ye. Kondratiuk</i>
Спіронолактон у хворих на ревматоїдний артрит старшого віку в поєднанні з резистентною артеріальною гіпертензією: ефективність дії на структурну перебудову міокарда 73	Spironolactone in the elderly with rheumatoid arthritis associated with resistant hypertension: effects on structural changes in the myocardium 73

Від мрії до надії

**Перша в Україні клініка сучасної діагностики
та лікування нейроімунологічних захворювань**

ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

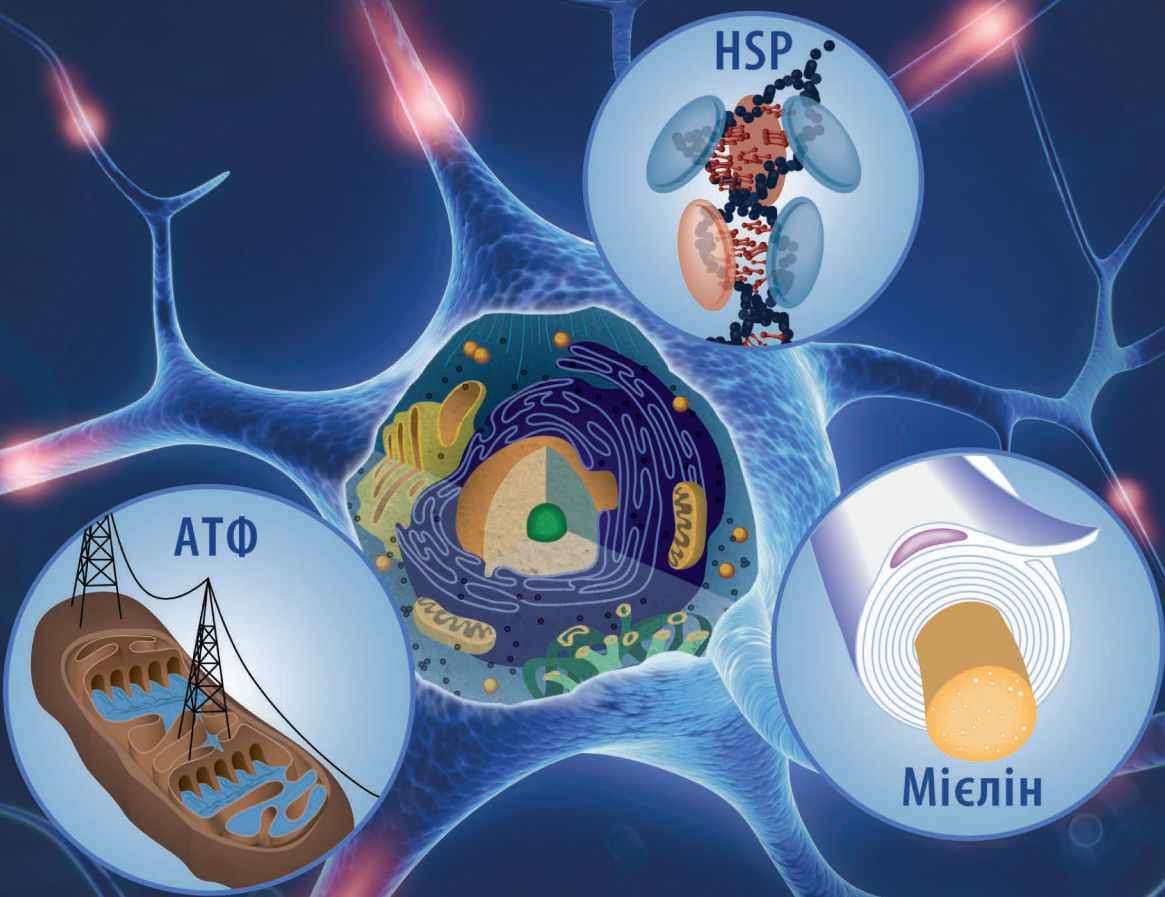
- ✿ Хронічних нейроінфекцій
- ✿ Епілепсій
- ✿ Розсіяного склерозу
- ✿ Панічних атак і депресій
- ✿ Енцефалітів та енцефаломієлітів
- ✿ Невритів та невралгій
- ✿ Міастеній
- ✿ Імунодефіцитів
- ✿ Демієлінізуючих полінейропатій
- ✿ Аутистичного спектра у дітей

☎ +38 067 689 88 33
+38 066 689 88 33
+38 063 689 88 33

🌐 www.vivereclinic.com
📍 м. Київ,
вул. Ломоносова, 71-Б



Цереброкурин®



- Усуває мітохондріальну дисфункцію в нейрональних клітинах*.
- Сприяє відновленню мієлінових оболонок*.
- Стимулює енергетичний метаболізм та синтез білків в нейронах при гіпоксії мозку**.
- **Зменшує інвалідизацію та смертність***.**



* Знаменская Т.К. и др. Применение цереброкурина в комплексном лечении асфиксии у новорожденных. Медицина неотложных состояний. № 5. 2007.

** Ihor Belenichev, Sokolik Elena (11. 2011) Nitrozone Stress and Neurological Disorders in Experimental Alcohol Intoxication and Their Pharmacological Correction by Neuropeptides. *Inventi Rapid: Molecular Pharmacology*, Vol. 2011, Issue 4.

*** В.И.Черний и соавт. Перспективы нейротрофической церебропротекции в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы и мозгового инсульта. Международный неврологический журнал. № 4. 2010.

Доза: 1 мл розчину містить 2 мг Цереброкурину; активних нейропептидів, отриманих з мозку змріблені великої рогатої худоби. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Психостимулюючі та нейропні засоби. Код АТХ N06B X. **Фармакологічні властивості.** Нейротрофічний модулятор Цереброкурин активує на місці нервової ділянки шляхом активації енергопродукуючої та біологічнозв'язаної функції нервових клітин, підвищення активності синапсического зв'язування. Цереброкурин сприяє збільшенню діаметра аксонів нейронів, збільшенню їхньої довжини, однією з яких є відновлення функції мозку, місцевого руйнування яких відбувається при гіпокінемічному ураженні нервової тканини. Препарат Цереброкурин засвоюється організмом людини шляхом біоекстракції активної мозку. Цереброкурин покращує адекватність, виносимість церебральних зусиль, нормотонію, гіподинамію, генераторно-регуляторні, анаболічна дія сприяє реституції порушених функцій центральної нервової системи, зумовлених як функціональними, так і органічними ураженнями головного мозку, нормалізація емоційно-мисливських функцій, розширює діапазон адаптаційних реакцій, що сприяє фізичній, психічній та соціальній реабілітації хворих із нервовими та психічними захворюваннями. При складово детермінованій і генетично зумовлених захворюваннях Цереброкурин чинить стабілізуючий нейропротекторний ефект. **Показання. Захворювання, які характеризуються порушенням функцій центральної нервової системи,** зокрема різні форми нейроциркуляторної дистонії, хронічні ішемічні дисциркуляторні та посттравматичні енцефалопатії, запалькові вивади гострого порушення мозкового кровообігу, після перенесених нейрохірургічних реконструктивних операцій на магістральних судинах голови; при хворобі Альцгеймера, синдромі Бінсвангера, при синдромі хронічної втоми та віковому слабоумстві судинного генезу, деменції змішаного типу, інтелектуальних динамічних порушеннях, психоорганічному синдромі з інтелектуальною недостатністю; наслідках енцефаліту; хворобі Дауна, синдромі Ретта та Мартіна-Белла. **У педіатричній практиці** – при затримці психічного розвитку та мовлення, вродженій алалії та дислексії, наслідках інсульту з афазією, церебральним паралічем з психоомовною затримкою (нетяжкого типу), алалізмом (адекотичним) синдромом – у підлітковому періоді та при його наслідках без чітких епілептичних нападів, наслідках енцефаліту або черепно-мозкової травми з розладами інтелектуальних функцій та стійких депресій, м'яких паралічів. У неонатальному періоді – при поміпній та тяжкій асфіксії, наслідках тяжкої хронічної гіпоксії. **В офтальмологічній практиці** – сильна макулострофія (суха та волога форми), висока ускладнена короткозорість, стані після відшування сітківки, часткова атрофія зорового нерву, посттравматична макулострофія, центральна серозна хоріоретніопатія, нереперіформітна далазична ретніопатія без вираженого набряку макулярної ділянки, глаукома з компенсованим внутрішньочинним тиском. **Протипоказання.** Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату, вагітність, період годування груддю. **Спосіб застосування та дози.** Внутрішньом'язово. Дорослим по 2 мл щоденно, мінімальний курс лікування – 10 ін'єкцій. Хворим з тяжкими органічними ураженнями головного мозку, хворобю Альцгеймера курс може бути збільшений до 40 ін'єкцій, повторні курси рекомендується проводити 2-3 рази на рік. У педіатричній практиці застосовувати з перших днів життя до 6-місячного віку – по 0,5 мл через день, на курс лікування – 3-5 ін'єкцій; віком від 6 місяців до 1 року – по 0,5 мл через день, на курс лікування 10 ін'єкцій; дітям віком 1-3 роки – по 1-2 мл через день, курс – 10 ін'єкцій; віком від 3 років – 2 мл через день, 10-20 ін'єкцій. Дошкільні психічні курси (2-4) через 1-3 місяці. Новонародженим та дітям віком до 3 років лікування препаратом слід проводити в умовах стаціонару. В офтальмологічній практиці Цереброкурин® вводити внутрішньом'язово: по 2 мл щоденно або перші п'ять ін'єкцій внутрішньом'язово, потім 1 мл перібульбарно, 1 мл внутрішньом'язово. Ін'єкції здійснювати щоденно, без перерви. Мінімальний курс лікування – 10 ін'єкцій. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Виробник: ТОВ «НІР», Україна, 02160, м. Київ, Харківське шосе, 50. Тел./факс: +38(044) 292-30-91; +38(098) 682-39-69.

Дана інформація призначена для фахівців у сфері охорони здоров'я. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

www.cerebrocurin.com.ua

IGP
pharm



Реєстраційне посвідчення № UA/7516/01/01 від 17.01.2018

Страфун С.С., Білявський В.О. Біль у ліктьовому куті зап'ястка: сучасний стан проблеми у пацієнтів літнього віку 73	S.S. Strafun, V.O. Biliavskyi Ulnar-sided wrist pain: current status in elderly patients 73
Страфун С.С., Галій Ю.І., Лисак А.С. Вивчення впливу аспірату кісткового мозку на денервованій м'яз за даними електроміографічного дослідження 74	S.S. Strafun, Yu.I. Halii, A.S. Lysak Studying the effect of bone marrow aspirate on denervated muscle according to electromyographic study..... 74
Страфун С.С., Занько І.С. Причини протезування плечового суглоба у хворих із травматичними ушкодженнями проксимального відділу плечової кістки та їх наслідками 74	S.S. Strafun, I.S. Zanko Causes of shoulder joint replacement in patients with traumatic injuries of the proximal humerus and their consequences 74
Страфун С.С., Кулик Ю.А., Білявський В.О. Часткові (парціальні) ушкодження великого грудного м'яза..... 75	S.S. Strafun, Yu.A. Kulyk, V.O. Biliavskyi Partial ruptures of the pectoralis major muscle..... 75
Сулима В.С., Валовіна Ю.Д., Філяк Ю.О. Ускладнення хірургічного лікування хворих літнього віку з переломами проксимального відділу стегнової кістки 76	V.S. Sulyma, Yu.D. Valovina, Yu.O. Filiak Complications of surgical treatment of elderly patients with proximal femoral fractures..... 76
Яковлева О.О., Масік Н.П. Полярні варіанти маси тіла і механіка дихання при коморбідності ХОЗЛ і цукрового діабету 76	O.O. Yakovleva, N.P. Masik Diametrically opposite body weights and respiratory mechanics in comorbidity of COPD and diabetes mellitus..... 76
Яременко О.Б., Коляденко Д.І., Матіяшук І.Г., Юр'єва Г.О. Спектр дебютних клініко-лабораторних проявів системного червоного вовчача в осіб різних вікових категорій 77	O.B. Yaremenko, D.I. Koliadenko, I.H. Matiiashchuk, H.O. Yurieva The range of onset clinical and laboratory manifestations of systemic lupus erythematosus in people of different ages ... 77
Яременко О.Б., Мазанко К.В. Остеопороз у хворих зі спондилоартритом: результати DEXA... 78	O.B. Yaremenko, K.V. Mazanko Osteoporosis in patients with spondyloarthritis: results of DEXA 78
Яременко О.Б., Сидорова А.О., Федьков Д.Л., Добрянський Д.В., Смірнова О.В., Жукова В.С. Особливості болю в спині у жінок дорослого віку..... 79	O.B. Yaremenko, A.O. Sydorova, D.L. Fedkov, D.V. Dobrianskyi, O.V. Smirnova, V.S. Zhukova Features of back pain in adult women 79
Яцуляк М.Б., Немеш М.М., Марциняк С.М., Філіпчук В.В. Клінічна і рентгенограмометрична діагностика патології кульшового суглоба у пацієнтів із ДЦП 79	M.B. Yatsuliak, M.M. Nemesh, S.M. Martsyniak, V.V. Filipchuk Clinical and radiometric diagnosis of hip joint pathology in patients with cerebral palsy 79
Вимоги до оформлення статей..... 81	Guidelines for submitting articles..... 81
Медична книга..... 83	Medical Book 83

Дедух Н.В.¹, Яковенчук Н.М.², Нікольченко О.А.³¹ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ, Україна²КНП СОР «Сумська обласна клінічна лікарня», м. Суми, Україна³ДУ «Інститут патології хребта та суглобів імені проф. М.І. Ситенка НАМН України», м. Харків, Україна

Експериментальне моделювання остеопорозу на тваринах

Резюме. Експериментальне дослідження на тваринах в умовах моделювання остеопенії й остеопорозу значно розширює погляд на механізми розвитку первинного та вторинного остеопорозу, дає змогу визначити вплив різних факторів, які порушують стан кісткової тканини, оцінити дію медикаментозних засобів, нових біоматеріалів тощо. Остеопороз є багатофакторним захворюванням, його клінічні прояви залежать від складного взаємозв'язку факторів довкілля, способу життя та генетичних факторів. В огляді літератури проаналізовані дані щодо використання тварин для вивчення особливостей перебігу остеопорозу за моделювання хірургічними та нехірургічними методами цієї патології. Наведені моделі остеопорозу, що відтворюють на щурах і мишах, як найбільш доступні й найчастіше використовувані для експериментів. Детально розкриті особливості моделювання перебігу таких типів остеопорозу, як постменопаузальний, сенільний, викликаний дефіцитом тестостерону (орхіектомія), глюкокортикоїд-індукований, іммобілізаційний, після гіпотермії, радіації та ін. Особливістю останніх досягнень у моделюванні остеопорозу є створення трансгенних і нокаутних мишей, на моделях яких можливо виявити складові генетичних уражень, що, безумовно, сприятиме розробленню нових методів профілактики та терапії цієї тяжкої патології. Відзначено схожість і відмінності експериментальних моделей остеопорозу до патофізіологічних змін у людини внаслідок остеопорозу. Зроблено акцент на біоетичних нормах роботи з експериментальними тваринами.

Ключові слова: остеопороз; остеопенія; моделювання на тваринах; щури; миші; патоморфологія кістки

Експериментальне моделювання на тваринах є складовою частиною медицини та біології, його широко використовують для вивчення факторів, які порушують структуру та метаболізм кісткової тканини [1–3]. Остеопороз — це мультифакторне метаболічне захворювання, в патогенезі якого беруть участь безліч ендогенних і екзогенних факторів, що впливають на кісткову тканину, а моделювання на тваринах різних типів остеопорозу дає можливість дослідити специфічність розвитку порушень у різних кістках скелета, тривалість формування патологічного процесу й особливості його проявів у компактній і губчастій кістках, а також дослідити зміни на рівні організму. Використовуючи різні експериментальні моделі остеопорозу, можливо визначити особливості ремоделювання кісткової тканини на основі гістологічного, морфометричного й біохімічного досліджень, а також тестувати біомеханічними методами міцність та якість кістки в умовах різних пускових механізмів, що призводять до

остеопорозу, та визначити певні патогенетичні шляхи в розвитку захворювання [1, 4–7]. Використання експериментальних моделей з індукованим остеопорозом дає можливість оцінити дію медикаментозних засобів та інших немедикаментозних методів лікування, оскільки введення їх у клінічну практику без використання моделей на тваринах було б сумнівним [8, 9].

Крім того, на тваринах із модельованим остеопорозом можливо проводити дослідження біоматеріалів, які імплантують у кістку, різних фіксуючих конструкцій з метою вивчення впливу якості кістки на перебудову біоматеріалів або стабільність конструкцій. Модель остеопорозу, відтвореного на тваринах в умовах травматичного ушкодження кісток, дає можливість оцінити стадійно-часові показники репаративного остеогенезу в умовах цієї патології та відзначити фактори ризику, що призводять до незрощень [10].

Все це доводить важливість і необхідність відтворення в експериментальній моделі такого поширеного за-

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

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

Для кореспонденції: Дедух Нінель Василівна, доктор біологічних наук, 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: dedukh_ninel@ukr.net; контактний тел.: +380 (97) 664 80 65.

For correspondence: Ninel V. Dedukh, Doctor of Biological Science, Professor, Leading Researcher, Department of Clinical Physiology and Pathology of the Locomotors apparatus, State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology, National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Vyshgorodska st., 67, Kyiv, 04114, Ukraine; e-mail: dedukh_ninel@ukr.net; contact phone: +380 (97) 664 80 65.

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

хворювання, як остеопороз. Остеопороз модулюють на різних видах тварин — мишах, щурах, кролях, собаках, вівцях, мавпах та ін., але в багатьох експериментальних протоколах найчастіше використовують лабораторних щурів і мишей, тому що ці об'єкти дослідження відносно дешеві, ними легко керувати й можливо відтворити моделі остеопорозу різної етіології: внаслідок іммобілізації, дієтичних маніпуляцій, гормональної депривації, дії шкідливих речовин та ін. [1]. У зв'язку з цим у нашому огляді основний акцент зроблено на моделюванні остеопорозу в цих тварин.

Разом із тим експериментальні моделі мають потрійне значення: по-перше, експериментальне відтворення патології в моделі дозволяє виявити існування певного патогенетичного шляху розвитку даної патології; по-друге, в умовах експериментальної моделі дослідник може, використовуючи сучасні методи, вивчати молекулярні, клітинні та системні зміни, що не є можливим в умовах клінічного дослідження пацієнта; і нарешті, по-третє, експериментальна модель патологічного стану є важливим об'єктом для оцінки терапевтичних можливостей лікарських препаратів за даним видом патології [1].

Відбір тварин для будь-яких досліджень повинен базуватися на таких постулатах: 1) доцільність як аналога; 2) інформативність; 3) генетична однорідність організмів, які використовують; 4) фонові знання біологічних властивостей об'єкта; 5) вартість і доступність; 6) можливість узагальнити результати; 7) легкість і пристосування до експериментальних маніпуляцій; 8) врахування екологічних міркувань; 9) етичні та соціальні наслідки [11].

За допомогою різних методів відтворюють первинний і вторинний остеопороз. Шляхом оварієктомії у тварин індукують остеопороз 1-го типу — постменопаузальний. Можливо відтворити і вторинний остеопороз, виконуючи орхієктомію, тиреоїдектомію, пошкодження спинного мозку або сидничного нерва, тенотомію, ампутацію кінцівок, відсутність навантаження на скелет або невагомість, використовуючи хімічні речовини та ін.

Моделювання постменопаузального остеопорозу у тварин шляхом оварієктомії

Найбільш поширеною моделлю остеопорозу є постменопаузальний остеопороз.

Оварієктомія у гризунів — це процедура, за якою хірургічно відсікаються яєчники (рис. 1). Гормональні зміни, спричинені видаленням яєчників, призводять до зниження рівня в організмі естрогенів, внаслідок чого підвищується негативне ремоделювання кісток, що викликає втрату кісткової тканини, при цьому збільшується крихкість кістки. Оварієктомія розглядається як найбільш поширена доклінічна модель для розуміння патофізіології подій, пов'язаних з менопаузою, також цю модель використовують для розроблення нових стратегій лікування постменопаузального остеопорозу [12].

Зазвичай оварієктомію виконують на зрілих або старих щурах. У старих щурів відсутній ріст кісток, зазвичай через кілька місяців після оварієктомії визначається значна втрата кісткової маси. Однак найчастіше все ж експерименти проводять на зрілих, тобто статевозрілих, щурах (починаючи з 3-місячного віку), які здатні відповідати належним чином на дефіцит статевих гормонів, індукованих оварієктомією [12].

Для вивчення впливу оварієктомії в щурів гістоморфометричні вимірювання проводять на фронтальних гістологічних зрізах у межах прямокутної ділянки на відстані один міліметр від центральної точки метафізарної наросткової пластини, щоб уникнути ділянки первинного остеогенезу [14]. Встановлено, що в ділянці губчастої кістки значення відношення об'єму кісткової тканини (BV)/трабекули плюс кістковий мозок (TV) (%) знижується протягом перших 30 днів після оварієктомії досить швидко, близько на 50 % від початкового значення. Порівняння швидкості втрати кісткової маси необхідно проводити з контрольною групою (хибно оперовані тварини), яку відбирають на початку експерименту. Втрата кісткової маси за умов остеопорозу залежить від зменшення кількості та ширини кісткових трабекул губчастої кістки. Крім того, підвищується сепарація (роз'єднання) кісткових трабекул (Tb. Sp.) внаслідок підвищеної резорбції кісткової тканини. Поряд зі зниженням маси кісткових трабекул виявлені деструктивні зміни, а саме розшарування матриксу з візуалізацією колагенових волокон, вогнища деструкції, зниження щільності остеоцитів. Більшість остеоцитів розташовувалися в широких лакунах з нечіткими краями, що свідчить про остеоцитарний остеолізис [15]. Знижується товщина кортикального шару стегнової та великогомілкової кісток за вимірами від періосту до ендосту. Крім того, підвищується пористість кортексу внаслідок розширення або злиття кісткових каналів.

Для оцінки ремоделювання кісткової тканини відзначають та підраховують кількість остеобластів, оскільки втрата маси кісткової тканини відбувається в умовах дефіциту естрогенів через посилену резорбцію кістки та порушення функції остеобластів [1, 16]. Для точного підрахунку бажано використовувати реакцію на тартрат-стійку кислоту фосфатазу.

Однак для повноти уявлень щодо остеопорозу після оварієктомії в дослідженнях на тваринах відзначено, що особливстю його розвитку є непропорційні зміни в різних ділянках скелета, що необхідно враховувати за проведення інших досліджень, наприклад кісткової денситометрії [1, 17]. Крім того, узагальнені дані, отримані різними авторами, показують, що втрата кісткової тканини внаслідок індукованого остеопорозу перебігає в різні терміни: в проксимальному метафізі великогомілкової кістки — після 14 діб, у хребцях поперекового відділу хребта — через 60 діб, у шийці стегнової кістки — через 30 діб. Також отримані дані, що після оварієктомії резорбція кістки спочатку пе-

ревищує формування, викликаючи втрату кісткової маси, однак незабаром після цього ремоделювання кісток досягає стаціонарного стану, коли резорбція та формування є збалансованими. Зміни кісткової тканини старих тварин після оваріектомії подібні й настають протягом місяця або менше, залежно від ділянки скелета. На відміну від цього оваріектомія не індукує втрату кісткової маси в епіфізах довгих кісток, дистальному метафізі великогомілкової кістки або у хребцях хвоста.

Про нерівномірність втрати маси кісткової тканини йдеться також в іншому дослідженні. Встановлено, що виконання оваріектомії призводило до зниження в довгих кістках (в дистальному метафізі) об'єму кісткової тканини, але до його збільшення у кортексі дистального метафіза й у середній частині діафіза [18]. При цьому збільшувалась кортикальна пористість, підвищувався ризик діафізарного перелому. Автори зробили висновок, що аналіз одного фактора не є достатнім для прогнозування ризику перелому кістки, оскільки в умовах оваріектомії кісткова відповідь змінюється залежно від типу кістки та ділянки розташування. Отримані на тваринах дані розширюють уявлення щодо остеопорозу внаслідок оваріектомії за його схожістю з постменопаузальним остеопорозом у жінок.

Незважаючи на те, що оваріектомія в щурів є золотим стандартом відтворення постменопаузального остеопорозу, використання мишей, за думкою деяких авторів, може бути особливо корисним для початкової оцінки нових препаратів для лікування остеопорозу, оскільки для мишей потрібно набагато менше ліків, остеопороз у них розвивається швидко та має характерні риси [19].

Цінну інформацію щодо кісткового обміну дає дослідження кісткових маркерів в експериментальних тварин порівняно з хібно оперованими. Після оваріектомії в мишей у сироватці крові виявлено поступове зменшення рівнів лужної фосфатази (ALP), остеокальцину та PINP, які відображають зниження функції остеобластів і формування кістки, й високий рівень CTX1 — маркера резорбції кістки. Серед досліджених показників саме PINP і CTX1 рекомендовані до використання як еталони визначення кісткоутворення та резорбції кісток Міжнародною асоціацією остеопорозу (IOF) та Міжнародною федерацією клінічних хіміків [20].

У зв'язку з тим, що оваріектомія як модель остеопорозу найбільш детально досліджена на щурах і мишах, цих тварин найчастіше використовують для оцінки лікарських препаратів, немедикаментозних методів лікування, визначення порушень регенерації кістки, а

також її перебудови в умовах використання нових біоматеріалів для імплантації. Однак необхідно відзначити, що в умовах остеопорозу, індукованого оваріектомією, переломи не спостерігались.

Поєднання різних чинників з оваріектомією Оваріектомія в поєднанні з глюкокортикоїдами

Після виконання двосторонньої оваріектомії рекомендовано додатково в наступні дні використати ін'єкцію метилпреднізолону 1 мг/кг маси тіла тварини на добу протягом 4 тижнів. Цю просту, швидко й ефективну техніку автори рекомендують для індукції остеопорозу у кролів, що розвивається в більш короткий термін порівняно з тільки оваріектомією [21].

Іншу модель поєднання оваріектомії з глюкокортикоїдами було відтворено на щурах. Через два тижні після оваріектомії щури отримув-

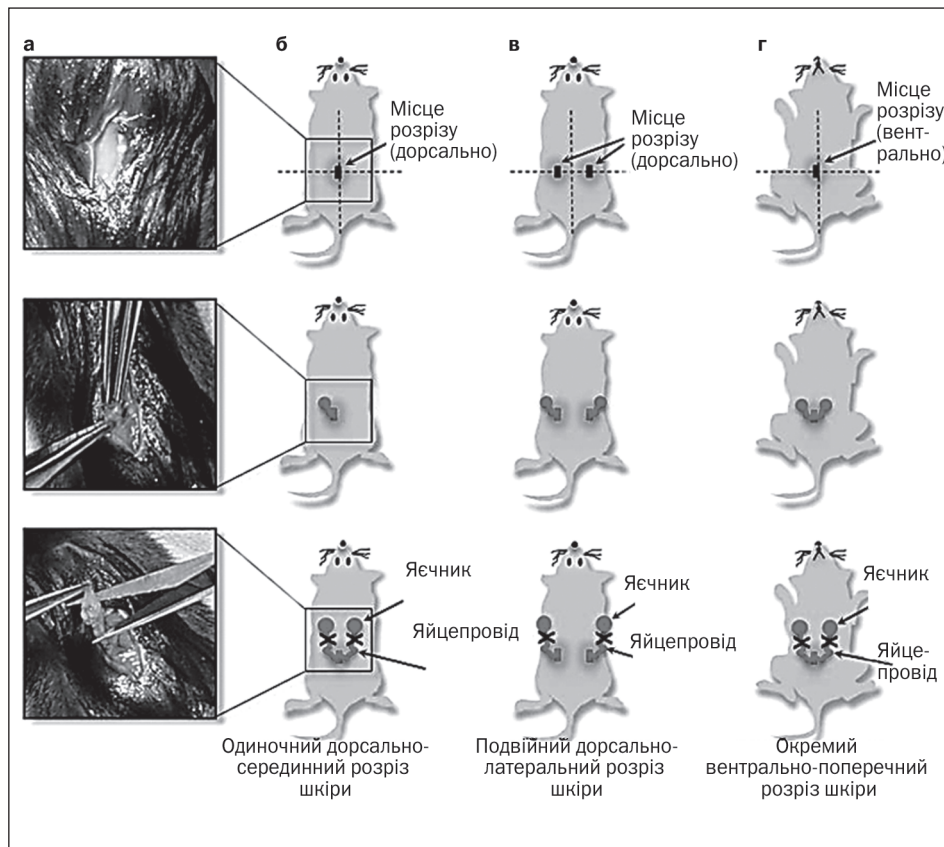


Рисунок 1. Схематична ілюстрація оваріектомії з використанням одиночного розрізу шкіри середньої лінії (а і б), подвійного дорсально-латерального розрізу шкіри (в) або окремого вентрального поперечного розрізу шкіри (г) (адаптовано за [12])

Примітки: Х означає видалення. Візуальна демонстрація процедури оваріектомії доступна за адресою PubMed online в статті [13].

вали ін'єкцію дексаметазону підшкірно в дозі 0,3 мг/кг маси тіла один раз у два тижні [22]. Шурів виводили з експерименту через один і три місяці. Досліджували плечову, стегнову та великогомілкову кістки. Авторами доведено, що комбінований вплив оварієктомії та дексаметазону значно знижує мінеральний вміст і мінеральну щільність кісткової тканини (МЩКТ) порівняно з хібно оперованими щурами. За даними гістоморфометрії, вже в ранньому терміні дослідження відзначено підвищення резорбції кістки внаслідок активзації остеокластів без зміни остеобластогенезу. Підвищену втрату трабекулярних структур спостерігали за допомогою мікро-КТ-аналізу, а за Z-критерієм МЩКТ виявлено виражені остеопоротичні зміни. За відзначення маркерів кісткового метаболізму встановлено підвищену швидкість обміну кісток. За використання цієї моделі можливо в короткий термін імітувати стан кістки постменопаузальних жінок, які отримують терапію глюкокортикоїдами. Цю модель, відтворену на тваринах, автори рекомендують як для діагностики, так і для тестування біоматеріалів, призначених для стабілізації та регенерації кісток.

Оварієктомія в поєднанні з механічним розвантаженням кінцівок

Зрілим (віком 6 міс.) щурам після оварієктомії проводили розвантаження задніх кінцівок [23]. Кісткову масу стегнової та великогомілкової кісток визначали за допомогою двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії (ДРА), а міцнісні властивості кісток — шляхом випробування на вигин та скручування. Автори показали, що внаслідок оварієктомії загальна МЩКТ знижувалась у стегновій (–5,5 %) і великогомілковій кістці (–7,3 %) порівняно з хібно оперованими тваринами. Використання тільки розвантаження задніх кінцівок протягом 4 тижнів не впливало на стан кістки, а за умов дії двох факторів — оварієктомії та розвантаження задніх кінцівок — сприяло втраті МЩКТ у стегновій кістці (–10,5 %) порівняно з тільки оварієктомією. До цієї комбінації факторів стегнова кістка була більш чутливою, ніж великогомілкова, тобто МЩКТ додатково зменшувалась (–5,3 %) від загальної порівняно тільки з оварієктомією. Механічні тести також засвідчили значне зниження міцності кісток в умовах використання цих двох факторів.

Оварієктомія в поєднанні з холодним стресом

На моделі тварин з остеопорозом, індукованим шляхом оварієктомії, вивчали дію холодного стресу. Щури по 5 хв протягом 7 діб плавали в охолодженій до 8 °C воді [24]. Автори виявили порушення ендокринної системи організму: підвищення у плазмі крові кортикостероїдів, тироксину й тиреотропного гормонів, зниження активності лужної фосфатази та кальцій-залежної АТФази (Ca^{2+} -АТФази), а також кальцію в кістці порівняно як з контрольними щурами, так і з тваринами з оварієктомією. Автори зробили висновок, що холодний стрес у поєднанні з дефіцитом естрогенів справляє негативний вплив на кісткову тканину.

Моделювання на тваринах змін, аналогічних перименопаузальному періоду в жінок

Перименопауза є важливим періодом у житті жінок, в якому вони відчувають низку фізіологічних змін, та кроком до остеопорозу. Однак сучасні моделі перименопаузи на тваринах не здатні адекватно відтворити цей етап у житті жінки. Ані модель природного старіння тварин, ані модель оварієктомії не імітують природний перехідний процес, що є менопаузою. У зв'язку з цим триває пошук моделей, які б були наближені до цього стану. Дефіцит естрогенів може бути досягнутий шляхом хімічної індукції за рахунок розладу оваріальної функції з використанням хімічного 4-вініл-1-циклогексен дипепоксиду (VCD), що призводить до передчасної недостатності яєчників [25, 26]. Дослідження *in vivo* та *in vitro* підтвердили, що хімічний засіб VCD може викликати селективну деструкцію первинних і вторинних фолікулів яєчників шурів і мишей шляхом прискорення апоптозу, що імітує перименопаузальний стан [27]. Було доведено, що VCD індукує овотоксичність за допомогою інтерференції з лігандами c-kit/kit і апоптичними сигнальними шляхами. Вплив VCD у гризунів призводить до поступового настання яєчкової недостатності з гормональними та циклічними змінами, що імітують перименопаузальний період у жінок. Ця експериментальна модель може бути використана для дослідження ранніх змін у кістковій тканині під впливом зростаючого дефіциту естрогенів. Загалом VCD-індуковані тварини надають певне уявлення про жіночу перименопаузу, але вони також далекі від ідеальних моделей.

Моделювання остеопорозу шляхом орхієктомії

Виконана на гризунах орхієктомія імітує остеопороз, який розвивається в чоловіків, і тому залишається цінним інструментом для розуміння впливу андрогенного дефіциту на кістку [12, 28]. Проведення орхієктомії у гризунів надано на рис. 2.

У проведеному нами гістологічному аналізі стану хребта через 30 днів після орхієктомії в хребцях шийного, грудного та поперекового відділів спостерігали розрідження трабекулярної мережі, витончення кісткових трабекул з вираженими проявами в ділянках метафізарної спонгіози та в діафізарному відділі. Поперечні сполучні трабекули були практично відсутні, часто зустрічались поодинокі сепаровані короткі кісткові трабекули зі сліпими закінченнями, що свідчить про пригнічення процесів кісткоутворення [29]. У грудному відділі хребта в ділянці метафізарної спонгіози каудальних тіл хребців було особливо вираженим порушення будови трабекулярної мережі. У діафізарній ділянці тіл хребців усіх відділів хребта також відзначено розрідження трабекулярної мережі, що супроводжувалося формуванням кісткових трабекул без поперечно сполучених трабекул. Частина трабекул були стоншеними, зафіксована поява переривчастих ниткоподібних структур. Це відображає активізацію

процесів кісткової резорбції, що призводить до мікропереломів кісткових трабекул у краніальних ділянках грудного й поперекового відділів хребта на тлі зниження рівня андрогенів.

Орхіектомія в поєднанні з L-тироксином

Цей спосіб моделювання вторинного остеопорозу в самців щурів репродуктивного віку проводили шляхом введення L-тироксину в дозі 25 мкг на 100 г маси тіла протягом 30 діб після орхіектомії [30]. Визначено зниження МЩКТ, що переважало показники після тільки орхіектомії.

Подібно орхіектомії, можливо отримати модель остеопорозу внаслідок впливу бусереліну — синтетичного аналога агоніста гонадотропін-рилізінг-гормону (GnRH) (див. нижче).

Моделювання сенільного остеопорозу

Ідентична модель сенільного (старечого) остеопорозу повинна включати тварин, які зазнають втрати кісткової маси як вікову функцію, що призводить у кінцевому результаті до розвитку остеопенії й остеопорозу [31]. У тварин, які мають більший термін життя, прояви остеопорозу виражені значніше, ніж у тварин з

коротким терміном життя [7], проте в експериментальних умовах найчастіше використовують гризунів. Насамперед це лабораторні миші, тривалість життя яких становить 2–2,5 року та які досягають пікової кісткової маси у віці 4–8 місяців, а згодом в них спостерігається стійке зниження кісткової маси під час старіння, або лабораторні щури з аналогічною тривалістю життя. В умовах старіння цих тварин можливо виявити особливості змін у кістковій тканині на тканинному, клітинному та молекулярному рівнях.

Старечий остеопоротичний фенотип демонструють миші C57BL/6, в яких спостерігається зниження густоти та кортикальної маси кістки та її якості залежно від віку [32]. Однак у динаміці втрати компактною та губчастою кісткою у цих мишей існують деякі відмінності. Відзначено, що об'ємна частка губчастої кістки була найбільшою у віці 6–8 тижнів, однак із 6-го тижня до 24 місяців відбувається її зменшення. Вікове зниження об'єму губчастої кістки було більш вираженим у самок мишей, ніж у самців. Товщина кортексу збільшувалась у мишей з 1 до 3 місяців, а потім поступово зменшувалась. Знання особливостей цих вікових змін морфології кісток має вирішальне значення для інтерпретації реакції скелета в умовах різних методів

фармакологічного або нефармакологічного втручання. Крім того, в мишей C57BL/6 зафіксоване зниження диференціації мезенхімальних стовбурових клітин в остеобласти на тлі підвищення диференціації в адипоцити, що також впливає на якість кістки.

Відтворена лінія мишей SAMP6 (Senescence-accelerated mouse-prone 6) [33], яка була першою моделлю в дослідженні сенільного остеопорозу. Характерною особливістю мишей цієї лінії була наявність остеопорозу зі спонтанними переломами [34]. Крім того, миші SAMP6 мають багато характеристик, що збігаються із сенільним остеопорозом людини, зокрема формування деформацій тіл хребців. Особливістю лінії мишей SAMP8 є розвиток саркопенії та переломів [35]. Це розширює можливості дослідників і робить цю модель важливою для різноспрямованого вивчення клітинних і молекулярних механізмів сенільного остеопорозу [36].

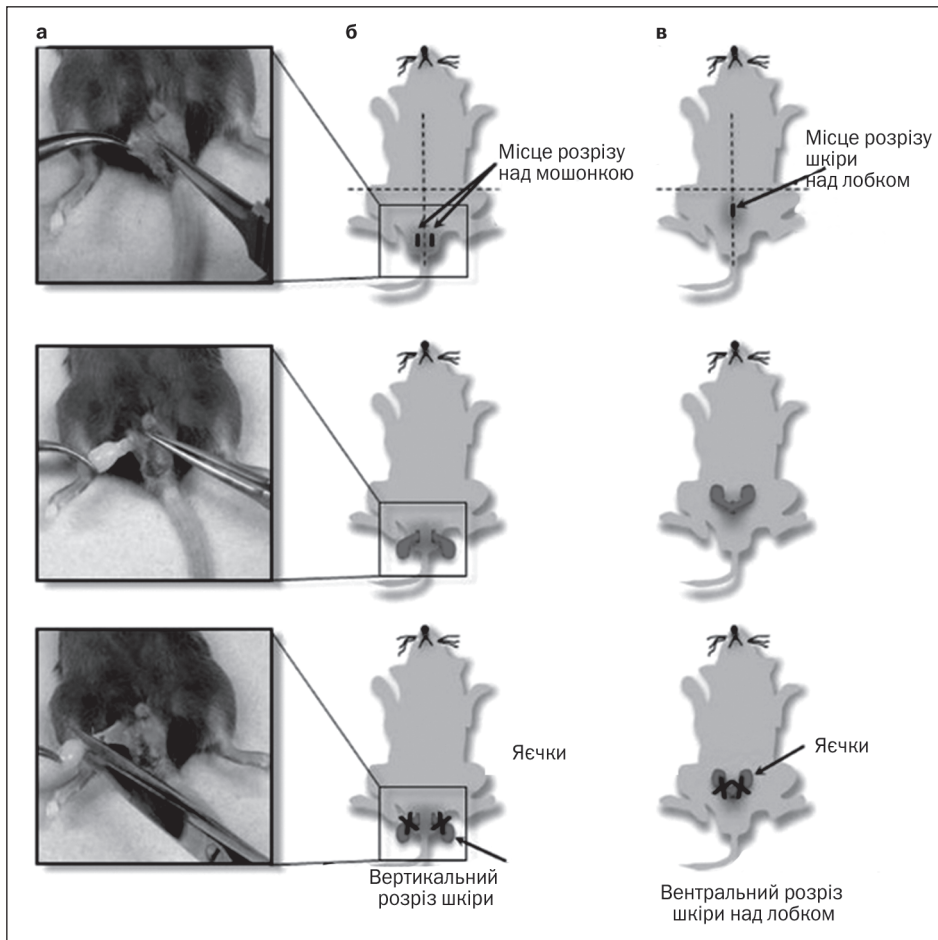


Рисунок 2. Схематична ілюстрація орхіектомії з використанням вертикального шкірного розрізу мошонки (а і б) або вентрального надлобкового розрізу шкіри (в) (адаптовано за [12])

Примітка: Х означає видалення.

Щоб найкраще охарактеризувати старіння мишей, у Центрі старіння Джексона (Jackson Aging Center) [37] було проведене вивчення тривалості життя 31 генетично різноманітної інбредної лінії мишей, у яких кожні 6, 12 і 18 місяців досліджували різні показники організму, в тому числі й кістки, що дає можливість врахувати ці дані при плануванні та проведенні досліджень.

Моделювання остеопорозу в умовах гіпокінезії або мікрогравітації

Одним із методів індукування остеопорозу у тварин є створення умов гіпокінезії. У моделях на тваринах імітують ситуацію відсутності механічної стимуляції на організм або на кінцівки. В основному для цього використовують гризунів — щурів або мишей.

Існує кілька інвазивних і неінвазивних методів [1]. До неінвазивних методів відносять утримання тварин у клітках-пеналах, де вони знаходяться у стані відсутності рухової активності, а також шляхом бинтування або гіпсування задніх кінцівок. Розвантаження кінцівок у цих умовах пригнічує кісткоутворення та посилює їх резорбцію. Моделювати остеопороз можливо шляхом моделювання умов, що наближуються до космічного польоту, тобто мікрогравітації.

Імобілізацію задніх кінцівок проводять за допомогою хірургічних методів, а саме нейроектомії сидничного нерва або тенотомії, пошкодження спинного мозку. Використання хірургічних методів для створення моделі остеопорозу в умовах імобілізації прискорює швидкість втрати кісткової тканини порівняно з імобілізацією кінцівок тварин нехірургічними методами. У вищезначених моделях основна частина втрати кісткової тканини відбувається в задніх кінцівках, оскільки вони є ділянками найбільшого механічного розвантаження, при цьому швидкість втрати губчастої кістки вища, ніж компактної. Імобілізація задніх кінцівок мишей протягом одного або двох тижнів швидко знижує об'єм трабекулярної мережі великогомілкової кістки на близько 50 % від базового рівня [38]. У цієї моделі остеопорозу, на відміну від оваріектомії, періостальне формування кортексу є зниженим, тоді як його ендостальна резорбція підвищується.

Для відтворення імобілізаційного остеопорозу у щурів пропонується використовувати введення тваринам ботулінового токсину типу А (ВТХ-А) (Botox[®], Allergan, Irvine, California) [39]. Ботуліновий токсин типу А (ВТХ-А) є одним із семи нейром'язових блокуючих агентів, що продукуються бактеріями *Clostridium botulinum*. ВТХ-А є високоспецифічним для термінальних моторних нервів і має високу здатність після ін'єкції до дифузії в м'язи, викликає м'язову слабкість і параліч. ВТХ-А у дозі 8 МО вводили щурам у праву ділянку стегнової кістки. Авторами проведено порівняння показників МЩКТ лівої та правої стегнових кісток на початковому рівні та через 14 тижнів за умов дії ВТХ-А та контрольних щурів після оваріектомії. Вірогідних відмінностей між двома експериментальними

групами за показником МЩКТ не було виявлено. Автори зробили висновок, що ця модель може бути аналогом оваріектомії й може бути використана в експериментальних цілях [39].

Моделювання аліментарного остеопорозу

Модель аліментарного дефіциту кальцію відтворюють шляхом утримання тварин на низькокальцієвій зерново-овочевій дієті [10]. У проведеному нами експерименті щури дослідної групи з місячного віку мали такий раціон: 0,03 % кальцію, 0,029 % фосфору, 233 МО вітаміну D, а в контрольних групах — 1,2 % кальцію, 0,8 % фосфору, 233 МО вітаміну D. За даними гістологічного, ультраструктурного та морфометричного дослідження губчастої та компактної речовини стегнової кістки щурів виявлено, що через 5 місяців низькокальцієвої дієти в дослідних тварин обох статей процеси кісткової резорбції переважають над процесами кісткоутворення [40]. При цьому результати морфометричного аналізу свідчать про різну швидкість і механізми втрати кісткової тканини в самців і самиць, а також підтверджують дані, що естрогени відіграють домінуючу роль у захисті губчастої кістки, тоді як андрогени — в захисті компактної кістки.

Розроблені й інші моделі аліментарного остеопорозу. Дефіцит магнію, експериментально індукований у тварин, сприяє порушенню кісткового обміну за рахунок підвищення експресії прозапальних цитокинів. Утримання тварин на раціоні з високим рівнем протеїнів порушує остеогенез, а дієта з високим вмістом жиру сприяє розвитку метаболічного синдрому, що призводить до розвитку вторинного остеопорозу.

Моделювання глюкокортикоїд-індукованого остеопорозу

Глюкокортикоїди шляхом зміни кісткового метаболізму індукують остеопенію й остеопороз, що відрізняється від постменопаузального або сенільного остеопорозу.

Глюкокортикоїдний остеопороз був індукований на 3-місячних щурах-самцях шляхом введення тваринам через пероральний зонд преднізолону ацетату в дозах 1,5, 3,0 і 6,0 мг/кг/д [41]. Для визначення динамічних показників росту кістки щурам перед виведенням з експерименту вводили тетрациклін і кальцеїн з метою подвійного маркування перебудови кістки *in vivo*. На основі використання широкого спектра методів (біохімічних, гістологічних із морфометрією, механічних тестів, денситометрії, мікро-КТ) автори виявили, що преднізолон значно знижує масу тіла щурів, кісткові біомаркери в сироватці крові та біомеханічні показники. Відзначено, що преднізолон не тільки інгібує кісткоутворення, але й пригнічує резорбцію, що призводить до погіршення кісткової міцності. Крім того, на цій моделі доведено, що ефекти глюкокортикоїдів відрізняються не тільки між кортикальною та трабекулярною кісткою, а й між досліджуваними кістками скелета — великогомілковою та стегновою. Щурів молодого

віку в умовах індукції глюкокортикоїдами можливо використати як модель для порівняльної оцінки впливу цих препаратів на кістку неповнолітніх пацієнтів, які лікувались глюкокортикоїдами протягом тривалого часу.

Моделювання остеопорозу в умовах гіпотермії

Гіпотермію визначають як один із факторів ризику розвитку остеопенії й остеопорозу [42]. У зв'язку з цим розроблено декілька експериментальних моделей, на яких вивчають вплив гіпотермії на кістку [43–46].

Моделювання легкої гіпотермії виконували шляхом утримання щурів протягом 5 діб у холодовій камері ($T = -20\text{ }^{\circ}\text{C}$) 5 годин щодня [44]. Ректальну температуру вимірювали кожну добу на початку експерименту, через одну, три й п'ять годин холодового впливу, а також протягом 7 діб після закінчення холодового впливу. В нормі у щурів температура тіла дорівнює $38,5\text{--}39,5\text{ }^{\circ}\text{C}$, на п'яту добу експерименту в молодих щурів (6 міс.) вона знижувалась на $1,82\text{ }^{\circ}\text{C}$, а у старих щурів (24 міс.) — на $4,13\text{ }^{\circ}\text{C}$. Гіпотермія справляла негативний вплив на ремоделювання як губчастої, так й компактної кісток. Площа кісткових трабекул у дослідних 6- та 24-місячних щурів на 28-му добу після гіпотермії була нижчою на 16,0 та 16,6 % порівняно з контролем [45]. Кількість остеоцитів на кісткових трабекулах у дослідних 6-місячних тварин також була нижчою, ніж у контрольній групі, на 16,9 %. Виявлена збільшена в 7,5 раза кількість порожніх лакун без остеоцитів. На 28-му добу після гіпотермії в 24-місячних тварин кількість порожнин резорбції з остеокластами перевищувала показники 6-місячних тварин на 33,1 %, а число резорбційних порожнин, заповнених остеобластами і макрофагами, було знижено на 46 %, що вказує на дисбаланс ремоделювання кістки за рахунок підвищення процесів резорбції. Гіпотермія негативно впливала на стан мезенхімальних стромальних клітин кісткового мозку, пригнічуючи їх проліферативну активність і здатність утворювати клітинні колонії [44]. Кількість клітинних колоній та їх площа в культурах кісткового мозку дослідних 6-місячних тварин на 7-му добу культивування, отриманого після холодової дії, була нижчою порівняно з контролем на 34,5 і 40,1 % відповідно.

Досліджували дію гіпотермії, яку моделювали шляхом одноразового утримання щурів у холодовій камері ($-32\text{ }^{\circ}\text{C}$) протягом 3–4 годин до зниження ректальної температури до $+12\text{--}+13\text{ }^{\circ}\text{C}$, при цьому тварини знаходились в активному режимі [43]. Після дії гіпотермії на першу, третю та сьому доби встановлено зменшення просвітів мікросудин і гемокапілярів м'язової тканини внаслідок набряку та вираженої деструкції ендотеліальних клітин, розширення венул. Автори припускають, що виявлені зміни в мікроциркуляторному руслі можуть впливати на стан кісткової тканини у зв'язку з розвитком у кістці гіпоксії.

В іншому експериментальному дослідженні створено модель гіпотермії, яка була відтворена на щурах шляхом примусового плавання по 10 хвилин у холод-

ній воді (температура $8\text{ }^{\circ}\text{C}$) протягом 10 діб [46]. Після закінчення експерименту в щурів зафіксоване вірогідне зменшення товщини кортикального шару довгих кісток.

Вплив іонізуючого випромінювання на кістку

Вторинний остеопороз у тварин індукують із використанням іонізуючого випромінювання, хіміотерапевтичних агентів і хронічної гіпонатріємії.

Визначено, що у молодих тварин опромінення в низьких дозах (0,1, 0,2 або 0,3 Гр) викликає незначне гальмування темпів росту та формоутворення кісток скелета, але в щурів зрілого віку призводить до розвитку остеопенії, що в першу чергу проявляється в губчастих кістках [47]. Під дією дози 0,1 Гр кісткові трабекули вкорочені в середньому на 6,07–7,23 %, об'ємна щільність первинної спонгіози знижена на 13,9–14,58 %, у хребцях поперекового відділу хребта зафіксоване виражене пригнічення остеопластичних процесів зі зниженням об'єму губчастої кістки на 7–13 %. За опромінення дозою 0,3 Гр зміни були більш виражені. Під дією опромінювання малими дозами радіації сповільнюється мінеральний обмін, знижується кількість макро- та мікроелементів. Найбільш виражені прояви зафіксовані у плечовій кістці зрілих тварин, де зменшення кількості кальцію та магнію досягає критичних показників (20–25 %).

Проведено узагальнення даних літератури щодо змін у скелеті тварин у разі використання більш високих доз опромінювання [48]. Так, після впливу однієї дози 50 Гр у гомілках кролів підвищувалася резорбція в ендостальній ділянці кортексу (4-й тиждень дослідження), що супроводжувалося формуванням кортикальних пор між 12-м і 52-м тижнями. Через 12 тижнів зафіксоване зниження міцності кістки на вигин із незначним відновленням на 52-й тиждень.

Інші моделі остеопорозу

З огляду на те, що остеопороз має мультифакторну природу, для індукції цієї патології використовують різноманітні хімічні речовини, які впливають на різні ланки метаболічних процесів в організмі, проте їх використовують нечасто.

Пролонговане введення бусереліну ацетату (синтетичного аналога агоніста гонадотропін-релізінг-гормону (GnRH)) щурам-самцям у дозі 25 або 75 мкг/кг викликало значне зниження рівня тестостерону, призводило до порушення мікроструктури кістки, але не впливало на вміст у кістках кальцію [49]. Подібні зміни спостерігались у групі тварин, які зазнали орхіектомії. Змін біомеханічних показників у досліджених групах порівняно з хибно оперованими тваринами не виявлено. Однак введення бусереліну ацетату щурам-самкам призводило, разом з ознаками остеопенії та підвищеної резорбції кістки, до зниження вмісту кальцію в кістках [50]. Отримані дані свідчать про те, що в умовах моделювання остеопорозу, індукованого різними факторами, на результат може впливати стать тварин.

Трансгенні та нокаутні миші в дослідженні остеопорозу

Трансгенними називають тварин з новими властивостями організму, яких створюють шляхом генетичної модифікації, виконаної за допомогою генетичної вставки (інсерції), видалення (делеції) або заміщення гена [51]. При цьому отримані генетичні зміни передаються потомству. Сегмент, який введено в геном рекомбінантної дволанцюгової ДНК, називають трансгеном.

Модель остеопорозу була розроблена з використанням мишей *Klotho* — трансгенної моделі, отриманої шляхом інсерційної мутації, що порушує локус гена *Klotho*. У мишей віком 8 тижнів відзначено зниження товщини кортекса діафіза великогомілкової кістки приблизно на 40 %. Гістоморфометричні дослідження, виконані на цій моделі, показали низькі показники як формування кісток (за визначенням поверхні кістки, що вкрита остеобластами до поверхні кісткових трабекул), об'єму (за визначенням на рік новоутвореної кістки на одиницю трабекулярної кістки) та резорбції (за визначенням кількості остеокластів на поверхні кістки та протяжності лакун резорбції). Отримані дані гістоморфометричного дослідження щодо визначення кісткових структурних одиниць (BSU) свідчать про низький кістковий обмін [52]. Має місце значне зниження кісткоутворення (80–90 % від контрольного значення), тоді як показники резорбції кісткової тканини є нижчими (60 %), що нагадує сеньільний остеопороз людини. Мишей *Klotho* розглядають як валідну модель для визначення змін скелета [14].

На трансгенних мишах проведено дослідження гамма-глутамілтрансферази (GGT) — ферменту, який присутній у печінці та бере участь у метаболізмі кісток. Встановлено, що підвищена експресія GGT, виступаючи як цитокін, стимулює остеокластогенез [53].

Фактор інгібування міграції макрофагів (MIF) — це прозапальний та імунomodуючий цитокін, що, ймовірно, бере участь також у метаболізмі кісток, однак механізм його дії не з'ясований. Фактично трансгенні миші з високою експресією MIF мають підвищений кістковий обмін внаслідок як підвищення резорбції, так й кісткоутворення. Резорбційну активність MIF пов'язують зі здатністю регулювати секрецію остеобластами матриксних металопротеїназ, які підсилюють резорбцію кістки [54].

Ki-86 — білок, що відіграє істотну роль у репарації дволанцюжкових розривів ДНК. Мутантні миші (*ki-86*—/—) порівняно з диким типом швидше старіють, що на рівні скелета проявляється остеопенією.

Нокаутні миші — це тварини, в яких ділянка ДНК була генетично модифікована таким чином, що експресія конкретного білка відсутня. Створено 126 нокаутних мишей з порушеннями в генах-мішенях з підвищеною частотою анормальних скелетних фенотипів [55]. Використання таких тварин дає великі можливості у визначенні шляхів патогенезу захворювань і розпочинає нову еру в дослідженні остеопорозу.

Виявлені численні ендогенні агенти, що залучені в кістковий метаболізм, і досліджена їх дія на кістку.

Відомо, що мережа остеоцитів регулює кісткову масу, виступаючи як механосенсорні клітини. Специфічні трансгенні миші *BCL2*, в яких мережа остеоцитів повністю порушена, можуть бути моделлю для оцінки функції остеоцитів [16].

Також створена лінія нокаутних мишей з вимкненим маркером старіння — білком регукальцином (*Regucalcin*, *RGN*), також відомим як протеїн-30 (*senescence marker protein-30*, *SMP30*). Цей білок переважно експресується в печінці та нирках, але відіграє важливу роль у гомеостазі кальцію внаслідок зв'язку з ним. *SMP30* захищає клітини від надлишку кальцію та затримує апоптоз. Нокаутні миші з вимкненим *SMP30* (*SMP30* knock-out mice) мають низьку масу тіла й невелику тривалість життя, у них накопичуються нейтрофіли та фосфоліпіди у печінці. У цих мишей розвивається остеопороз внаслідок гіперліпідемії та підвищеної остеокластичної активності на тлі порушення остеобластогенезу [56].

На нокаутних мишах досліджено функцію гену *Sox4*. Визначено, що зменшення експресії білка *Sox4* (+/—) сприяє розвитку остеопорозу. Дослідження функції гену *GPC6* за результатами, отриманими на нокаутних мишах, дали можливість розглядати зміни цього гену в асоціації зі змінами МЩКТ.

У разі створення іншої моделі остеопорозу автори керувались тим, що гіпоталамус не тільки має центральне значення в регуляції споживання їжі та жирової маси, а також відіграє важливу роль у регуляції кісткової маси, а гормон мелатонін (МЧН), який експресується в гіпоталамусі, бере участь у регуляції енергетичного гомеостазу [57]. Для оцінки фізіологічної ролі рецептора цього гормону створені миші з його відсутністю — *MCHR1* (—/—). У таких тварин розвивається остеопороз, зафіксовано зменшення кісткової маси, в основному внаслідок втрати компактної кістки, тоді як маса трабекулярної кістки не змінювалась. Сироваткові рівні С-телопептиду, маркера резорбції кістки в мишей *MCHR1* (—/—), були значно підвищені, що свідчить про високий рівень кісткового обміну. Тобто автори довели, що *MCHR1*-сигналізація бере участь у формуванні підвищеної кісткової маси.

Дотепер виявлені анормальні скелетні фенотипи в нокаутних мишей, асоційованих ще з 153 пріоритетними генами [58]. Серед цих генів — *Sox* (+/—), недостатність якого викликає сеньільний остеопороз. Також доведено, що сеньільний остеопороз викликають мутації інших генів — *Abi1* (—/—) та *SH3BP2* (—/—). Остеопороз, подібний до постменопаузального, викликають мутації *Dok1* (—/—), *Dok2* (—/—), *TRPV5* (—/—), *BK* (—/—), *Bcl6* (—/—), *MMP14* (—/—) та ін.

Таким чином, у патогенезі остеопорозу бере участь безліч ендогенних і екзогенних факторів, що різноспрямовано впливають на кісткову тканину. Використання тварин з експериментально модельованим остеопорозом забезпечує можливість оцінити специфічність розвитку порушень у різних кістках скелета, тривалість формування патології у тварин, індукованих різними факторами — оваріектомією, орхіектомією, глюкокор-

тикоїдами тощо, дає можливість дослідити особливості ремоделювання в компактній і губчастій кістках різних ділянок скелета. Дослідження ремоделювання кістки в людини в різних умовах вимагає біопсії кістки — інвазивної процедури, яку пацієнти не завжди легко сприймають. Використання експериментальних тварин при дослідженні впливу різних факторів на кістку відтворює остеопоротичні прояви, що простежуються в кістці людини. Хоча ідеальної моделі остеопорозу не існує, дані, отримані на тваринах, дають цінну інформацію про патогенез цього захворювання, а також про інші патологічні стани скелета. Розроблення нових моделей генетично модифікованих тварин прокладає шлях до розуміння складних ланок патогенезу остеопорозу та відкриває нові підходи до терапії цієї тяжкої хвороби.

Схожість і відмінності експериментальних моделей остеопорозу і патофізіологічних змін у людини внаслідок остеопорозу

Проведений порівняльний аналіз зміни деяких показників скелетної фізіології в людини та мишей [59]. Якщо в людини поздовжній ріст кісток припиняється за умов статевої зрілості, то у шурів повільний ріст кісток відбувається й після статевої зрілості (після 3 міс.), однак втрата кістки в цьому періоді також присутня. Обмін губчастої кістки в мишей, виміряний у дистальному відділі стегнової кістки, становить близько 0,7 % на добу, тоді як у людини у гребені клубової кістки — близько 0,1 % на добу. Тривалість життя кісткової багатоклітинної одиниці в людини становить 6–9 міс., в мишей — 2 тижні. Наступною відмінністю є характер вікових змін у архітектурі губчастої кістки в людей і мишей. У людини з віком зменшуються кількість, товщина та зв'язки між кістковими трабекулами, при цьому спостерігається більше стоншення трабекул у чоловіків, ніж у жінок [60], тоді як у самців і самок мишей (C57BL/6) з віком знижуються кількість і зв'язок кісткових трабекул без змін їх товщини [32]. Однак розрідженість трабекулярної мережі в мишей значно виражена, що також можна пояснити більш високою швидкістю кісткового обміну, проте порушення диференціації та терміну життя остеобластів як у людини, так і в мишей призводить до формування лакун резорбції, не заповнених остеобластами [59]. Зміни в кортексі в мишей і в людини аналогічні, тобто формуються резорбційні порожнини, щільність яких підвищена в ендостальній ділянці, однак старіння мишей (C57BL/6) демонструє, що пори часто займають велику частину внутрішньої кортикальної ділянки метафізу стегнової кістки у 18-місячних мишей, але не виявляються у 6-місячних особин. У мишей C57BL/6J, незважаючи на збільшення маси тіла та МЩКТ скелета, вікові зниження обсягу у хребцях та дистальному відділі стегнової кістки (трабекулярна речовина) відбуваються рано та тривають протягом усього життя. Ці зміни більш виражені у самиць, ніж у самців. Усвідомлення пов'язаних із віком змін у морфології кісток треба враховувати для інтерпретації відповіді кісткової тканини

на фармакологічні втручання або генетичні маніпуляції на мишах [32].

Загальні ланки визначені й у трабекулярній мікроструктурі хребців людини та мишей. Зміни в хребцях є надзвичайно неоднорідними в усьому хребті, а зниження щільності трабекулярної мережі в SAMP6 швидше розвивається в каудально розташованих хребцях, ніж у краніальних. Подібні явища спостерігаються також у людей [34]. Ці висновки підкреслюють актуальність використання мишей лінії SAMP6 для досліджень крихкості хребців, пов'язаних із сенильним остеопорозом.

Є й інші спільні ланки в механізмі вікової втрати кісткової маси в людини та мишей, зокрема, це вплив оксидативного стресу та, як наслідок, активація транскрипційних факторів FOXO, відносний гіперглюкокортицизм і підвищене окиснення ліпідів [41, 61].

Слід зазначити, що існують також розбіжності між змінами ділянок скелета в шурів порівняно з кістками жінок. В останніх внаслідок розвитку остеопорозу перші й найбільш тяжкі зміни відбуваються в губчастій кістці тіл хребців, тоді як у старих і зрілих шурів вони переважно починають проявлятися в трабекулярній речовині дистального відділу стегнової кістки та проксимальних відділах кісток гомілки. У зв'язку з цим для підтвердження розвитку остеопорозу у тварин досліджують вищезазначені відділи. Визначено, що дистальна ділянка метафіза великогомілкової кістки шурів за архітектурою подібна до такої в дорослих людей. Є ще одна відмінність — у шурів після оварієктомії не виникають переломи, що є характерними для жінок з постменопаузальним остеопорозом.

Однак, з огляду на позитивні сторони експериментальних моделей, відтворених на шурах і мишах, вони отримали широке використання в дослідженні фундаментальних проблем остеопорозу.

Методи оцінки кістки в умовах моделювання остеопорозу

Методи, які використовують для оцінки кісткової маси, архітектури й кісткового обміну у тварин із модельованою остеопенією й остеопорозом, подібні до тих, що використовують для тих самих цілей у людини, проте на тваринах спектр методів значно ширший [1, 19]. Як і в людини, визначають біохімічні маркери у крові та сечі, такі як кальцій, фосфор, магній, а також специфічні білки, що секретують остеобласти й остеокласти під час ремоделювання, а саме: маркери формування кісток, такі як лужна фосфатаза й остеокальцин, маркери резорбції кістки, такі як тартрат-стійка кисла фосфатаза, N- або C- тепопептиди колагену I типу.

Сучасні кісткові денситометри дають можливість вимірювати МЩКТ у тварин з модельованим остеопорозом [1]. Двохенергетичну рентгенівську абсорбціометрію часто використовують для оцінки МЩКТ і мінеральної насиченості кістки (ВМС) як усього скелета тварин, так і певної локальної ділянки, а її використання можливе в дрібних тварин — мишей і шурів. Деякі переваги перед ДРА має метод периферійної кількісної

комп'ютерної томографії (pQCT), що дає змогу аналізувати окремо губчасту й кортикальну кістки. Хоча ДРА і pQCT надають важливу інформацію щодо МЩКТ та ризику переломів, велике значення мають методи гістології з морфометрією, що дають можливість оцінити архітектуру компактної та губчастої кісток, трабекулярний об'єм, кількість остеобластів, остеокластів і остеоцитів, а також визначити динамічні показники формування кісткової тканини, тобто значно розширити уявлення щодо ремоделювання кістки в умовах остеопорозу, індукованого різними чинниками.

На експериментальних моделях тварин можливо провести біомеханічні дослідження. Для оцінки механічних якостей досліджують довгі кістки на вигин у 3–4 місцях і проводять тести на скручування. Тести на стискання або комбінація вигину і стиснення можуть бути застосовані для оцінки хребців і шийки стегнової кістки.

Експериментальні моделі остеопорозу, відтворені на тваринах, за використання різноманітних методів дослідження дають змогу поширити знання щодо механізмів розвитку патології, оцінки змін кісткового обміну та специфічних змін, що виникають у кістці й організмі.

Біоетичні норми роботи з експериментальними тваринами

Обов'язковою умовою проведення експериментів на тваринах є узгодження плану експериментів з комітетом біоетики в установі, де проводяться подібні дослідження. Медико-біологічні дослідження на тваринах виконують в умовах асептики та відповідно до Європейської конвенції, Закону України щодо гуманного ставлення до експериментальних тварин, а також згідно з загальноприйнятими міжнародними стандартами, що засновані на принципах трьох R [62–64]. Це *refinement* (покращання), тобто гуманізація експериментів (зменшення больового навантаження, використання наркозу під час хірургічного втручання й евтаназії тощо); *reduction* (скорочення) — визначення оптимальної доцільної кількості тварин для експерименту, необхідного виду тварин та їх віку, вибір адекватної та коректної моделі, обґрунтування об'єктивних методів дослідження; *replacement* — заміна експериментальних тварин альтернативними моделями, широкое впровадження досліджень *in vitro* та ін.

Виводити тварин із експерименту потрібно тільки під наркозом.

Висновки

Експериментальне дослідження на тваринах в умовах моделювання остеопенії та остеопорозу значно розширює погляд на механізми розвитку первинного та вторинного остеопорозу, дає змогу визначити вплив різних факторів, що порушують кісткову тканину, оцінити дію медикаментозних засобів і нових біоматеріалів. Остеопороз є багатофакторним захворюванням, його клінічні прояви залежать від складного взаємозв'язку факторів довкілля, способу життя та ге-

нетичних факторів. Особливістю останніх досягнень у моделюванні остеопорозу є створення трансгенних та нокаутних мишей, на моделях яких можливо виявити складові генетичних уражень, що, безумовно, буде сприяти розробленню нових методів профілактики та терапії цієї тяжкої патології.

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

Внесок авторів: Дедух Н.В. — збір матеріалу, аналіз літератури, написання та редагування статті; Яковенчук Н.М. — збір літератури, огляд публікацій, аналіз, підготовка рукопису; Нікольченко О.А. — збір літератури, огляд публікацій, редагування статті.

Список літератури

1. Поворознюк В.В., Дедух Н.В., Григорьева Н.В., Гопкалова И.В. Экспериментальный остеопороз. К., 2012. 238 с.
2. Barré-Sinoussi F., Montague X. Animal models are essential to biological research: issues and perspectives. *Future Sci OA*. 2015. 1(4). FSO 63. doi: 10.4155/fso.15.63.
3. Ferreira G.S., Veening-Griffioen D.H., Boon W.P.C. et al. A standardised framework to identify optimal animal models for efficacy assessment in drug development. *PLoS One*. 2019. 14. e0218014. doi: 10.1371/journal.pone.0218014.
4. Дедух Н.В., Малышкина С.В., Бенгус Л.М. Экспериментальное моделирование на животных как ступень познания патогенеза остеопороза. Под ред. Корж Н.А., Поворознюк В.В., Дедух Н.В., Зупанец И.А. В кн.: Остеопороз: эпидемиология, клиника, диагностика и лечение. Х.: Золотые страницы, 2002. 236–240.
5. Фролькис В.В., Поворознюк В.В., Евтушенко О.А. Экспериментальный остеопороз (модели, механизмы развития возрастного остеопороза). Под ред. Корж Н.А., Поворознюк В.В., Дедух Н.В., Зупанец И.А. В кн.: Остеопороз: эпидемиология, клиника, диагностика и лечение. Х.: Золотые страницы, 2002. 236–240.
6. Brent M.B., Brüel A., Thomsen J.S. Animal models of disuse-induced bone loss: study protocol for a systematic review. *Syst. Rev*. 2020. 9(1). 185. doi: 10.1186/s13643-020-01441-3.
7. Фролькис В.В., Поворознюк В.В., Евтушенко О.А. Экспериментальный остеопороз. Здоровье Украины. 2004. 86. 22–25.
8. Iwaniec U.T., Turner R.T. Animal models for osteoporosis. *Osteoporosis (Fourth Edition)*. 2013. Ch. 39. 939–961.
9. Komrakova M., Stuermer E.K., Tezval M. et al. Evaluation of twelve vibration regimes applied to improve spine properties in ovariectomized rats. *Bone Reports*. 2017. 7. 172–180. doi: 10.1016/j.bonr.2014.12.001.
10. Дедух Н.В., Нікольченко О.А. Регенерація кістки при аліментарному остеопорозі (експериментальне дослідження). Ортопедія, травматологія і протезування. 2009. 2. 34–40.

11. Turner S.A. Animal models of osteoporosis necessity and limitations. *Eur. Pean. Cell. Mater.* 2001. 1. 66-81. PMID: 14562261.
12. Sophocleous A., Idris A.I. Rodent models of osteoporosis. *Bonekey Rep.* 2014. 3. 614. doi: 10.1038/bonekey.2014.109.
13. Ström J.O., Theodorsson A., Ingberg E. et al. Ovariectomy and 17 β -estradiol replacement in rats and mice: a visual demonstration. *J. Vis. Exp.* 2012. 64. e4013. doi: 10.3791/4013.
14. Bonucci E., Ballanti P. Osteoporosis – bone remodeling and animal models. *Toxicologic Pathology.* 2014. 42. 957-969. doi: 10.1177/0192623313512428.
15. Яковенчук Н.Н., Дедух Н.В. Морфология суставного хряща и субхондральной кости после моделирования остеопороза. *Вісник проблем біології і медицини.* 2017. 4(3). 324-327. DOI: 10.29254/2077-4214-2017-4-3-141-324-327.
16. Komori T. Animal models for osteoporosis. *Eur. J. Pharmacol.* 2015. 759. 287-294. doi: 10.1016/j.ejphar.2015.03.028.
17. Song L., Bi Y.N., Zhang P.N. et al. Optimization of the Time Window of Interest in Ovariectomized Imprinting Control Region Mice for Antiosteoporosis Research. *BioMed Research. International.* 2017. 2017 (Article ID 8417814). 1-10. doi: 10.1155/2017/8417814.
18. Rocabado J.M.R., Kaku M., Nozaki K. et al. A multi-factorial analysis of bone morphology and fracture strength of rat femur in response to ovariectomy. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research.* 2018. 13(318). 1-10. doi: 10.1186/s13018-018-1018-4.
19. Ruosi C., Querques F., Granata F. et al. Cellular and Animal Models for the Identification of Osteoporosis Determinants Increasing Vertebral Compression Fractures Risk. *J. Osteopor. Phys. Act.* 2015. 3. 159. doi: 10.4172/2329-9509.1000159.
20. Eastell R., Szulc P. Use of bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis. *Lancet Diabetes Endocrinology.* 2017. 5(11). 908-923. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30184-5.
21. Kaveh K., Ibrahim R., Zuki M. et al. Osteoporosis Induction in Animal Model. *American Journal of Animal and Veterinary Sciences* 2010. 5(2). 139-145. Available from: <https://healthdocbox.com/Arthritis/80472693-Osteoporosis-induction-in-animal-model.html>.
22. Govindarajan P., Khassawna T., Kampschulte M. et al. Implications of combined ovariectomy and glucocorticoid (dexamethasone) treatment on mineral, microarchitectural, biomechanical and matrix properties of rat bone. *Int. J. Exp. Pathol.* 2013. 94(6). 387-398. doi: 10.1111/iep.12038.
23. Tou J.C., Foley A., Yuan Y.V. et al. The effect of ovariectomy combined with hindlimb unloading and reloading on the long bones of mature Sprague-Dawley rats. *Menopause.* 2008. 15(3). 494-502. doi: 10.1097/gme.0b013e318148bbad.
24. Islam N., Chanda S., Ghosh T.K., Mitra C. Cold stress facilitates calcium mobilization from bone in an ovariectomized rat model of osteoporosis. *Jpn. J. Physiol.* 1998. 48(1). 49-55. PMID: 9538289.
25. Van Kempen T.A., Milner T.A., Waters E.M. Accelerated ovarian failure: a novel, chemically induced animal model of menopause. *Brain. Res.* 2011. 1379. 176-187. doi: 10.1016/j.brainres.2010.12.064.
26. Wright L.E., Christian P.J., Rivera Z. et al. Comparison of skeletal effects of ovariectomy versus chemically induced ovarian failure in mice. *J. Bone Miner. Res.* 2008. 23(8). 1296-303. doi: 10.1359/jbmr.080309.
27. Liu W., Wang L.Y., Xing X.X., Fan G.W. Conditions and possible mechanisms of VCD-induced ovarian failure. *Altern. Lab. Anim.* 2015. 43(6). 385-392. PMID: 26753941.
28. Поворознюк В.В., Гопкалова И.В. Особенности минеральной плотности костной ткани при моделировании разных вариантов вторичного остеопороза у самцов репродуктивного возраста. *Проблеми ендокринної патології.* 2010. 3. 75-82.
29. Гопкалова И.В., Дедух Н.В., Ашукина Н.А., Бенгус Л.М. Морфология костной ткани тел позвонков у самцов крыс после орхиэктомии и введения l-тироксина. *Проблеми ендокринної патології.* 2009. 4. 94-102.
30. Креслов Є.О., Поворознюк В.В., Гопкалова І.В., Караченцев Ю.І. Спосіб моделювання вторинного остеопорозу у самців-щурів репродуктивного віку. Номер патенту: 23141. Опубліковано: 10.05.2007.
31. McGee-Lawrence M.E., Syed F.A. Animal Models of Bone Disease-B. Ed. by P.M. Conn. In: *Animal Models for the Study of Human Disease.* 2013. 391-417.
32. Glatt V., Canalis E., Stadmeier L., Boussein M.L. Age-related changes in trabecular architecture differ in female and male C57BL/6J mice. *J. Bone Miner. Res.* 2007. 22. 1197-1207. doi: 10.1359/jbmr.070507.
33. Matsushita M., Tsuboyama T., Kasai R. et al. Age-related changes in bone mass in the senescence-accelerated mouse (SAM). SAM-R/3 and SAM-P/6 as new murine models for senile osteoporosis. *Am. J. Pathol.* 1986. 125. 276-283. PMID: 3789087.
34. Chen H., Kubo K.Y. Segmental variations in trabecular bone density and microstructure of the spine in senescence-accelerated mouse (SAMP6): A murine model for senile osteoporosis. *Exp. Gerontol.* 2012. 47(4). 317-322. doi: 10.1016/j.exger.2012.01.005.
35. Zhang N., Chow S., Leung K.S. et al. An animal model of co-existing sarcopenia and osteoporotic fracture in senescence accelerated mouse prone 8 (SAMP8). *Experimental gerontology.* 2017. 97. 1-8. doi: 10.1016/j.exger.2017.07.008.
36. Histing T., Stenger D., Kuntz S. et al. Increased osteoblast and osteoclast activity in female senescence-accelerated, osteoporotic SAMP6 mice during fracture healing. *J. Surg. Res.* 2012. 175(2). 271-277. doi: 10.1016/j.jss.2011.03.052.
37. Yuan R., Tsaih S.W., Petkova S.B. et al. Aging in inbred strains of mice: study design and interim report on median lifespans and circulating IGF1 levels. *Aging cell.* 2009. 8(3). 277-287. doi: 10.1111/j.1474-9726.2009.00478.x.
38. Sakai A. Animal models for bone and joint disease. Animal models of immobilization and unloading. *Clin. Calcium.* 2011. 21(2). 181-188. doi: 10.1016/j.cliCa.2011.02.011.

39. Atmaca H., Aydin A., Musaoğlu R. Experimental model of osteoporosis: comparison between ovariectomy and botulinum toxin A. *Acta Ortop. Bras.* 2013. 21(6). 340-343. doi: 10.1590/S1413-78522013000600009.
40. Нікольченко О.А. Морфологічні особливості репаративного остеогенезу в умовах аліментарного дефіциту кальцію (експериментальне дослідження): автореф. дис... канд. біол. наук: 03.00.11. Київ, 2009. 20.
41. Weinstein R.S., Jilka R.L., Parfitt A.M., Manolagas S.C. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. Potential mechanisms of their deleterious effects on bone. *J. Clin. Invest.* 1998. 102(2). 274-282. doi: 10.1172/JCI2799.
42. Пошелок Д.М., Дедух Н.В., Малышкина С.В. Вплив охолодження та гіпотермії на структурно-метаболічні характеристики кістки (літературний огляд). *Проблемы криобиологии и криомедицины.* 2014. 24(4). 1-13.
43. Дмитренко А.С., Саган О.В., Перцович В., Журавівський В.М. Зміни ангіоархітекτονіки литкового м'язу щура після дії загальної глибокої гіпотермії. *Світ медицини та біології.* 2010. 3. 67-70. Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/S_med_2010_3_20.
44. Пошелок Д.М. Ремодельовання кісткової тканини після гіпотермії (експериментальне дослідження). Автореф. дис... канд. біол. наук за спеціальністю 03.00.19 — криобіологія. Харків, 2015. 16.
45. Пошелок Д.М., Дедух Н.В., Малышкина С.В. Влияние гипотермии на ремоделирование трабекулярной кости крыс. *Современная медицина: актуальные вопросы.* 2014. 33(7). 70-85.
46. Riesenfeld A. Compact bone changes in cold-exposed rats. *Am. J. Phys. Anthropol.* 2005. 4. 111-112. doi: 10.1002/ajpa.1330440115.
47. Маркевич О.В. Морфофункціональні зміни скелета в умовах впливу низьких доз іонізуючого опромінення у віковому аспекті (анатомо-експериментальне дослідження) [Текст]: дис... канд. мед. наук. Суми: СумДУ, 2015. 186. Режим доступу: <http://essuir.sumdu.edu.ua/handle/123456789/42772>.
48. Willey J. Radiation-induced osteoporosis: bone quantity, architecture, and increased resorption following exposure to ionizing radiation. *Dissertations.* 2008. 181. Available from: https://tigerprints.clemson.edu/all_dissertations/181.
49. Mohamad N.V., Che Zulkepli M.A.A., May The-seira K. et al. Establishing an Animal Model of Secondary Osteoporosis by Using a Gonadotropin-releasing Hormone Agonist. *Int. J. Med. Sci.* 2018. 15(4). 300-308. doi: 10.7150/ijms.22732.
50. Sakamoto S., Sassa S., Kudo H. et al. Preventive effects of a herbal medicine on bone loss in rats treated with a GnRH agonist. *Eur. J. Endocrinol.* 2000. 143(1). 139-142. doi: 10.1530/eje.0.1430139. PMID: 10870043.
51. Утко А., Лабунец И.Ф., Бутенко Г.М. Трансгенные мыши в медико-биологических исследованиях (обзор литературы). *Журнал НАМН Украины.* 2014. 20(1). 11-24.
52. Kawaguchi H. Molecular backgrounds of age-related osteoporosis from mouse genetics approaches. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2006. 7(1-2). 17-22. doi: 10.1007/s11154-006-9011-3.
53. Hiramatsu K., Asaba Y., Takeshita S. et al. Overexpression of gamma-glutamyltransferase in transgenic mice accelerates bone resorption and causes osteoporosis. *Endocrinology.* 2007. 148(6). 2708-2715. PMID: 17363454.
54. Onodera S., Sasaki S., Ohshima S. et al. Transgenic mice overexpressing macrophage migration inhibitory factor (MIF) exhibit high-turnover osteoporosis. *J. Bone Miner. Res.* 2006. 21(6). 876-885. PMID: 16753018.
55. Morris J.A., Kemp J.P., Yount S.E. et al. An atlas of genetic influences on osteoporosis in humans and mice. *Nat. Genet.* 2019. 51(2). 258-266. doi: 10.1038/s41588-018-0302-x.
56. Yamaguchi M. Regucalcin and metabolic disorders: Osteoporosis and hyperlipidemia are induced in regucalcin transgenic rats. *Mol. Cell. Biochem.* 2010. 341(1-2). 119-133. doi: 10.1007/s11010-010-0443-4.
57. Bohlooly Y.M., Mahlapuu M., Andersén H. et al. Osteoporosis in MCHR1-deficient mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2004. 318(4). 964-969. PMID: 15147966.
58. Kemp J.P., Morris J.A., Medina-Gomez C. et al. Identification of 153 new loci associated with heel bone mineral density and functional involvement of GPC6 in osteoporosis. *Nat. Genet.* 2017. 49(10). 1468-1475. doi: 10.1038/ng.3949.
59. Jilka R.L. The Relevance of Mouse Models for Investigating Age-Related Bone Loss in Humans. *J. Gerontol. Series A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2013. 68(10). 1209-1217. doi: 10.1093/gerona/glt046.
60. Seeman E. Pathogenesis of bone fragility in women and men. *Lancet.* 2002. 359. 1841-1850. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08706-8.
61. Atmaca H., Aydin A., Musaoğlu R. Experimental model of osteoporosis: comparison between ovariectomy and botulinum toxin A. *Acta Ortop. Bras.* 2013. 21(6). 340-343. doi: 10.1590/S1413-78522013000600009.
62. Верховна Рада України. Європейська конвенція про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей. Страсбург, 18 березня 1986 року: офіційний переклад. К.: Парламентське видавництво, 2000. Режим доступу: http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/994_137.
63. Верховна Рада України. Закон України № 3447-ІВ від 21.02.2006 «Про захист тварин від жорстокого поводження». К.: Відомості Верховної Ради України, 2006, оновлено 2017 серп. 04. Режим доступу: <http://zakon5.rada.gov.ua/laws/show/3447-15>.
64. Верховна Рада. Наказ Міністерства освіти і науки, молоді та спорту України № 249 від 01.03.2012 «Про затвердження Порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах». К.: Офіційний вісник України, 2019. 24. 82. Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0416-12>.

Отримано/Received 21.08.2021

Рецензовано/Revised 08.09.2021

Прийнято до друку/Accepted 12.09.2021 ■

Information about authors

Ninel V. Dedukh, Doctor of Biological Science, Professor, Leading Researcher, Department of 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>.

Nataliia N. Yakovenchuk, PhD, Head of the Department of Orthopedics and Traumatology, Sumy Regional Clinical Hospital, Sumy, Ukraine; nataliyayakovenchuk@ukr.net; contact phone: +380 (67) 418 55 73.

Olga A. Nikolchenko, PhD in biological sciences, Senior Researcher, State Institution "Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: o_nikolchenko@ukr.net; contact phone: +380 (50) 698 27 53

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.

Information on contribution of each author: Ninel V. Dedukh — collecting material, literature analysis, writing and editing article; Nataliia N. Yakovenchuk — collection of literature, review of publications, analysis, preparation of the manuscript; Olga A. Nikolchenko — collection of literature, review of publications, editing article.

N.V. Dedukh¹, N.N. Yakovenchuk², O.A. Nikolchenko³

¹*State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology, National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine*

²*Sumy Regional Clinical Hospital, Sumy, Ukraine*

³*State Institution "Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine*

Experimental Modeling of Osteoporosis in Animals

Abstract. Experimental studies on animals under conditions of osteopenia and osteoporosis modeling significantly expand the view of the mechanisms of primary and secondary osteoporosis development, help determining the effect of various factors affecting the bone tissue, evaluate the effect of medications, new biomaterials, etc. Osteoporosis is a multifactorial disease; its clinical manifestations depend on a complex interplay of environmental, lifestyle and genetic factors. The review of the literature analyzes the data on the use of animals to assess the features of osteoporosis course when modeling this pathology by surgical and non-surgical methods. The article features the models of osteoporosis which are reproduced on rats and mice being the most accessible objects and the most frequently used by experimenters. The details of modeling the course of such types of os-

teoporosis as postmenopausal, senile, glucocorticoid-induced, testosterone deficiency (orchietomy)-induced, immobilization, hypothermia, radiation-induced, etc. are explored. A specific aspect of recent advances in modeling osteoporosis is the creation of transgenic and knockout mice, whose models may be used to detect components of genetic lesions and will certainly contribute to the development of new methods of prevention and therapy of this severe pathology. The similarity and difference of experimental models of osteoporosis describing the pathophysiological changes in humans due to osteoporosis are noted. Emphasis is placed on bioethical norms of working with experimental animals.

Keywords: osteoporosis; osteopenia; animal modeling; rats; mice; bone pathomorphology

Нехлопочин О.С.¹, Вербов В.В.¹, Цимбалюк Я.В.¹, Вороді М.В.¹, Чешук Є.В.^{1,2}¹ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України», м. Київ, Україна²Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Нейропатичний біль як можливий предиктор регресу неврологічних розладів у пацієнтів із хребетно-спинномозковою травмою

Резюме. Актуальність. Нейропатичний біль є одним з основних вторинних ускладнень хребетно-спинномозкової травми. Біологічна роль нейропатичного болю не встановлена. Даний тип болю формується безпосередньо в зоні ураження спинного мозку, тому можна припустити, що його інтенсивність може характеризувати як дегенеративні, так і репаративні процеси. **Мета дослідження:** оцінити можливий взаємозв'язок між інтенсивністю нейропатичних больових відчуттів у пацієнтів, які перенесли хребетно-спинномозкову травму на субаксіальному рівні шийного відділу хребта, та динамікою регресу неврологічних розладів. **Матеріали та методи.** Проведений ретроспективний аналіз бази даних пацієнтів, які звернулися по консультативну допомогу в поліклінічне відділення Інституту нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України в період із 2010 по 2020 р. після хірургічного лікування травматичного пошкодження шийного відділу хребта на субаксіальному рівні. Оцінювали рівень неврологічних розладів та інтенсивність нейропатичного болю через 5–7 і 11–13 міс. після хірургічного втручання. **Результати.** Залежно від інтенсивності зареєстрованих больових відчуттів 102 пацієнти, які відібрані для аналізу, були розподілені на три групи: 1) із відсутністю постійних больових відчуттів — 19,6 % постраждалих, 2) помірним боєм — 56,9 %, 3) вираженим нейропатичним боєм — 23,5 %. У 1-й групі регрес неврологічних розладів становив 3,5 бала (95% довірчий інтервал (ДІ) 2,15–6,15), у 2-й — 25,0 (95% ДІ 24,14–29,58), у 3-й — 13,0 (95% ДІ 10,87–16,55). Відмінності статистично значущі ($\chi^2 = 60,4$, $p < 0,0001$). У пацієнтів із грубими неврологічними порушеннями динаміка відновлення не корелювала з інтенсивністю больових відчуттів. При ASIA B у 1-й групі динаміка становила 8,5 бала (95% ДІ 10,56–27,56), у 2-й групі — 15,0 (95% ДІ 13,41–18,41), у 3-й — 10,5 (95% ДІ 7,45–14,89). У пацієнтів із функціональним класом ASIA C різниця була ще вираженішою: у 1-й групі медіана становила 8,0 бала (95% ДІ 0,83–20,83), у 2-й — 32,0 (95% ДІ 25,41–36,86), у 3-й — 15,5 (95% ДІ 10,27–27,4). При ASIA D спостерігали схожу динаміку. **Висновки.** Найгірший регрес неврологічних порушень спостерігається в пацієнтів без клінічно значимих больових відчуттів, найкращі показники відновлення неврологічної дисфункції — у пацієнтів із помірними нейропатичними болями. **Ключові слова:** хребетно-спинномозкова травма; субаксіальний рівень; неврологічні розлади; нейропатичний біль; динаміка відновлення

Вступ

Хребетно-спинномозкова травма (ХСМТ) — один із найтяжчих наслідків впливу травматичного чинника на організм людини, що визначає порушення чутливої та рухової сфер постраждалих, а також вегетативні дисфункції різної вираженості. Одним з основних вторинних ускладнень, що суттєво впливають не лише на первинну реабілітацію, але й на якість життя на більш пізніх етапах ХСМТ, є больові відчуття [1, 2]. Згідно зі статистичними дослідженнями, 65–85 % пацієнтів, які перенесли ХСМТ, відзначають больові відчуття, у третини з них зареєстровані виражені болі [3]. Біль може виникати як на ранній стадії захворювання безпосередньо після трав-

ми, так і в пізніші терміни [4]. У пацієнтів із ХСМТ виділяють гострі та хронічні больові відчуття [5]. Найпоширенішими типами болю в постраждалих даної категорії є ноцицептивний і нейропатичний [6].

Ноцицептивний біль — це біль, спричинений подразненням або пошкодженням тканин тіла без пов'язаного з цим порушення соматосенсорних структур [7]. Даний тип болю можна усунути за допомогою етіотропної терапії, але часто він є хронічним. При ХСМТ виділяють три підтипи ноцицептивного болю: 1) скелетно-м'язовий; 2) вісцеральний; 3) інший. Скелетно-м'язовий біль при ХСМТ виникає переважно через механічне пошкодження опорно-рухового апарату в момент травми, вісцераль-

ний — у результаті запорів. Інший ноцицептивний біль може бути спричинений пролежнями [1].

Відповідно до сучасних уявлень нейропатичний біль виникає в результаті прямого пошкодження або захворювання із залученням соматосенсорної системи [8]. При ХСМТ виділяють нейропатичний біль на рівні травми та нижче. Даний тип болю найважче піддається фармакокорекції та разом зі спастичністю є одним з основних чинників, які визначають якість життя постраждалих [9].

Очевидно, що ноцицептивний біль має захисну функцію, сигналізуючи про наявність патологічного вогнища в певному місці. Біологічну роль нейропатичного болю досі не встановлено. Клінічні спостереження показали, що інтенсивність нейропатичного болю в пацієнтів зі схожими за рівнем тяжкості травмами може значно варіювати. З огляду на те, що даний тип болю формується безпосередньо в зоні пошкодження спинного мозку (СМ), можна припустити, що інтенсивність нейропатичного болю, її динаміка, а також схильність до медикаментозної корекції певною мірою характеризують як дегенеративні, так і репаративні процеси, які перебігають у СМ. Однак це питання мало вивчено.

Мета роботи: оцінити можливий взаємозв'язок між інтенсивністю нейропатичних больових відчуттів у пацієнтів, які перенесли хребетно-спинномозкову травму на субаксіальному рівні шийного відділу хребта, та динамікою регресу неврологічних розладів.

Матеріали та методи

Дизайн дослідження: ретроспективне обсерваційне.

Учасники дослідження. Для проведення дослідження використано базу даних пацієнтів, які звернулися по консультативну допомогу в поліклінічне відділення ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України» у період із 2010 по 2020 р. після хірургічного лікування травматичного пошкодження шийного відділу хребта на субаксіальному рівні. Аналізували результати контрольних оглядів пацієнтів через 5–7 і 11–13 міс. після хірургічного втручання. Пацієнтів прооперовано як в Інституті нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова, так і в інших лікувально-профілактичних закладах України. Усі пацієнти надали інформовану згоду на обробку результатів лікування при дотриманні конфіденційності. Проведення дослідження схвалено Комісією з етики та біоетики Інституту нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України (протокол № 4 від 05.09.2018 р.). Робота є фрагментом науково-дослідної роботи (номер держреєстрації 0119U000110).

Критерії залучення в дослідження:

- травматичне ушкодження шийного відділу хребта на субаксіальному рівні, що супроводжується пошкодженням невральних структур хребтового каналу. З огляду на це виконано хірургічне втручання необхідного обсягу;
- вік пацієнтів від 18 до 70 років;
- наявність детально задокументованих характеристик больових відчуттів;
- неврологічний дефіцит на момент першого контрольного огляду, що відповідає функціональному класу

A–D за шкалою ASIA, але не більше ніж 250 балів за шкалою International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury;

- наявність інформованої згоди пацієнта.

Критерії виключення з дослідження:

- наявність компресії структур хребтового каналу, кіфотичної деформації прооперованого хребетно-рухового сегмента, неспроможності стабілізації або інші ознаки неефективного хірургічного втручання;
- наявність післяопераційних інфекційно-запальних ускладнень;
- наявність до моменту травми неврологічного дефіциту будь-якої етіології та ступеня вираженості (у результаті перенесених черепно-мозкової травми, демієлінізуючих процесів у центральній нервовій системі, пошкоджень периферичних нервів тощо);
- наявність до травми хронічних больових відчуттів будь-якої етіології, що потребують регулярного прийому лікарських препаратів;
- наявність в анамнезі травм та/або хірургічних втручань на хребті чи органах шиї до моменту отримання травми, що аналізують у даному дослідженні;
- наявність до травми анамнестично та/або інструментально підтверджених запальних або клінічно значимих дегенеративно-дистрофічних змін будь-якого відділу хребта;
- наявність неопластичного процесу будь-якої локалізації або будь-якої соматичної патології в стадії декомпенсації;
- наявність стійких порушень психіки і поведінки.

Методи оцінки клінічних даних. Базові демографічні дані: стать, вік, механізм отримання травми. За даними доопераційної комп'ютерної та магнітно-резонансної томографії визначали рівень пошкодження та характер кістково-травматичних змін за The AO Spine subaxial cervical spine classification system (AO Spine) [10]. Функціональний клас неврологічних розладів оцінювали із застосуванням шкали ASIA (American Spinal Injury Association). Детальну оцінку неврологічного статусу проводили відповідно до рекомендацій ISNCSCI (International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury) [11, 12].

Реєстровані больові відчуття характеризували з використанням Міжнародної класифікації болю при пошкодженні СМ (International Spinal Cord Injury Pain (ISCIP) Classification) [6]. Інтенсивність больових відчуттів для кожного типу болю оцінювали за допомогою Цифрової рейтингової шкали (Numerical Rating Scale — NRS), де 0 відповідає відсутності болю, а 10 — максимально можливому болю [13].

Статистична обробка. Отримані дані обробляли з використанням R (версія 4.0.5., R Foundation for Statistical Computing) у середовищі розробки RStudio (версія 1.4.1106). При аналізі ймовірність статистичної похибки першого роду (α) приймали як 0,05, похибки другого роду (β) — як 0,2. Оцінку відповідності ознаки нормальному закону розподілу виконано із застосуванням критерію Шапіро — Уїлка. Для оцінки характеру частот розподілу ознаки використано критерій χ^2 Пірсона із симуляцією

Монте-Карло. Статистичну значущість різниці за інтенсивністю болю між підгрупами визначали із застосуванням тесту Краскела — Уолліса з post-hoc-тестом Коновера — Імана. Поправку на множинність порівняння виконано за методом Yoav Benjamini та Yosef Hochberg. Дані наведено як медіану (95% довірчий інтервал (ДІ)).

Результати

Загальна характеристика пацієнтів

При аналізі історій хвороби виявлені 163 пацієнти, які відповідають критеріям даного дослідження. У результаті подальшої обробки 61 випадок виключений із таких причин: збереження компресії структур хребтового каналу ($n = 13$), груба кіфотична деформація прооперованого хребетно-рухового сегмента ($n = 4$), післяопераційні інфекційно-запальні ускладнення ($n = 3$), черепно-мозкова травма в анамнезі ($n = 3$), хронічні больові синдроми до травми ($n = 11$), перенесені раніше операції на хребті ($n = 3$) або периферичних нервах ($n = 2$), перенесений спондилодисцит ($n = 2$), анкілозуючий спондилоартрит ($n = 2$), наявність злоякісного новоутворення ($n = 4$), цукровий діабет у стадії субкомпенсації чи декомпенсації ($n = 6$), недостатня кількість клінічних даних ($n = 12$). Таким чином, для подальшого аналізу використано дані 102 пацієнтів (62,6 %). Загальну характеристику отриманої вибірки наведено в табл. 1.

Інтенсивність больових відчуттів

З огляду на специфіку мети дослідження всіх пацієнтів залежно від інтенсивності нейропатичного болю розподілили на три групи: 1-ша — із відсутністю постійних больових відчуттів (0–1 бал за шкалою NRS), 2-га — з помірним боєм (2–6 балів), 3-тя — вираженим нейропатичним боєм (7–10 балів). Дані щодо розподілу пацієнтів за інтенсивністю больових відчуттів через 5–7 міс. після операції наведені на рис. 1. Розподіл ознаки статистично відрізнявся від нормального ($W = 0,95$, $p = 0,0015$) і характеризувався наявністю двох піків (у 1-й та 2-й групах постраждалих).

Відсутність постійних больових відчуттів відзначено в 19,6 % постраждалих ($n = 20$), помірні болі — у 56,9 % ($n = 58$), виражені — у 23,5 % ($n = 24$).

Закономірно, що всі пацієнти з больовими відчуттями регулярно приймали лікарські засоби (переважно прегабалін або габапентин) для зменшення інтенсивності нейропатичного болю. Тому в 2-гу групу фактично залучено постраждалих із нейропатичними болями, які усували за допомогою фармакотерапії, тоді як у 3-й групі використання лікарських препаратів було неефективним. Пацієнти 1-ї групи приймали препарати для зменшення нейропатичного болю епізодично ($n = 8$) або не приймали взагалі ($n = 12$).

Аналіз інтенсивності больових відчуттів у пацієнтів із різним рівнем неврологічних розладів виявив певні закономірності (рис. 2). При оцінці всієї вибірки через 5–7 міс. після хірургічного втручання розподіл пацієнтів у межах кожного функціонального класу ASIA статистично значущо відрізнявся ($\chi^2 = 37,088$, $p = 0,0005$). Найбільші відмінності за частотою інтенсивності болю

відзначено в пацієнтів із функціональним класом ASIA A, тоді як у постраждалих із функціональними класами ASIA B, C і D спостерігали схожу тенденцію ($\chi^2 = 0,886$, $p = 0,939$).

У постраждалих із функціональним класом ASIA A у 83,3 % випадків прояви нейропатичного болю були відсутні, а в 16,7 % — зареєстровані больові відчуття, які погано піддавались впливу специфічної медикаментозної терапії. У групі пацієнтів із функціональним класом ASIA B здебільшого (57,9 %) відзначено нейропатичні болі, які можна було зменшити за допомогою фармакокорекції, у 31,6 % випадків медикаментозна терапія була неефективною. У 10,5 % постраждалих біль не зареєстрований. За наявності функціонального класу ASIA C у більшості пацієнтів (62,5 %) на тлі прийому лікарських засобів біль був помірної інтенсивності. Неконтрольовані виражені нейропатичні болі відзначені у 25,0 % випадків, відсутність клінічно значимих больових відчуттів — у 12,5 %. У групі постраждалих із мінімальними неврологічними розладами в 68,1 % випадків спостерігали позитивну реакцію на фармакотерапію, у 21,2 % випадків — неефективність лікування, у 10,6 % — відсутність болю.

Загалом виявлена нами тенденція узгоджується як із результатами проведених раніше досліджень, так і з даними літератури. Відзначено, що пацієнти з клінічною картиною повного функціонального пошкодження СМ є найгетерогеннішою групою, оскільки груба неврологічна симптоматика може бути зумовлена як повним анатомічним ушкодженням СМ, так і його забоем тяжкого ступеня. У межах функціональних класів ASIA B–D вираженість неврологічних розладів чітко корелювала зі ступенем тяжкості травми СМ, що пояснює схожість

Таблиця 1. Клінічна характеристика пацієнтів ($n = 102$)

Показник	Значення
Стать, n (%):	
— жіноча	33 (32,4)
— чоловіча	69 (67,6)
Вік, роки:	
— середнє $\pm$ стандартне відхилення	41,09 $\pm$ 16,10
— медіана (діапазон)	38,0 (18–69)
Обставини отримання травми, n (%):	
— дорожньо-транспортна пригода	38 (37,3)
— пірнання	22 (21,3)
— падіння з висоти	27 (26,5)
— падіння на площині	10 (9,8)
— інше	5 (4,9)
Рівень пошкодження, n (%):	
— C3	5 (4,9)
— C4	14 (13,7)
— C5	31 (30,4)
— C6	39 (38,2)
— C7	13 (12,8)
Тип пошкодження за AO Spine, n (%):	
— A	59 (57,8)
— B	23 (22,5)
— C	20 (19,6)
Функціональний клас за ASIA, n (%):	
— A	12 (11,8)
— B	19 (18,6)
— C	24 (23,5)
— D	47 (46,1)

розподілу за інтенсивністю нейропатичних болів. Ми не оцінювали інтенсивність болю за балами в межах кожного функціонального класу, що, найімовірніше, зумовило відсутність статистично значущої різниці між функціональними класами В, С і D. Однак чітко простежується тенденція до зростання кількості пацієнтів із відсутністю больових відчуттів та вираженими болями при збільшенні ступеня неврологічних розладів.

Регрес неврологічного дефіциту

Динаміку регресу неврологічних розладів оцінювали за різницею між загальною кількістю балів за шкалою ISNCSCI, зареєстрованою через 5–7 та 11–13 міс. після операції (Δ ISNCSCI). Виявлено, що показники відновлення неврологічних функцій значною мірою залежать від ступеня вихідного неврологічного дефіциту. Так, мінімальну динаміку відзначено в пацієнтів, віднесених до функціонального класу ASIA A. Через 11–13 міс. після операції її оцінено в 0,5 бала (95% ДІ 0,12–2,12). У 2 пацієнтів зареєстровані негативні значення, що, найімовірніше, зумовлено погрішностями оцінки. У 4 постраждалих не відзначено навіть мінімальної позитивної динаміки. У групі пацієнтів із функціональним класом ASIA B загальний приріст показника становив 13,0 бала (95% ДІ 11,5–15,76), у групі з функціональним класом ASIA C — 22,0 бала (95% ДІ 20,34–30,5). Максимальні показники виявлені в потерпілих із мінімальними неврологічними розладами (ASIA D) — 25,0 бала (95% ДІ 19,76–26,58). Відповідно до умов побудови вибірки в дослідження не залучали постраждалих із загальною сумою балів за ISNCSCI > 250, оскільки мінімальні неврологічні розлади після ХСМТ на субаксіальному рівні шийного відділу хребта зазвичай регресують незалежно від впливу інших чинників. Оскільки кількість пацієнтів із різним рівнем неврологічних розладів неоднакова, розраховували коефіцієнт варіації регресу симптоматики. Очікувано найбільше значення отримане для функціонального класу ASIA A — 1,76, що зумовлено вихідною гетерогенністю групи. Для пацієнтів із функціональними класами ASIA B і D значення даного показника становило 0,47 і 0,50 відповідно. Найменше відносне стандартне відхилення показника виявлене в пацієнтів із функціональним класом ASIA C — 0,32.

Статистична обробка отриманих результатів виявила статистично значущі відмінності за динамікою регресу між пацієнтами з різними функціональними класами ($\chi^2 = 41,47$, $df = 3$, $p < 0,0001$). При попарному порівнянні різниця була статистично значущою у всіх випадках, за винятком пари ASIA C — ASIA D ($p = 0,19$), що, найімовірніше, зумовлено особливостями побудови вибірки.

При оцінці регресу рівня неврологічного дефіциту залежно від ступеня вираженості інтенсивності нейропатичного болю отримані такі дані. У пацієнтів із відсутністю клінічно значимих болів загальний приріст неврологічної функції становив 3,5 бала (95% ДІ 2,15–6,15), за наявності нейропатичного болю, що можна коригувати за допомогою фармакотерапії, медіана регресу дисфункції становила 25,0 бала (95% ДІ 24,14–29,58), за відсутності ефекту від фармакотерапії та наявності вира-

жених болів — 13,0 бала (95% ДІ 10,87–16,55). Відмінності статистично значущі як у загальній вибірці ($\chi^2 = 60,4$, $df = 2$, $p < 0,0001$), так і при попарному порівнянні.

З огляду на те, що загальна динаміка регресу значною мірою визначається вихідним рівнем розладів, як показано вище, проведений детальніший аналіз (рис. 3).

Так, у пацієнтів із грубими неврологічними порушеннями динаміка відновлення не корелювала з інтенсивністю больових відчуттів. За відсутності болю (1-ша група) загальна різниця балів за шкалою ISNCSCI становила 0 балів (95% ДІ –0,47–2,27), при виражених болях, що не купіруються (3-тя група), — 1,5 бала (95% ДІ –4,85–7,85). У постраждалих із функціональним класом ASIA B через 5–7 міс. після хірургічного втручання в 1-й групі динаміку оцінено в 8,5 бала (95% ДІ –10,56–27,56), у 2-й групі (помірні болі, які можна усунути за допомогою фармакокорекції), — у 15,0 бала (95% ДІ 13,41–18,41), 3-й групі — у 10,5 бала (95% ДІ 7,45–14,89). У пацієнтів із функціональним класом ASIA C різниця ще більша. Так, у 1-й групі постраждалих медіана становила 8,0 бала (95% ДІ –0,83–20,83), 2-й — 32,0 бала (95% ДІ 25,41–36,86), 3-й — 15,5 бала (95% ДІ 10,27–27,4). У пацієнтів із найменш вираженими неврологічними розладами виявлено схожу картину: в 1-й групі Δ ISNCSCI становила 5,0 бала (95% ДІ 2,83–7,97), 2-й — 29,0 бала (95% ДІ 25,21–32,04), 3-й — 13,0 бала (95% ДІ 11,75–17,45). Оцінку статистичної значущості результатів наведено в табл. 2.

Обговорення

Згідно з літературними даними, відновлення функцій у широкому розумінні в пацієнтів, які перенесли травматичне пошкодження СМ, зокрема на субаксіальному рівні шийного відділу хребта, досить умовно можна розділити на три принципово відмінні, але взаємопов'язані механізми:

1. Механізм компенсації належить до змін функцій, які можуть бути досягнуті без будь-яких змін неврологічного дефіциту, наприклад, за допомогою адаптації або формування нових патернів руху (механізми підвищення самообслуговування, що не супроводжуються зміною сенсомоторної функції).

2. Нейропластичність — механізм, що визначає реорганізацію нейронних ланцюгів, наприклад, під час моторного навчання після травми центральної нервової системи як на кортикальному, так і на спінальному рівні [14–16]. До даного типу належать функціональні поліпшення, що виходять за рамки відновлення неврологічного дефіциту, наприклад, поліпшення функції ходьби без відповідного збільшення м'язової сили [17]. Крім того, найімовірніше, за рахунок нейропластичності можливе відновлення сегментарних порушень.

3. Механізми істинного відновлення, такі як ремієлінізація або регенерація пошкоджених волокон спинного тракту, які фактично відображаються в змінах провідності спинномозкового імпульсу та зумовлюють зниження провідникових порушень.

Нейропатичний біль у пацієнтів, які перенесли спинномозкову травму, як на рівні травми, так і нижче за даний рівень, на думку більшості дослідників, є одним із виявів

нейропластичності [18]. Так, ще в 1978 р. М. Devor і Р.Д. Wall продемонстрували, що пошкодження сенсорних аксонів може призвести до змін в організації сенсорної карти спинного мозку [19]. Пізніше встановлено, що порушення чутливості, пов'язані з нейропатичним болем, можуть бути спричинені змінами збудливості пошкоджених нейронів і формуванням ділянок ектопічних нервових пейсмерів [20]. На початку 1980-х років С. Woolf і співавт. запропонували теорію центральної сенсibiлізації, що описує каскад подій, які визначають неадаптивні нейропластичні зміни сенсорної сфери і призводять до формування нейропатичного болю [21–23]. Дослідженнями виявлено, що колатеральне розростання CGRP-імунореактивних первинних аферентних волокон малого діаметра в III–V пластинках заднього рогу після травми

СМ пов'язане з розвитком хронічного нейропатичного болю і вегетативної дизрефлексії [24]. Проростання волокон більшого діаметра також зареєстроване N.R. Krenz і L.C. Weaver. Таке явище може мати значення як поблизу місця пошкодження, наприклад у разі нейропатичного болю на рівні травми, так і в інших ділянках СМ (чутливі розлади в ділянці таза при високому ураженні грудного відділу). Описаний процес зумовлює формування центрального спраунтинга мієлінізованих аферентних і немієлінізованих С-волокон, що призводить до гіперактивації первинних сенсорних нейронів та втрати інгiбувального центрального ефекту [25]. Незважаючи на велику кількість експериментальних робіт, дискусійним є питання: інтенсивність нейропатичних больових відчуттів у пацієнтів, які перенесли ХСМТ, є кількісним критерієм

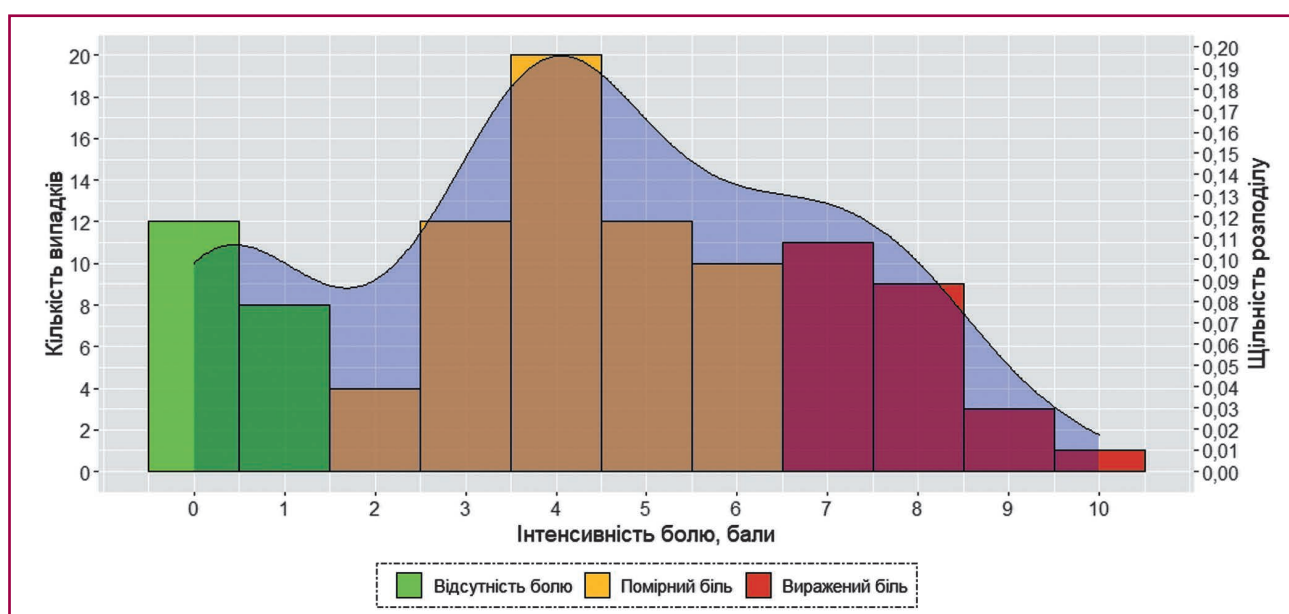


Рисунок 1. Розподіл постраждалих із хребетно-спинномозковою травмою на субаксіальному рівні шийного відділу хребта через 5–7 міс. після хірургічного втручання за інтенсивністю нейропатичних больових відчуттів

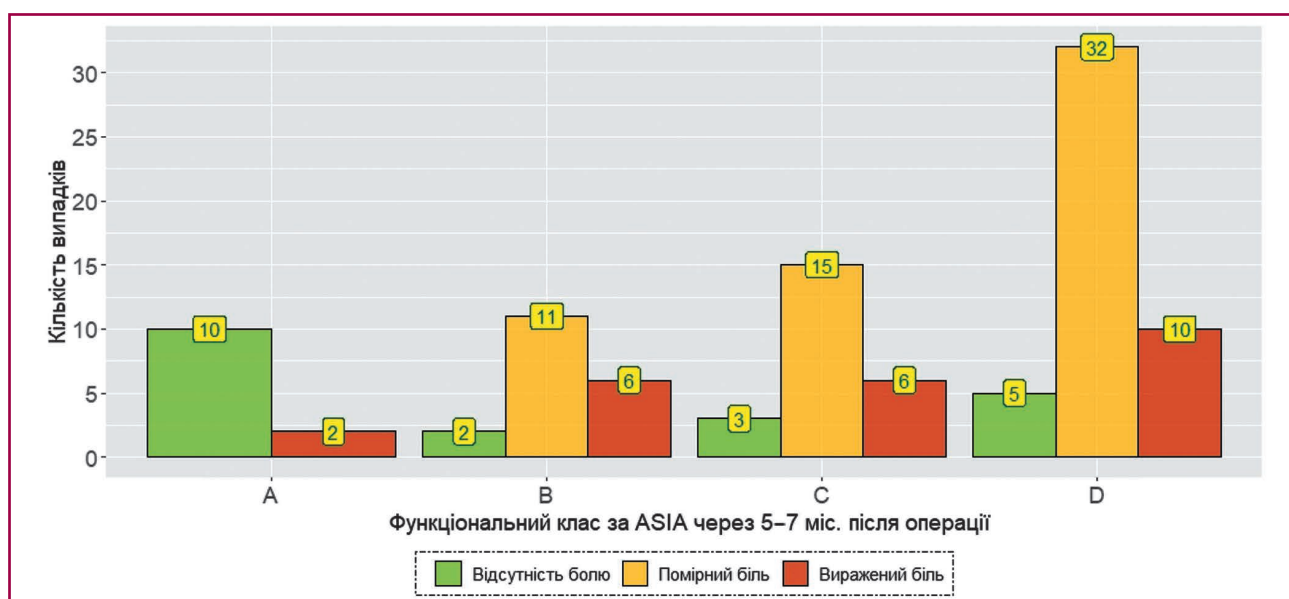


Рисунок 2. Розподіл пацієнтів із різним ступенем неврологічних розладів за інтенсивністю нейропатичного болю

вияву нейропластичності чи нейропатичний біль є побічним явищем, що має негативний клінічний і патофізіологічний ефекти [18, 26–28]?

Цікавим є той факт, що низка досліджень із різним ступенем доказовості демонструє, що лікарські засоби, які використовують для зниження інтенсивності нейропатичного болю, мають стимулюючий ефект щодо відновлення неврологічних функцій у постраждалих із ХСМТ [29–31]. Механізм їх безпосереднього впливу на процеси регенерації не вивчений. J.J. Cragg і співавт. припускають, що за рахунок ослаблення абераційної пластичності та гіперзбудливості деякі препарати, які використовують у пацієнтів із нейропатичним болем після травми СМ, можуть «перенаправити» або розкрити потенціал неврологічного відновлення [32].

При аналізі літератури ми виявили поодинокі дослідження кореляції між інтенсивністю нейропатичного болю й регресом неврологічних розладів. Отримані авто-

рами результати суперечливі, що ускладнює зіставлення і критичну оцінку наших даних [32, 33]. З іншого боку, встановлені нами закономірності відповідають описаним вище патофізіологічним аспектам формування болю і нейропластичності, що має важливе значення як для прогнозування наслідків ХСМТ, так і для визначення оптимальної терапевтичної тактики.

Висновки

Отримані дані дали змогу виявити, що найгірший регрес неврологічних порушень спостерігається в пацієнтів без клінічно значимих больових відчуттів, тоді як найкращі показники відновлення неврологічної дисфункції реєструють у пацієнтів із помірними нейропатичними болями, які можна знизити за допомогою фармакокорекції. Результати дослідження дають підставу припустити, що індивідуальний вибір адекватної медикаментозної терапії, спрямованої на зменшення нейро-

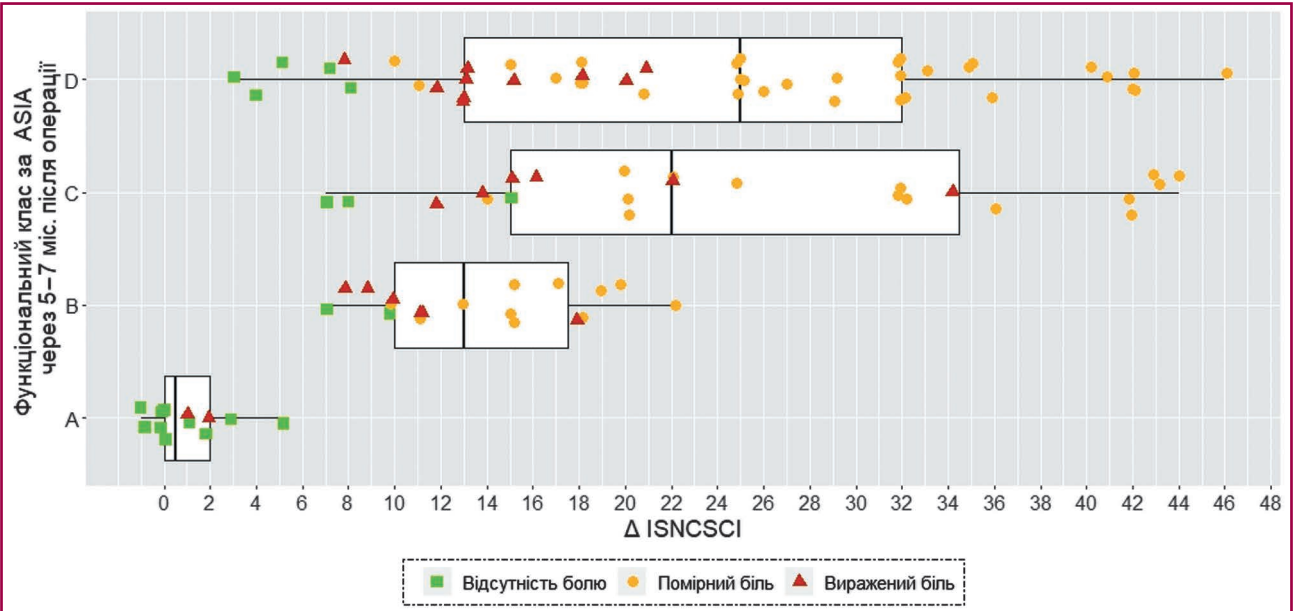


Рисунок 3. Динаміка регресу неврологічних порушень у пацієнтів із різним функціональним класом ASIA і ступенем вираженості нейропатичного болю

Таблиця 2. Оцінка статистичної значущості відмінностей за динамікою регресу неврологічних порушень у пацієнтів із різним ступенем вираженості нейропатичних болів у межах функціонального класу ASIA

p**		Група пацієнтів	
		I	II
Функціональний клас ASIA A ($\chi^2 = 0,7736$; $df = 1$; $p = 0,38$)*			
Функціональний клас ASIA B ($\chi^2 = 8,0198$; $df = 2$; $p = 0,02$)*			
Група пацієнтів	II	0,0147	–
	III	0,1469	0,012
Функціональний клас ASIA C ($\chi^2 = 10,3731$; $df = 2$; $p = 0,01$)*			
Група пацієнтів	II	0,0021	–
	III	0,0817	0,0102
Функціональний клас ASIA D ($\chi^2 = 24,5151$; $df = 2$; $p < 0,0001$)*			
Група пацієнтів	II	< 0,0001	–
	III	0,0245	< 0,0001

Примітки: * — критерій Краскела — Уолліса; ** — тест Коновера — Імана з поправкою на множинність порівняння за методом Y. Benjamini та Y. Hochberg.

патичного болю в постраждалих із хребетно-спинномозковою травмою, має важливе значення для поліпшення якості життя, а також певною мірою може сприяти відновленню функціональної активності спинного мозку.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці статті.

Інформація про фінансування. Робота виконана в рамках НДР відділу спінальної нейрохірургії ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України» «Дослідити механізми та розробити комплекс лікувальних заходів для зменшення інвалідизації та покращення якості життя хворих з хребетно-спинномозковою травмою» (№ держреєстрації 0119U000110).

Інформація про внесок кожного автора. *Нехлопочин О.С.* — концепція і дизайн дослідження, статистична обробка, написання тексту; *Вербов В.В.* — збирання й обробка матеріалів, написання тексту; *Цимбалюк Я.В.* — аналіз літератури, написання тексту; *Вороді М.В.* — обробка первинного матеріалу, аналіз отриманих даних; *Чешук Є.В.* — обробка первинного матеріалу, аналіз отриманих даних.

Список літератури

1. Franz S., Schulz B., Wang H., Gottschalk S. et al. Management of pain in individuals with spinal cord injury: Guideline of the German-Speaking Medical Society for Spinal Cord Injury. German medical science: GMS e-journal. 2019. 17. Doc 05. doi: 10.3205/000271. PMID: 31354397.
2. Siddall P.J., Middleton J.W. Spinal cord injury-induced pain: mechanisms and treatments. Pain management. 2015. 5(6). 493-507. doi: 10.2217/pmt.15.47. PMID: 26402151.
3. Siddall P.J., McClelland J.M., Rutkowski S.B., Cousins M.J. A longitudinal study of the prevalence and characteristics of pain in the first 5 years following spinal cord injury. Pain. 2003. 103(3). 249-257. doi: 10.1016/S0304-3959(02)00452-9. PMID: 12791431.
4. van Gorp S., Kessels A.G., Joosten E.A., van Kleef M., Patijn J. Pain prevalence and its determinants after spinal cord injury: a systematic review. European journal of pain (London, England). 2015. 19(1). 5-14. doi: 10.1002/ejp.522. PMID: 24824334.
5. Dijkers M., Bryce T., Zanca J. Prevalence of chronic pain after traumatic spinal cord injury: a systematic review. Journal of rehabilitation research and development. 2009. 46(1). 13-29. PMID: 19533517.
6. Bryce T.N., Biering-Sorensen F., Finnerup N.B. et al. International spinal cord injury pain classification: part I. Background and description. March 6-7, 2009. Spinal Cord. 2012. 50(6). 413-417. doi: 10.1038/sc.2011.156. PMID: 22182852.
7. Loeser J.D., Treede R.D. The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. Pain. 2008. 137(3). 473-477. doi: 10.1016/j.pain.2008.04.025. PMID: 18583048.
8. Jensen T.S., Baron R., Haanpaa M. et al. A new definition of neuropathic pain. Pain. 2011. 152(10). 2204-2205. doi: 10.1016/j.pain.2011.06.017. PMID: 21764514.
9. Finnerup N.B. Neuropathic pain and spasticity: intricate consequences of spinal cord injury. Spinal Cord. 2017. 55(12). 1046-1050. doi: 10.1038/sc.2017.70. PMID: 28695904.
10. Vaccaro A.R., Koerner J.D., Radcliff K.E. et al. AOSpine subaxial cervical spine injury classification system. Eur. Spine J. 2016. 25(7). 2173-2184. doi: 10.1007/s00586-015-3831-3. PMID: 25716661.
11. Fehlings M.G., Tetreault L.A., Wilson J.R. et al. A Clinical Practice Guideline for the Management of Acute Spinal Cord Injury: Introduction, Rationale, and Scope. Global Spine J. 2017. 7(3 Suppl). 84-94. doi: 10.1177/2192568217703387. PMID: 29164036.
12. Maynard F.M., Bracken M.B., Creasey G. et al. International Standards for Neurological and Functional Classification of Spinal Cord Injury. American Spinal Injury Association. Spinal Cord. 1997. 35(5). 266-274. doi: 10.1038/sj.sc.3100432. PMID: 9160449.
13. Ferreira-Valente M.A., Pais-Ribeiro J.L., Jensen M.P. Validity of four pain intensity rating scales. Pain. 2011. 152(10). 2399-2404. doi: 10.1016/j.pain.2011.07.005. PMID: 21856077.
14. Moucha R., Kilgard M.P. Cortical plasticity and rehabilitation. Progress in brain research. 2006. 157. 111-122. doi: 10.1016/s0079-6123(06)57007-4. PMID: 17167905.
15. Brown A.R., Martinez M. From cortex to cord: motor circuit plasticity after spinal cord injury. Neural. Regen. Res. 2019. 14(12). 2054-2062. doi: 10.4103/1673-5374.262572. PMID: 31397332.
16. Button D.C., Kalmar J.M. Understanding exercise-dependent plasticity of motoneurons using intracellular and intramuscular approaches. Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquee, nutrition et metabolisme. 2019. 44(11). 1125-1133. doi: 10.1139/apnm-2018-0862. PMID: 31075205.
17. Maegele M., Muller S., Wernig A. et al. Recruitment of spinal motor pools during voluntary movements versus stepping after human spinal cord injury. J. Neurotrauma. 2002. 19(10). 1217-1229. doi: 10.1089/08977150260338010. PMID: 12427330.
18. Brown A., Weaver L.C. The dark side of neuroplasticity. Experimental neurology. 2012. 235(1). 133-141. doi: 10.1016/j.expneurol.2011.11.004. PMID: 22116043.
19. Devor M., Wall P.D. Reorganisation of spinal cord sensory map after peripheral nerve injury. Nature. 1978. 276(5683). 75-76. doi: 10.1038/276075a0. PMID: 570248.
20. Devor M., Wall P.D., Catalan N. Systemic lidocaine silences ectopic neuroma and DRG discharge without blocking nerve conduction. Pain. 1992. 48(2). 261-268. doi: 10.1016/0304-3959(92)90067-L. PMID: 1589245.
21. Woolf C.J. Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. Nature. 1983. 306(5944). 686-688. doi: 10.1038/306686a0. PMID: 6656869.
22. Woolf C.J., Thompson S.W.N. The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl-D-aspartic acid receptor activation; implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states. Pain. 1991. 44(3). 293-299. doi: 10.1016/0304-3959(91)90100-C. PMID: 1828878.
23. Woolf C.J., Mannion R.J. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. Lancet (London, England). 1999. 353(9168). 1959-1964. doi: 10.1016/S0140-6736(99)01307-0. PMID: 10371588.
24. Wong S.T., Atkinson B.A., Weaver L.C. Confocal microscopic analysis reveals sprouting of primary afferent fibres

in rat dorsal horn after spinal cord injury. *Neuroscience letters*. 2000. 296(2–3). 65–68. doi: 10.1016/S0304-3940(00)01601-3. PMID: 11108982.

25. Lombard M.C., Nashold B.S. Jr., Albe-Fessard D., Nada S., Cesar S. Deafferentation hypersensitivity in the rat after dorsal rhizotomy: a possible animal model of chronic pain. *Pain*. 1979. 6(2). 163–174. doi: 10.1016/0304-3959(79)90123-4. PMID: 460928.

26. Hatch M.N., Cushing T.R., Carlson G.D., Chang E.Y. Neuropathic pain and SCI: Identification and treatment strategies in the 21st century. *J. Neurol. Sci.* 2018. 384. 75–83. doi: 10.1016/j.jns.2017.11.018. PMID: 29249383.

27. Finnerup N.B., Baastrop C. Spinal cord injury pain: mechanisms and management. *Curr. Pain Headache Rep.* 2012. 16(3). 207–216. doi: 10.1007/s11916-012-0259-x. PMID: 22392531.

28. Felix E.R. Chronic neuropathic pain in SCI: evaluation and treatment. *Physical medicine and rehabilitation clinics of North America*. 2014. 25(3). 545–571, viii. doi: 10.1016/j.pmr.2014.04.007. PMID: 25064788.

29. Kale A., Borcek A.O., Emmez H. et al. Neuroprotective effects of gabapentin on spinal cord ischemia-reperfusion

injury in rabbits. *J. Neurosurg. Spine*. 2011. 15(3). 228–237. doi: 10.3171/2011.4.SPINE10583. PMID: 21599445.

30. Hao H.H., Wang L., Guo Z.J. et al. Valproic acid reduces autophagy and promotes functional recovery after spinal cord injury in rats. *Neuroscience bulletin*. 2013. 29(4). 484–492. doi: 10.1007/s12264-013-1355-6. PMID: 23852559.

31. Hook M.A., Moreno G., Woller S. et al. Intrathecal morphine attenuates recovery of function after a spinal cord injury. *J. Neurotrauma*. 2009. 26(5). 741–752. doi: 10.1089/neu.2008.0710. PMID: 19388818.

32. Cragg J.J., Haefeli J., Jutzeler C.R. et al. Effects of Pain and Pain Management on Motor Recovery of Spinal Cord-Injured Patients: A Longitudinal Study. *Neuro-rehabilitation and neural repair*. 2016. 30(8). 753–761. doi: 10.1177/1545968315624777. PMID: 26747127.

33. Putzke J.D., Richards S.J., Hicken B.L., DeVivo M.J. Interference due to pain following spinal cord injury: important predictors and impact on quality of life. *Pain*. 2002. 100(3). 231–242. doi: 10.1016/S0304-3959(02)00069-6. PMID: 12467994.

Отримано/Received 08.08.2021

Рецензовано/Revised 20.08.2021

Прийнято до друку/Accepted 31.08.2021 ■

Information about authors

O.S. Nekhlopchyn, PhD, Researcher of Department of spinal neurosurgery, State Institution "Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: AlexeyNS@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1180-6881>.

V.V. Verbov, PhD, Neurosurgeon of Restorative Neurosurgery Department, State Institution "Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: v.verbov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3074-9915>.

Ia.V. Tsybaliuk, MD, PhD, Neurosurgeon of Restorative Neurosurgery Department, State Institution "Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: yaroslav.neuro@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8746-0944>.

M.V. Vorodi, Neurosurgeon of Restorative Neurosurgery Department, State Institution "Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: milanfanmj@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5099-4603>.

Ie.V. Cheshuk, Neurosurgeon of Restorative Neurosurgery Department, State Institution "Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: evcheshuk@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8063-2141>.

Information about funding. The work was performed as part of research project of Spinal Neurosurgery Department of the State Institution Romodanov Neurosurgery Institute of National Academy of Medical Sciences of Ukraine "Explore mechanisms and develop a complex of medical measures to reduce disability and improve the quality of life of patients with spine and spinal cord traumatic injury" state registration number 0119U000110.

Information on contribution of each author: Nekhlopchyn Oleksii — concept and design of study, analysis of the data, text writing; Verbov Vadim — collection and processing of the material, text writing; Ia.V. Tsybaliuk — analysis of the data, text writing; Vorodi Milan — processing of the primary material, analysis of the data; Cheshuk Ievgen — processing of the primary material, analysis of the data.

O.S. Nekhlopchyn¹, V.V. Verbov¹, Ia.V. Tsybaliuk¹, M.V. Vorodi¹, Ie.V. Cheshuk^{1,2}

¹State Institution "Romodanov Neurosurgery Institute of National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

²O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Neuropathic pain as a predictor of neurological disorders regression in patients with spinal cord traumatic injury

Abstract. Background. Neuropathic pain is one of the principal secondary complications of spinal cord injury. The biological role of neuropathic pain has not been established yet. This type of pain is formed directly in the area of the spinal cord injury; therefore, it can be assumed that its intensity may characterize both degenerative and reparative processes. The aim of this work is to assess the possible relationship between the intensity of neuropathic pain in patients with spinal cord injury at cervical subaxial spine and the dynamics of neurological disorder regression. **Materials and methods.** We have performed a retrospective analysis of patients referred to outpatient department of the Romodanov Neurosurgery Institute of National Academy of Medical Sciences of Ukraine in the period from 2010 to 2020 after a surgical treatment of subaxial cervical spine traumatic injury. The extent of neurological disorders and the intensity of neuropathic pain were assessed within 5–7 and 11–13 months after surgery. **Results.** All 102 patients selected for analysis were divided into three groups depending on the intensity of the registered pain sensations: 1) absence of constant pain sensations — 19.6 % of subjects, 2) moderate

pain — 56.9 %, 3) severe neuropathic pain — 23.5 %. In the first group, the regression of neurological disorders was 3.5 (95% confidence interval (CI) 2.15–6.15), in the second — 25.0 (95% CI 24.14–29.58), in the third — 13.0 (95% CI 10.87–16.55). The differences are statistically significant ($\chi^2 = 60.4$, $df = 2$, $p < 0.0001$). In patients with severe neurological disorders, the dynamics of recovery did not correlate with the pain intensity. With ASIA B, the dynamics of group 1 was 8.5 (95% CI 10.56–27.56), of group 2 — 15.0 (95% CI 13.41–18.41), of group 3 — 10.5 (95% CI 7.45–14.89). With ASIA C functional class, the difference is even more pronounced: in group 1, the median was 8.0 (95% CI 0.83–20.83), in group 2 — 32.0 (95% CI 25.41–36.86), in group 3 — 15.5 (95% CI 10.27–27.4). With ASIA D, a similar trend was observed. **Conclusions.** The worst regression of neurological disorders is observed in patients without clinically significant pain, the best results of neurological dysfunction recovery are found in patients with moderate neuropathic pain.

Keywords: spinal cord injury; subaxial level; neurological disorders; neuropathic pain; dynamics of recovery

УДК 616.718.56-001.056

Яременко О.Б.¹, Федьков Д.Л.¹, Яременко К.М.², Комкіна М.О.¹, Мазанко К.В.¹

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

²КНП «Олександрівська клінічна лікарня м. Києва», м. Київ, Україна

Ефективність, переносимість та вплив на метаболізм хрящової тканини неденатурованого колагену II типу UC-II™ (Меркана) у хворих на остеоартрит колінних суглобів

Резюме. Актуальність. Остеоартрит (ОА) є найпоширенішим хронічним захворюванням суглобів, для якого характерні значні структурні пошкодження суглобів, функціональні розлади й біль. Щодо лікування цієї патології, то останніми роками з'являється все більше публікацій про клінічну ефективність патентованого неденатурованого колагену 2-го типу (undenatured collagen type 2, UC-II™), який представлений в Україні брендом Меркана. **Метою** цього дослідження було повторно оцінити ефективність і переносимість неденатурованого колагену II типу UC-II™ (Меркана), а також визначити його вплив на метаболізм хрящової тканини при монотерапії у хворих з ОА колінних суглобів. **Матеріали та методи.** У дослідження були включені 30 хворих на ОА з залученням колінних суглобів, які мали на момент початку дослідження II чи III рентгенологічну стадію за Kellgren-Lawrence. Усі включені хворі приймали неденатурований колаген II типу UC-II™ (Меркана) по 1 капсулі (40 мг) 1 раз на добу протягом 6 місяців. Продовження прийому нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) у звичних для пацієнта дозах дозволялося протягом усього дослідження. Оцінювалися відповідь на лікування за WOMAC та шкалою Лекена, зміна частоти застосування НПЗП, динаміка С-телопептиду колагену II типу, що визначається в сечі (uCTX-II), динаміка показників товщини хряща колінного суглоба (см) та синовіту (за його наявності) за даними УЗД і переносимість препарату. **Результати.** Установлене вірогідне поліпшення всіх клінічних показників уже на 4-му тижні лікування — індекси Лекена і WOMAC знизилися на 5,3 та 9,1 % відповідно. На момент завершення дослідження поліпшення за індексом Лекена становило 25 %, а за індексом WOMAC — 33,1 % від вихідного значення. За даними УЗД, за 6 місяців потовщення хряща становило 5,6 % для правого та 17,6 % — для лівого колінного суглобів. Також на 12-му тижні лікування спостерігалось вірогідне зниження концентрації uCTX-II (продукту руйнації колагену II типу) на 5,6 %. Шість хворих із 20, які приймали НПЗП на початку лікування, припинили їх прийом. За весь період дослідження в жодного хворого не були відзначені несприятливі ефекти, які, на думку лікаря, були б пов'язані з прийомом досліджуваного препарату. **Висновки.** Неденатурований колаген II типу UC-II™ (Меркана) ефективний щодо поліпшення клінічних проявів і метаболічних розладів хряща, має хороший профіль безпеки й може застосовуватись у лікуванні хворих на ОА з ураженням колінних суглобів.

Ключові слова: остеоартрит; SYSADOA; неденатурований колаген 2-го типу; undenatured collagen type 2; UC-II; Меркана; WOMAC; індекс Лекена; УЗД суглобів; uCTX-II

Вступ

Остеоартрит (ОА) є найпоширенішим хронічним захворюванням суглобів, для якого характерні значні структурні пошкодження суглобів, функціональні розлади й біль. Через збільшення тривалості життя поширеність ОА у світі стрімко зростає [1], що зумовлює надзвичайно високе економічне навантаження, пов'язане з цим захворюванням [2].

За відсутності препаратів, що модифікують захворювання, нинішні стратегії лікування ОА спираються на комбінацію фармакологічних і/або нефармакологічних методів лікування з метою зменшення болю та поліпшення фізичної функції у хворих [3, 4]. Парацетамол та нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) найчастіше використовували для досягнення цієї мети [5]. Однак питання безпеки, пов'язані із застосуванням

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

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

Для кореспонденції: Яременко Олег Борисович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 3, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Т. Шевченка, 13, м. Київ, 02000, Україна; e-mail: o.b.iaremenko@gmail.com; контактний тел.: +38 (044) 540-96-91.

For correspondence: O.B. Iaremenko, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Internal Medicine 3, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 02000, Ukraine; e-mail: o.b.iaremenko@gmail.com; phone: +38 (044) 540-96-91.

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

НПЗП, значно обмежують їх використання, особливо для хворих із супутніми захворюваннями [6].

З іншого боку, у багатьох клінічних дослідженнях виявили потенційний позитивний вплив різних харчових добавок та симптоматичних повільнодіючих препаратів для лікування ОА (symptomatic slow action drugs for osteoarthritis — SYSADOA), таких як глюкозамін [7], хондроїтину сульфат (ХС) [8], гіалуронова кислота [9], вітамін D [10] і колаген [11, 12]. Водночас результати оцінки клінічної ефективності SYSADOA різними групами дослідників і за умов застосування різних варіантів цих лікарських засобів (наприклад, глюкозаміну сульфат і глюкозаміну гідрохлорид (ГГ), гіалуронова кислота різної молекулярної маси тощо) дуже неоднорідні й часто суперечливі. Так, у рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні, яке включало 201 пацієнта з остеоартритом колінного суглоба II–III ступеня за Kellgren-Lawrence, оцінювали ефективність курсового прийому глюкозаміну гідрохлориду у дозі 1500 мг/добу протягом 6 місяців. За результатами цього дослідження, прийом ГГ не продемонстрував переваг порівняно з плацебо щодо зменшення болю й функціональних порушень у пацієнтів з остеоартритом колінного суглоба за даними опитувальника вираженості ОА університетів Західного Онтаріо та Мак-Мастер (WOMAC). Крім того, не було продемонстровано жодних доказів структурно-модифікуючого впливу від курсового прийому глюкозаміну гідрохлориду порівняно з плацебо, зокрема, відсутні поліпшення морфологічних характеристик суглобового хряща на МРТ та вплив на зниження екскреції маркера деструкції хряща (СТХ-II) у сечі порівняно і з плацебо, і з початковим рівнем [7]. Ще одне багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження на 164 пацієнтах із діагнозом остеоартриту колінного суглоба II–III ступеня за Kellgren-Lawrence мало на меті оцінити ефективність комбінації ХС 1200 мг + глюкозаміну сульфат 1500 мг протягом 6-місячного прийому. Результати цього дослідження продемонстрували відсутність переваги комбінації хондроїтину та глюкозаміну сульфату над плацебо у зменшенні суглобового болю та впливі на порушену функцію в пацієнтів з ОА через 6 місяців, що оцінювались за даними опитувальника WOMAC та візуально-аналоговою шкалою болю (ВАШ) [13]. Це стосується й різних похідних колагену, щодо механізмів дії та ефективності яких продовжуються клінічні дослідження, активно накопичується наукова інформація.

Колаген зазвичай є харчовою добавкою й міститься в таких продуктах, як риба та м'ясо. Однак його засвоєння низьке, оскільки в організмі він не гідролізується, тому для поліпшення засвоєння він має бути попередньо гідролізованим [14]. З іншого боку, неденатурований колаген типу II впливає на гуморальний і клітинний імунітет, захищаючи суглоби від пошкодження через індукцію та міграцію Т-регуляторних клітин (Tregs) та активацію ними синтезу протизапальних цитокінів [15, 16]. Крім того, Tregs також здатні стимулю-

вати хондроцити до синтезу компонентів хрящового матриксу, впливаючи на рівні протизапальних цитокінів [17, 18], зокрема трансформуючий фактор росту (TGF- β), інтерлейкін-4 (ІЛ-4) і інтерлейкін-10 (ІЛ-10), які через кровоносну систему синовіальної оболонки та субхондральної кістки потрапляють у синовіальну рідину. ІЛ-10 впливає на рецептори макрофагів і синовіоцитів, інгібуючи вивільнення прозапального ІЛ-1. TGF- β стимулює синтез міжклітинної складової речовини хряща за рахунок пригнічення хондроцитів, які беруть участь у деградації колагену та інших білків позаклітинного матриксу, та активує анаболічні процеси й проліферацію хондроцитів, при цьому гальмуючи їх термінальну диференціацію на догіпертрофічній стадії [19]. Це сприяє перемиканню (shifting) метаболізму хондроцитів у бік синтезу компонентів міжклітинного матриксу [20].

Клінічну ефективність різних форм похідних колагену оцінювали в трьох систематичних оглядах, усі з метааналізом [21–23]. Автори двох останніх метааналізів 2018 і 2019 років [21, 22] дійшли висновку про сприятливі симптоматичні ефекти добавок із похідними колагену, але обидві групи дослідників підкреслювали необхідність триваліших досліджень у більшій популяції для остаточного встановлення їх терапевтичного ефекту у хворих з ОА.

Однак, незважаючи на наведені докази, належність цих препаратів до групи дієтичних добавок та відсутність стандартизованого алгоритму лікування з використанням цієї нової групи засобів залишають низку питань щодо їх реальної клінічної ефективності. Крім того, залишається недостатньо вивченим вплив колагену та його дериватів на метаболізм хрящової тканини у хворих з ОА.

Метою нашого дослідження було повторно оцінити ефективність та переносимість неденатурованого колагену II типу UC-II™ (Меркана), а також визначити його вплив на метаболізм хрящової тканини при монотерапії у хворих з ОА колінних суглобів.

Матеріали та методи

У дослідження були включені 30 хворих на ОА із залученням колінних суглобів, які мали на момент початку дослідження II чи III рентгенологічну стадію за Kellgren-Lawrence. Діагноз ОА колінних суглобів встановлювали відповідно до класифікаційних критеріїв Американської асоціації ревматологів (American College of Rheumatology — ACR) 2006 року [26]. У період набору хворих проводили інструментальне обстеження кожного потенційного суб'єкта дослідження. Після обстеження в дослідження включали хворих, які дали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні й відповідали критеріям включення/виключення.

Критерії включення хворих у дослідження:

1. Хворі повинні були дати свою письмову згоду на участь у дослідженні, підписати й поставити дату в ній, що підтверджує, що хворий був проінформований про всі аспекти дослідження, перед тим як цьому хворому будуть виконані будь-які процедури скринінгу.

2. Хворий — чоловік або жінка будь-якої раси віком ≥ 18 років.

3. На момент скринінгового візиту хворі повинні були мати діагноз ОА колінного суглоба (одного чи обох), установлений відповідно до критеріїв ACR 2006 року, та мати рентгенівське зображення цільового колінного суглоба, зроблене не більше 1 року до початку дослідження, яке підтверджувало наявність ОА II–III стадії за класифікацією Kellgren-Lawrence.

4. Наявний біль у цільовому колінному суглобі, для купірування якого існує потреба в щоденному або періодичному застосуванні НПЗП або ацетаминофену (для місцевого або перорального застосування).

5. Відповідність усім 3 наведеним нижче критеріям:

— субшкала болю WOMAC: ≥ 4 балів за цифровою шкалою оцінки для досліджуваного колінного суглоба під час візиту скринінгу та візиту включення;

— субшкала фізіологічних функцій WOMAC: ≥ 4 балів за цифровою шкалою оцінки для досліджуваного колінного суглоба під час візиту включення;

— глобальна оцінка ОА хворим під час візиту включення повинна бути «задовільно», «погано» або «дуже погано».

6. Хворі повинні погодитись відмінити на час дослідження усі не передбачені дослідженням препарати для лікування болю, що пов'язаний з ОА, крім препаратів екстреної допомоги, та не використовувати заборонених препаратів для лікування болю протягом всього дослідження, за винятком ситуацій, дозволених протоколом.

7. Хворі повинні мати бажання й бути спроможними дотримуватися способу життя, що вимагається від них у рамках дослідження, розкладу візитів, плану лікування, розкладу лабораторних аналізів, інструментального обстеження та інших процедур дослідження.

Критерії виключення:

1. Вагітні жінки, жінки в період лактації, жінки, у яких була підозра на вагітність, та жінки, які планували завагітніти в період проведення клінічного дослідження.

2. Анамnestичні дані про будь-яке інше захворювання, яке могло вражати досліджуваний суглоб (колінний).

3. Анамnestичні дані про серйозну травму або хірургічне втручання на досліджуваному колінному суглобі протягом попереднього року.

4. Хірургічне втручання, що планувалося в період проведення дослідження.

5. Тяжка або повна інвалідизація (наприклад, хворий прикутий до ліжка або інвалідного візка, має мінімальну можливість або не має можливості самообслуговування).

6. Фіброміалгія, регіональні болі, викликані поперековою або цервікальною компресією з радикулопатією, або інші помірні або виражені болі, що можуть ускладнити оцінку лікарем або самооцінку хворим болем, що пов'язаний з ОА.

7. Анамnestичні дані, установлений діагноз, ознаки або симптоми клінічно значущого психічного захворювання.

8. Внутрішньосуглобове введення глюкокортикоїдів у досліджуваний колінний суглоб протягом 12 тижнів або у будь-який інший суглоб протягом 30 днів, що передують візиту включення.

9. Внутрішньосуглобове введення гіалуронової кислоти в досліджуваний колінний суглоб протягом 30 днів, що передують візиту включення.

10. Будь-який інший стан, який, на думку лікаря-дослідника, створить для хворого підвищений ризик для здоров'я або з будь-яких інших причин робить хворого невідповідним кандидатом для участі в цьому дослідженні.

Усі включені хворі приймали неденатурований колаген II типу UC-II™ (Меркана) по 1 капсулі (40 мг) 1 раз на добу протягом 6 місяців. Усі хворі завершили дослідження та виконали всі відповідні процедури дослідження. Продовження прийому НПЗП у звичних для пацієнта дозах дозволялося протягом усього дослідження.

Методи дослідження:

1. Оцінку клінічної ефективності досліджуваного препарату проводили за такими показниками:

— відповідь на лікування за WOMAC [27];

— відповідь на лікування за шкалою Лекена [28];

— зміна частоти застосування НПЗП під впливом прийому неденатурованого колагену II типу UC-II™ (Меркана).

2. Вплив на метаболізм хряща оцінювали з використанням таких лабораторних та інструментальних методів обстеження:

— динаміка С-телопептиду колагену II типу (нг/мл), який визначається в сечі (uCTX-II). С-телопептид колагену II типу (CTX-II) є продуктом руйнації колагену II типу, що зустрічається переважно в суглобовому хрящі. Попередні дослідження продемонстрували, що рівень CTX-II у сечі значно підвищений у пацієнтів з ОА колінного суглоба порівняно з таким у здорових людей [29]. Рівні uCTX-II визначали імуноферментним методом (ELISA) з використанням тест-систем фірми Elabscience Biotechnology Inc. (США);

— динаміка показників товщини хряща колінного суглоба (см) та синовіту (за його наявності). Оцінку показників товщини хряща колінного суглоба (см) виконували на приладі GE LOGIQ S7 Expert R3 (Республіка Корея) з використанням лінійного датчика L50, частота 5–12 МГц. Хворих обстежували на початку дослідження та через 4, 12 і 24 тижні лікування. Для обох колінних суглобів застосовували стандартні позиціонування датчика, товщину хряща в пателофеморальному відділі визначали в трьох компартментах (медіальний, середній, латеральний) й відображали для розрахунку як середнє значення цих показників для кожного суглоба окремо.

3. Переносимість препарату оцінювали на підставі суб'єктивних відчуттів, що повідомляли лікарю хворі, і об'єктивних даних, отриманих дослідником у процесі лікування за такими критеріями:

— хороша переносимість: або не відзначаються, або спостерігаються поодинокі легкі несприятливі реакції,

які не впливають на працездатність і звичайний характер життєдіяльності хворого;

— задовільна: спостерігаються незначні несприятливі реакції, легко переносяться хворим, не заподіюють йому серйозних проблем і не вимагають відміни препарату;

— незадовільна: мають місце несприятливі реакції, які справляють значний негативний вплив на стан хворого, що вимагають відміни препарату та/або застосування додаткових медичних заходів.

Основні етапи та процедури дослідження та час їх проведення наведені в табл. 1.

Статистична обробка даних була виконана з використанням пакетів статистичних програм Microsoft Office Excel 2010 та Statistica 6.0. Відмінності вважали вірогідними при $p < 0,05$.

Результати

Демографічну, анамнестичну й клініко-лабораторну характеристику хворих, у яких аналізували ефективність лікування, наведено в табл. 2. Як видно з табл. 2, серед загальної когорти обстежених хворих було вдвічі більше жінок, тривалість захворювання становила в середньому 10,2 року, дві третини хворих приймали НПЗП. Крім колінних суглобів, залучались дрібні суглоби кистей, суглоби стопи, кульшові суглоби, переважала поліартритична форма. Третина хворих мали вузликову форму ОА. Вираженість клінічної симптоматики ОА була суттєвою, про що, зокрема, свідчать середні величини оцінки захворювання за ВАШ лікарем та болю за ВАШ хворим — більше ніж 50 мм. Серед супутньої патології переважала артеріальна гіпертензія, яку відзначали більше ніж у половині хворих.

Отримані результати свідчать про вірогідне покращення всіх клінічних показників вже на 4-му тижні лікування (табл. 3), що вказує на клінічно значущу ефективність неденатурованого колагену II типу UC-II™ (Меркана) вже на початку лікування. Так, індекси Лекена й WOMAC знизились на 5,3 та 9,1 % відповідно. Зниження цих показників продовжувалося протягом усього періоду лікування й на момент завершення дослідження поліпшення за індексом Лекена становило 25 %, а за індексом WOMAC — 33,1 % від вихідного значення.

Позитивні клінічні зміни супроводжувались вірогідним збільшенням сумарного значення товщини суглобового хряща за даними УЗД (табл. 4). Певне потовщення суглобового хряща відмічали вже з 12-го тижня лікування зі збереженням позитивної динаміки протягом трьох наступних місяців лікування. За 6 місяців потовщення хряща становило 5,6 % для правого та 17,6 % — для лівого колінного суглобів. Принципову можливість репарації, збільшення товщини суглобового хряща при лікуванні SYSADOA відзначали і в інших дослідженнях [30–32].

Динаміка uCTX-II на тлі застосування неденатурованого колагену II типу виявилась неоднозначною (табл. 5). Хоча через 4 тижні лікування відзначалось суттєве підвищення концентрації uCTX-II, на 12-му тижні лікування спостерігалось вірогідне зниження цього показника на 5,6 %, що може свідчити про позитивний вплив 3-місячного прийому препарату на метаболічні процеси в хрящовій тканині.

Шість хворих із 20, які приймали НПЗП на початку лікування, припинили їх прийом (2 хворі через місяць лікування і 4 — після 3 місяців лікування), що також підтверджує ефективність цього препарату щодо зниження інтенсивності больового синдрому.

За весь період дослідження в жодного хворого не було відзначено побічних ефектів, які, на думку лікаря, були б пов'язані з прийомом досліджуваного препарату. Відповідно до заявлених критеріїв оцінки переносимість препарату була хорошою.

Обговорення

Клінічна ефективність патентованого неденатурованого колагену II типу (undenatured collagen type 2, UC-II™) підтверджена низкою досліджень.

Зокрема, у порівняльному рандомізованому подвійному сліпому дослідженні в 52 пацієнтів з остеоартритом колінного суглоба середнього й тяжкого ступеня вивчали ефективність 3-місячного курсового прийому комбінації ХС 1200 мг + ГГ 1500 мг та неденатурованого колагену II типу (undenatured collagen type 2, UC-II™). Через 3 міс. у групі хворих, які приймали UC-II™, спостерігали значне зниження загального бала індексу WOMAC, що становило 33 % та перевершило результа-

Таблиця 1. Етапи та процедури дослідження

	Скринінг	0 тижн.	4 тиж. ± 3 дні	12 тиж. ± 3 дні	24 тиж. ± 3 дні
WOMAC	+	+	+	+	+
Індекс Лекена (опитувальник)		+	+	+	+
УЗД суглобів		+	+	+	+
Аналіз uCTX II		+	+	+	
Прийом НПЗП	+	+	+	+	+
Несприятливі явища	+	+	+	+	+

Примітки: УЗД — ультразвукове дослідження; НПЗП — нестероїдні протизапальні препарати; WOMAC — індекс вираженості ОА університетів Західного Онтаріо та Мак-Мастер; uCTX II — С-телопептид колагену II типу, що визначається в сечі.

ти в групі хворих, які отримували комбінацію ГГ + ХС, у 2,3 раза. Крім того, рівень больового синдрому за ВАШ через 3 міс. у групі УС-II™ знизився на 40 % та перевершив результати групи комбінації ГГ + ХС (зниження за ВАШ на 15 % через 3 міс.) у 2,5 раза. Оцінка результатів за даними альгофункціонального індексу Лекена також показала більшу ефективність в групі УС-II™ — зниження на 20 % порівняно з початковим рівнем, тоді як у групі комбінації ГГ + ХС вірогідного покращення не спостерігалось протягом усього періоду лікування. Уже після першого місяця в групі хворих,

які приймали УС-II™, необхідність у додатковому знеболюванні була відсутня у 69,2 % пацієнтів, тоді як у групі хворих, які отримували комбінацію ГГ + ХС, цей показник був значно гіршим — 11,5 % хворих [24].

Також Lugo та співавт. [20] вивчали ефективність та переносимість УС-II™ у здорових осіб без артриту в анамнезі чи болю в суглобах у спокої, але з дискомфортом у суглобах при інтенсивному фізичному навантаженні. Через 4 міс. в осіб, які отримували УС-II™, покращилося розгинання колінного суглоба порівняно з плацебо (81 та 74°). У осіб, які отримували УС-II™, спостерігали

Таблиця 2. Характеристика хворих на ОА за основними демографічними та клініко-лабораторними показниками

Характеристика		Показник (кількість хворих (%) чи $M \pm \sigma$)
Стать	Чол.	9 (30)
	Жін.	21 (70)
Вік, роки		64,1 $\pm$ 7,3
Зріст, см		163,4 $\pm$ 5,5
Маса тіла, кг		86,1 $\pm$ 14,1
Тривалість остеоартриту, роки		10,2 $\pm$ 6,3
Кількість залучених суглобів	Поліартрит	19 (63,3)
	Олігоартрит	8 (26,7)
	Моноартрит	3 (10)
Локалізація	Кульшові суглоби	13 (43,3)
	Колінні суглоби	30 (100)
	Суглоби кисті	14 (46,7)
	Суглоби стопи	12 (40)
Рентгенологічна стадія зліва	I	0 (0)
	II	20 (66,6)
	III	10 (33,3)
	IV	0 (0)
Рентгенологічна стадія справа	I	0 (0)
	II	20 (66,6)
	III	10 (33,3)
	IV	0 (0)
Форма ОА	Вузликів	10 (33,3)
	Безвузликів	20 (66,7)
Жовчнокам'яна хвороба		2 (6,7)
Сечокам'яна хвороба		7 (23,3)
Цукровий діабет II типу		3 (10)
Артеріальна гіпертензія		17 (56,7)
Варикозна хвороба нижніх кінцівок		8 (26,7)
Прийом НПЗП за останній рік		27 (90)
Прийом НПЗП за останній місяць		20 (66,7)
Ендопротезування кульшового суглоба		2 (6,7)
Оцінка захворювання за ВАШ лікарем, мм		51,1 $\pm$ 14,2
Оцінка болю за ВАШ хворим, мм		57,7 $\pm$ 16,5

Примітки: ВАШ — візуальна аналогова шкала; НПЗП — нестероїдні протизапальні препарати.

збільшення в 2 рази тривалості безбольового періоду при фізичному навантаженні (степміл-тест) порівняно з початковим рівнем через 120 днів (2,8 та 1,4 хв).

Наступне дослідження цієї ж групи авторів [12] було присвячене питанням ефективності та переносимості УС-II™ у 191 хворого з ОА колінних суглобів порівняно з плацебо та комбінацією ХС 1200 мг + ГГ 1500 мг, які використовували протягом 6 міс. Через 6 міс. у групі хворих, які приймали УС-II™, спостерігали значне зниження загального бала індексу WOMAC порівняно з хворими, які отримували плацебо (на 33 %) та комбінацію ГГ + ХС (на 21,4 %). Також в осіб, які приймали УС-II™, відзначалось вірогідне поліпшення за всіма підшкалами WOMAC: за підшкалою болю — на 41,2 % порівняно з групою плацебо та на 25 % — порівняно з групою ГГ + ХС; за підшкалою скутості: на 33,7 % краще за результати в групі плацебо та на 22,7 % — за результати в групі ГГ + ХС; за підшкалою фізичної функції: на 30,1 % — за результати в групі плацебо та на 19,7 % краще за результати в групі ГГ + ХС. Крім того, УС-II™ значно зменшував потребу в знеболювальних засобах: 17,5% хворих в групі УС-II™ потребували додаткового знеболення за весь період спостереження, тоді як у групі плацебо — 48,3 %, а в групі ГГ + ХС — 32,3 %. Протягом усього періоду спостереження вірогідної різниці в ефективності між плацебо і ГГ + ХС не спостерігалось. Таким чином, було доведено вірогідно вищу ефективність УС-II™ порівняно з комбінацією ГГ та ХС.

У 2017 році Bagi та співавт. [25] вивчали здатність УС-II™ запобігати руйнуванню суглобового хряща на мишачих моделях посттравматичного ОА (часткова медіальна менісскетомія). Отримані результати довели, що застосування УС-II™ відразу після травми може поліпшити механічну функцію пошкодженого колінного суглоба й уповільнити дегенерацію суглобового хряща, що свідчило про можливий структурно-модифікуючий ефект УС-II™ та потребувало подальшого вивчення у хворих на ОА. Зокрема, у групі УС-II™ на гістологічних зрізах хряща великогомілкової кістки із забарвленням сафраніном було відмічене зменшення втрати хряща та утворення детриту порівняно з групою без лікування. Крім того, на 3D-зображенні епіфіза великогомілкової кістки в групі без лікування було чітко видно сформований остеофіт досить великих розмірів, тоді як у групі УС-II™ розміри остеофіту були значно меншими.

Результати, отримані в нашому дослідженні, продемонстрували вірогідне поліпшення всіх клінічних показників вже на 4-му тижні лікування — індекси Лекена і WOMAC знизились на 5,3 та 9,1 % відповідно, і їх зниження продовжувалось. Наприкінці дослідження поліпшення за індексом Лекена становило 25 %, а за індексом WOMAC — 33,1 % від вихідного значення.

Таким чином, отримані нами дані свідчать про клінічну ефективність неденатурованого колагену II типу УС-II™ (Меркана) вже на початку лікування.

Таблиця 3. Динаміка клінічних показників у процесі лікування неденатурованим колагеном II типу УС-II™ (Меркана) в загальній когорті хворих з ОА ($M \pm \sigma$)

Показник	До лікування	4 тижні	12 тижнів	24 тижні
Індекс Лекена	13,3 $\pm$ 3,98	12,60 $\pm$ 3,91*	11,20 $\pm$ 3,96*#	9,97 $\pm$ 4,14*#§
Індекс WOMAC	39,6 $\pm$ 13,50	36,00 $\pm$ 14,01*	30,00 $\pm$ 13,01**	26,50 $\pm$ 11,55*#§

Примітки: вірогідність змін: * — порівняно з вихідними значеннями, $p < 0,01$; # — порівняно з 4-м тижнем, $p < 0,01$; § — порівняно з 12-м тижнем, $p < 0,01$; WOMAC — індекс вираженості ОА університетів Західного Онтаріо та Мак-Мастер.

Таблиця 4. Динаміка товщини суглобового хряща за даними УЗД у процесі лікування неденатурованим колагеном II типу УС-II™ (Меркана) хворих з ОА ($M \pm \sigma$)

Показник	До лікування	4 тижні	12 тижнів	24 тижні
Товщина хряща правого колінного суглоба за даними УЗД, см	0,18 $\pm$ 0,03	0,17 $\pm$ 0,02	0,18 $\pm$ 0,03	0,19 $\pm$ 0,02*#§
Товщина хряща лівого колінного суглоба за даними УЗД, см	0,17 $\pm$ 0,03	0,17 $\pm$ 0,02	0,18 $\pm$ 0,03**	0,20 $\pm$ 0,03*#§

Примітки: вірогідність змін: * — порівняно з вихідними значеннями, $p < 0,01$; # — порівняно з 4-м тижнем, $p < 0,01$; § — порівняно з 12-м тижнем, $p < 0,01$; УЗД — ультразвукове дослідження.

Таблиця 5. Динаміка концентрації iCTX-II у процесі лікування неденатурованим колагеном II типу у хворих з ОА ($M \pm \sigma$)

Показник	До лікування	4-й тиждень	12-й тиждень
Концентрація iCTX-II, нг/мл	0,18 $\pm$ 0,13	0,28 $\pm$ 0,19*	0,17 $\pm$ 0,13*#

Примітки: вірогідність змін: * — порівняно з вихідними значеннями, $p < 0,01$; # — порівняно з 4-м тижнем, $p < 0,01$, iCTX-II — C-телопептид колагену II типу, що визначається в сечі.

Висновки

1. Неденатурований колаген II типу UC-II™ (Меркана) ефективний щодо поліпшення клінічних проявів і метаболічних розладів хряща, має хороший профіль безпеки й може застосовуватись у лікуванні хворих на ОА з ураженням колінних суглобів.

2. Динаміка клінічних та інструментальних показників під впливом лікування, а саме вірогідна різниця в ефективності між 12-м та 24-м тижнем терапії, свідчить на користь тривалого застосування неденатурованого колагену II типу — строком не менше ніж 6 місяців.

3. Особливості впливу неденатурованого колагену II типу на метаболізм хрящової тканини у хворих з ОА потребують подальшого вивчення.

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

Список літератури

- Vos T., Abajobir A.A., Abbafati C. et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017. № 390. P. 1211–1159.
- Salmon J.H., Rat A.C., Sellam J. et al. Economic impact of lower-limb osteoarthritis worldwide: a systematic review of cost-of-illness studies. *Osteoarthr. Cartil.* 2016. № 24. P. 1500–1508.
- Bannuru R.R., Osani M.C., Vaysbrot E.E. et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthr. Cartil.* 2019. № 27. P. 1578–1589.
- Bruyère O., Honvo G., Veronese N. et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin. Arthritis. Rheum.* 2019. № 49. P. 337–350.
- Yusuf E. Pharmacologic and non-pharmacologic treatment of osteoarthritis. *Curr. Treat. Options Rheumatol.* 2016. № 2. P. 111–125.
- Olsen A.M.S., Fosbøl E.L., Lindhardsen J. et al. Long-term cardiovascular risk of nonsteroidal anti-inflammatory drug use according to time passed after first-time myocardial infarction: a nationwide cohort study. *Circulation*. 2012. № 126. P. 1955–1963.
- Kwoh C.K., Roemer F.W., Hannon M.J. et al. Effect of oral glucosamine on joint structure in individuals with chronic knee pain: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheumatol.* 2014. № 66. P. 930–939.
- Zegels B., Crozes P., Uebelhart D. et al. Equivalence of a single dose (1200 mg) compared to a three-time a day dose (400 mg) of chondroitin 4&6 sulfate in patients with knee osteoarthritis. Results of a randomized double blind placebo controlled study. *Osteoarthr. Cartil.* 2013. № 21. P. 22–27.
- Tashiro T., Seino S., Sato T. et al. Oral Administration of Polymer Hyaluronic Acid Alleviates Symptoms of knee osteoarthritis: a double-blind, placebo-controlled study over a 12-month period. *Sci. World J.* 2012. № 2012. P. 1–8.
- Hussain S., Singh A., Akhtar M., Najmi A.K. Vitamin D supplementation for the management of knee osteoarthritis: a systematic review of randomized controlled trials. *Rheumatol. Int.* 2017. № 37. P. 1489–1498.
- Benito-Ruiz P., Camacho-Zambrano M.M., Carrillo-Arcenales J.N. et al. A randomized controlled trial on the efficacy and safety of a food ingredient, collagen hydrolysate, for improving joint comfort. *Int. J. Food Sci. Nutr.* 2009. № 60. P. 99–113.
- Lugo J.P., Saiyed Z.M., Lane N.E. Efficacy and tolerability of an undenatured type II collagen supplement in modulating knee osteoarthritis symptoms: a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutrition Journal*. 2016. № 15. P. 14.
- Roman-Blas J.A. et al. Combined Treatment With Chondroitin Sulfate and Glucosamine Sulfate Shows No Superiority Over Placebo for Reduction of Joint Pain and Functional Impairment in Patients With Knee Osteoarthritis. *Arthritis & Rheumatology*. 2017. № 69(1). P. 77–85.
- Sibilla S., Godfrey M., Brewer S. et al. An overview of the beneficial effects of hydrolysed collagen as a nutraceutical on skin properties: scientific background and clinical studies. *Open Nutraceuticals J.* 2015. № 8. P. 29–42.
- Broere F., Wieten L., Klein Koerkamp E.I. et al. Oral or nasal antigen induces regulatory T cells that suppress arthritis and proliferation of arthritogenic T cells in joint draining lymph nodes. *J. Immunol.* 2008. № 181. P. 899–906.
- Castrogiovanni P., Trovato F.M., Loreto C. et al. Nutraceutical supplements in the management and prevention of osteoarthritis. *Int. J. Mol. Sci.* 2016. № 17. P. 2042.
- Müller R.D., John T., Kohl B. et al. IL-10 overexpression differentially affects cartilage matrix gene expression in response to TNF- α in human articular chondrocytes *in vitro*. *Cytokine*. 2008. № 44. P. 377–385.
- Van Meegeren M.E.R., Roosendaal G., Jansen N.W.D. et al. IL-4 alone and in combination with IL-10 protects against blood-induced cartilage damage. *Osteoarthr. Cartil.* 2012. № 20. P. 764–772.
- Li T.F., O’Keefe R.J., Chen D. TGF- β signaling in chondrocytes. *Front. Biosci.* 2005. № 10. P. 681–8.
- Lugo J.P., Saiyed Z.M., Lau F.C. et al. Undenatured type II collagen (UC-II®) for joint support: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in healthy volunteers. *J. Int. Soc. Sports Nutr.* 2013. № 10(1). P. 48.
- García-Coronado J.M., Martínez-Olvera L., Elizondo-Omaña R.E. et al. Effect of collagen supplementation on osteoarthritis symptoms: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Int. Orthop.* 2019. № 43. P. 531–538.
- Liu X., Machado G.C., Eyles J.P., Ravi V., Hunter D.J. Dietary supplements for treating osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Br. J. Sports Med.* 2018. № 52. P. 167–175.
- Van Vijven J.P.J., Luijsterburg P.A.J., Verhagen A.P. et al. Symptomatic and chondroprotective treatment with

collagen derivatives in osteoarthritis: a systematic review. *Osteoarthr. Cartil.* 2012. № 20. P. 809-821.

24. David C., Crowley et al. Safety and efficacy of undenatured type II collagen in the treatment of osteoarthritis of the knee: a clinical trial, *International Journal of Medical Sciences.* 2009. № 6(6). P. 312-321.

25. Bagi C.M. et al. Oral administration of undenatured native chicken type II collagen (UC-II) diminished deterioration of articular cartilage in a rat model of osteoarthritis (OA). *Osteoarthritis and Cartilage.* 2017. № 25(12). P. 2080-2090.

26. Peat G., Thomas E., Duncan R. et al. Clinical classification criteria for knee osteoarthritis: performance in the general population and primary care. *Ann. Rheum. Dis.* 2006. № 65(10). P. 1363-1367. doi: 10.1136/ard.2006.051482.

27. Bellamy N., Buchanan W.W., Goldsmith C.H., Campbell J., Stitt L.W. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J. Rheumatol.* 1988. № 15. P. 1833-1840.

28. Lequesne M., Mery C., Samson M., Gerard P. Indices of severity for osteoarthritis of the hip and knee. Vali-

dation. Value in comparison with other assessment tests. *Scand. J. Rheumatol.* 1987. № 65. P. 85-89.

29. Arunrukthavon P., Heebthamai D. et al. Can urinary CTX-II be a biomarker for knee osteoarthritis? *Arthroplasty.* 2020. Vol. 2. № 6.

30. Pelletier J.-P. et al. Strontium ranelate reduces the progression of experimental dog osteoarthritis by inhibiting the expression of key proteases in cartilage and of IL-1 β in the synovium. *Ann. Rheum. Dis.* 2013. № 72(2). P. 250-257.

31. Railhac J.-J., Zaim M., Saurel A.-S. et al. Effect of 12 months treatment with chondroitin sulfate on cartilage volume in knee osteoarthritis patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study using MRI. *Clin. Rheumatol.* 2012 Sep. № 31(9). P. 1347-57. doi: 10.1007/s10067-012-2022-4.

32. Martel-Pelletier J., Roubille C., Abram F., Hochberg M.C. et al. First-line analysis of the effects of treatment on progression of structural changes in knee osteoarthritis over 24 months: data from the osteoarthritis initiative progression cohort. *Ann. Rheum. Dis.* 2015. № 74(3). P. 547-556.

Отримано/Received 16.09.2021

Рецензовано/Revised 27.09.2021

Прийнято до друку/Accepted 30.09.2021 ■

Information about authors

O.B. Iaremenko, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Internal Medicine 3, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: o.b.iaremenko@gmail.com; phone: +38 (044) 540-96-91.

D.L. Fedkov, PhD, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

K.M. Iaremenko, Oleksandrivska clinical hospital, Kyiv, Ukraine

M.O. Komkina, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

K.V. Mazanko, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

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.

O.B. Iaremenko¹, D.L. Fedkov¹, K.M. Iaremenko², M.O. Komkina¹, K.V. Mazanko¹

¹*Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine*

²*MNPE "Oleksandrivska Clinical Hospital in Kyiv", Kyiv, Ukraine*

Effectiveness, tolerability and cartilage metabolism of undenatured collagen type II UC-II™ (Mercana) in patients with knee osteoarthritis

Abstract. Background. Osteoarthritis (OA) is the most common joint disease characterized by significant structural joints damage, functional disorders, and pain. In recent years, there have been a lot of publications regarding the clinical efficacy of patented undenatured collagen type II (UC-II™) presented in Ukraine as the Mercana brand. This study aimed to re-estimate the effectiveness and tolerability of undenatured collagen type II UC-II (Mercana) monotherapy and evaluate its impact on cartilage metabolism in patients with knee OA. **Materials and methods.** Thirty patients with knee OA (II to III X-ray stage by Kellgren-Lawrence) were enrolled. All participants received undenatured collagen type II UC-II™ (Mercana), one capsule (40 mg) once a day within 6 months. The patients were allowed to continue non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in habitual dosage within the whole period of the study. The treatment response assessed by WOMAC and Leken's index, NSAIDs discontinuation, dynamics of collagen type IIC-telopeptide determined in urine (uCTX-II), dynamics of knee cartilage thickness (cm) and synovitis (if present) measured with ultrasound, and the drug to

lerability were assessed. **Results.** The significant improvement of all clinical parameters was determined already on the fourth week of the treatment — Leken's index and WOMAC decreased by 5.3 and 9.1 %, respectively. At the end of the study, the improvement of the Leken's parameters was 25 %, and WOMAC — 33.1 % compared with baseline. The ultrasound data demonstrated a 5.6% increase in cartilage thickness within 6 months for the right knee and a 17.6% increase for the left knee. The concentration of uCTX-II (product of collagen type II degradation) significantly decreased (by 5.6 %) by week 12. Six patients out of 20 who took NSAIDs at the beginning of the study discontinued their administration. Within the period of the study, no patient noted the adverse events associated with UC-II™. **Conclusions.** Undenatured collagen type II UC-II™ (Mercana) is clinically effective, has a positive metabolic effect on cartilage, a good safety profile, and can be used to treat patients with knee OA.

Keywords: osteoarthritis; SYSADOA; undenatures collagen type II, UC-II; Mercana; WOMAC; Leken's index; ultrasound of cartilage; uCTX-II

МЕРКАНА

№1 за рекомендаціями лікарів при артрозах¹

Чому лікарі обирають Меркану?

Сприяє усуненню запалення та зменшенню скутості суглобів²

Сприяє покращенню рухливості та гнучкості суглобів²



Склад: 1 капсула містить: активний інгредієнт: запатентований хрящовий колаген неденатурований II типу UC-II™ - 40,0 мг (mg). Рекомендації щодо застосування: МЕРКАНА рекомендована у якості дієтичної добавки до раціону харчування як додаткове джерело неденатурованого колагену II типу UC-II™ з метою усунення запалення суглобів, нормалізації функціонального стану суглобів, зокрема при фізичному навантаженні. Сприяє усуненню запалення та зменшенню скутості суглобів, покращенню їх рухливості та гнучкості. Спосіб застосування та рекомендована добова доза: вживати дорослим по 1 капсулі 1 раз на добу натщесерце перед сном, запиваючи склянкою питної води. Перед застосуванням рекомендована консультація лікаря. Рекомендований термін споживання 2-6 місяців. При необхідності курс можна повторити. Застереження щодо застосування: не перевищувати рекомендовану добову дозу. МЕРКАНА не слід використовувати як заміну повноцінного раціону харчування. Протипоказання: індивідуальна чутливість до будь-якого з компонентів, вагітність та період лактації. Форма випуску: капсули. Кількість капсул у 1 упаковці: вказано на упаковці. Номер партії (серії) виробництва: вказано на упаковці. Дата виробництва та строк придатності: дату виробництва вказано на упаковці. Строк придатності: 24 місяці від дати виробництва. Умови зберігання: зберігати в оригінальній упаковці за температури від 4 °C до 25 °C у сухому, захищеному від світла і недоступному для дітей місці. Постачальник активних інгредієнтів: Lonza Consumer Health Inc., USA, що є частиною компанії Lonza (Базель, Швейцарія). Найменування та місцезнаходження і номер телефону виробника: Laboratorios Virens S.L., Іспанія, Індустрія 48-В, Північно-східний промисловий регіон, 08740 Сент-Андре де ла Барса, Барселона / Laboratorios Virens S.L., Spain, Industria 48-B Poligono Industrial Nord-Est 08740 Sant Andreu de la Barca, Barcelona, тел. +34-936828972. Найменування та місцезнаходження і номер телефону пакувальника: ТОВ «ПРОФАРМА ПЛАНТ», просп. Перемоги, буд. 91, м. Київ, Україна, 03115, тел.: +38 (044) 422-50-70; фактична адреса потужностей (об'єкта) виробництва: вул. Київська, 221-Б, м. Бровари, Київська обл., Україна, 07400. Найменування та місцезнаходження і номер телефону підприємства, яке здійснює функції щодо прийняття претензій від споживачів: ТОВ «УНІВЕРСАЛЬНЕ АГЕНТСТВО «ПРО-ФАРМА», вул. Перемоги, буд. 9, офіс 20, м. Київ, Україна, 03170, тел.: +38 (044) 422-50-70, ТУ у 10.8-34414427-0112015. *UC-II™ та логотип є торговими знаками компанії Lonza або її афільованих компаній. 1. Згідно з даними наданими Protona Research (№1265 від 17.03.2021), щодо долі призначено бренду Меркана серед призначено лікарів 16 спеціалістів за підсумками 2020 року при діагнозі за класифікацією МКБ-10 M15-M19 Артрози, сумарно у 25 містах України серед продуктів всіх категорій, що досліджувалися в проєкті «dx-test інформаційно-аналітичної бази системи дослідження ринку "PharmPlotter"». 2. Науково-експертна оцінка дієтичної добавки «Меркана» / «Мерсала», виробництва «Laboratorios Virens S.L.», Іспанія, № 8 від 16.02.2021. Даний матеріал призначений виключно для фахівців охорони здоров'я. Для розповсюдження/демонстрації під час спеціалізованих медичних заходів та для друку у спеціалізованих медичних журналах (виданнях). Даний матеріал створено за інформаційної/фінансової підтримки ТОВ «А «ПРО-ФАРМА». ТОВ «А «ПРО-ФАРМА» не рекомендує застосування дієтичної добавки Меркана інакше, ніж це зазначено в тексті етикетування/маркування. Перед застосуванням дієтичної добавки «Меркана», будь ласка, ознайомтесь з повним текстом етикетування/маркування. ©2021 ТОВ «А «ПРО-ФАРМА». Всі права захищені. Ви можете звернутися до нас за адресою: 03170, м. Київ, вул. Перемоги, 9, офіс 20, тел. (044) 422 50 70. www.pro-pharma.com.ua. Якщо у вас виникли питання з інформації про продукти компанії ТОВ «А «ПРО-ФАРМА», ви можете звернутися до нас за адресою: 03170, м. Київ, вул. Перемоги, 9, офіс 20, тел. (044) 422 50 70. www.pro-pharma.com.ua. Матеріал затверджено: 03.09.2021. Матеріал придатний до: 02.09.2023.

УДК 616.718.42-001.5-089

Гавриленко Е.О.

КУ «Приморська ЦРЛ», м. Приморськ, Запорізька область, Україна

Реостеосинтез при псевдоартрозі шийки стегнової кістки

Резюме. Псевдоартроз шийки стегнової кістки — це тяжке ураження ділянки тазостегнового суглоба, результатом якого в більшості випадків є стійка інвалідизація хворих. Розвиток псевдоартрозу в зазначеному сегменті пояснюється в першу чергу особливостями трофіки проксимального відділу стегнової кістки й поганою якістю кістки. Нормальне функціонування кісткової тканини особливо важливе для швидкого відновлення кістки й остеointegraції. Однак, за даними літератури, перелом супроводжується системною втратою кісткової маси на 2–15 % порівняно зі значеннями безпосередньо після перелому або з показниками порівнянних за віком осіб без переломів. Експериментальні дослідження обґрунтовують правомірність використання різних регуляторів метаболізму в кістці для підвищення ефективності загоєння перелому: кальцію, фосфору і протеїнів (колагену, факторів росту, остеокальцину). Наведено опис клінічного випадку відновлення пацієнта після формування псевдоартрозу. У даному випадку була виконана операція реостеосинтезу динамічним фіксатором з кістковою автопластикою шийки правої стегнової кістки. Додатково для покращення кісткової репарації застосовувалися остеотропний комплекс Остеопро® і плазмоліфтинг. Протягом чотирьох місяців після реостеосинтезу була досягнута консолідація перелому, відновлена опорна й рухова функція правої нижньої кінцівки.

Ключові слова: псевдоартроз; реостеосинтез; динамічний фіксатор; перелом шийки стегнової кістки; Остеопро®

На результати лікування переломів шийки стегнової кістки впливають багато об'єктивних і суб'єктивних факторів, вибір оптимальної тактики, дотримання обраної методики лікування [1]. Загоєння переломів кісток — динамічний, складний і строго регламентований процес, що включає взаємодію багатьох клітин і молекулярних медіаторів, у тому числі факторів росту й цитокінів. Одним з незадовільних результатів у такому випадку є формування псевдоартрозу. Псевдоартроз шийки стегнової кістки — це тяжке ураження ділянки тазостегнового суглоба, результатом якого в більшості випадків є стійка інвалідизація хворих, значне зниження якості життя, порушення їх опороспроможності й здатності до самообслуговування. Розвиток псевдоартрозу в зазначеному сегменті пояснюється в першу чергу особливостями трофіки проксимального відділу стегнової кістки й поганою якістю кістки, особливостями проведеного лікування первинної травми, а також недотриманням рекомендацій пацієнтом у відновлювальному періоді [2].

Нормальне функціонування кісткової тканини особливо важливе для швидкого відновлення кістки й остеointegraції [3]. У літературі є дані, що будь-який

перелом супроводжується системною втратою кісткової маси на 2–15 % порівняно зі значеннями безпосередньо після перелому або з даними порівнянних за віком осіб без переломів [4, 5]. Цим феноменом також можна пояснити те, що клінічно спостерігається підвищений ризик вторинних переломів у місці формування кісткової мозолі [6, 7]. Експериментальні дані свідчать про те, що дефіцит кальцію і вітаміну D може погіршити посттравматичну втрату кісткової маси [8]. І дефіцит кальцію, і дефіцит вітаміну D сприяють втраті кісткової тканини через підвищену резорбцію кістки з метою підтримки необхідної концентрації кальцію в плазмі крові. Кальцій — основний мінерал кісток, який не тільки забезпечує механічну міцність скелета, але й служить резервуаром для підтримки рівня кальцію в плазмі крові у фізіологічному діапазоні. Кальцій і вітамін D відіграють ключову роль у мінералізації кісткової мозолі, формування якої — невід'ємна частина процесу консолідації кістки [9, 10]. Експериментальні дослідження аргументують правомірність використання різних регуляторів метаболізму для підвищення ефективності загоєння перелому. Існує безліч фармакологічних препаратів, що забезпечують інгібування

процесу резорбції кістки (кальцитонін, бісфосфонати), активують мінералізацію (солі кальцію), формування кістки (флюориди) або мають полімодальну дію на резорбцію і кісткоутворення (вітамін D, осейн-гідроксипатитний комплекс або мікрокристалічний гідро-



Рисунок 1. На рентгенограмі, зроблений через 5 місяців (24.12.2020) після операції металоостеосинтезу шийки правої стегнової кістки каналними гвинтами (26.07.2020), видно сформований псевдоартроз і міграцію металоконструкцій шийки правої стегнової кістки

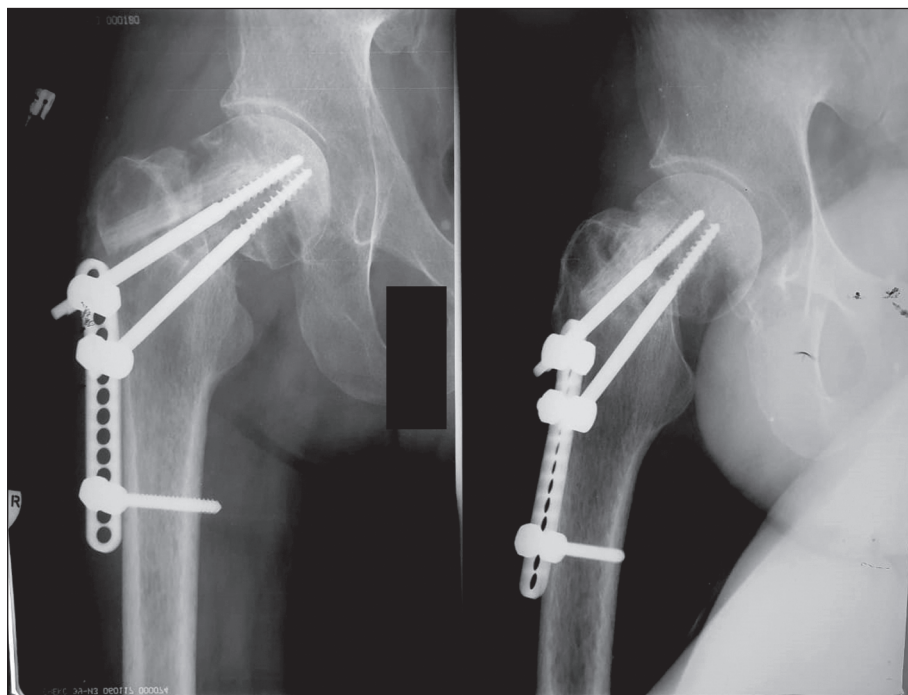


Рисунок 2. Рентгенограма (28.12.2020): стан після операції реостеосинтезу шийки правої стегнової кістки динамічним фіксатором з кістковою автопластикою

ксиапатитний комплекс). Більшість з них ефективно використовуються у відновному періоді після переломів кісток [11].

Усі ці аргументи забезпечують клінічно обґрунтовану терапевтичну базу щодо додаткового застосування кальцію, фосфору і протеїнів (колагену, факторів росту, остеокальцину) з метою регулювання кальцієво-фосфорного обміну для покращення зрощення кісток при переломах.

Наводимо опис успішного лікування псевдоартрозу в пацієнта після проведеного металоостеосинтезу з приводу перелому шийки стегнової кістки.

Пацієнт І., 34 роки, отримав побутову травму 15 липня 2020 року, у результаті чого виник перелом шийки правої стегнової кістки. 26 липня 2020 року була проведена операція: металоостеосинтез шийки правої стегнової кістки каналними гвинтами. Були надані рекомендації щодо подальшого відновлення. При контрольному обстеженні 24 грудня 2020 року в пацієнта було виявлено псевдоартроз, фрагментацію і міграцію металоконструкцій шийки правої стегнової кістки (рис. 1). Для корекції псевдоартрозу був виконаний реостеосинтез динамічним фіксатором з кістковою автопластикою шийки правої стегнової кістки (рис. 2). Автотрансплантат був виділений з ділянки горбистості великогомілкової кістки. У післяопераційному періоді використовувався плазмоліфтинг, а також призначався препарат Остеопро® по 2 таблетки 2 рази на день для покращення кісткової репарації (стимуляція утворення м'якої кісткової мозолі та її подальшої мінералізації).

Протягом чотирьох місяців була досягнута консолидація (рис. 4), відновлена опорна й рухова функція правої нижньої кінцівки (вкорочення правої нижньої кінцівки за рахунок стегнового сегмента до 3 см компенсується ортопедичним взуттям). Під час лікування був використаний фіксуючий пристрій, розроблений професором А.М. Побел і вдосконалений професором Є.А. Побел, що забезпечує динамізацію за рахунок компресії між уламками шийки стегнової кістки.

Отже, шляхом застосування динамічного фіксатора, автопластики й фармакологічної остеостимуляції препаратом Остеопро® вдалося досягти повної консолидації перелому шийки правої стегнової кістки, відновити опорну й рухову функцію правої нижньої кінцівки.

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



Рисунок 3. Пацієнт І., друга доба після операції

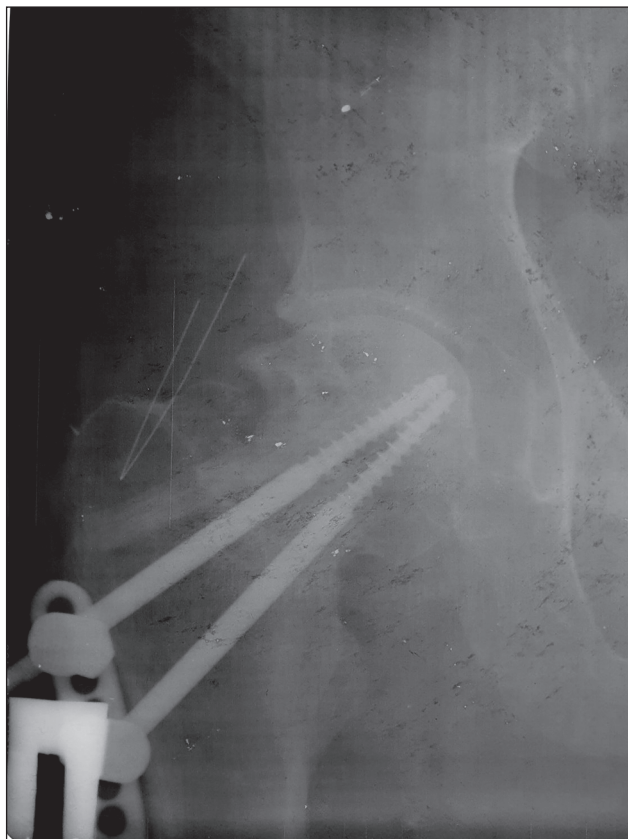


Рисунок 4. Рентгенограма (28.04.2021): 4 місяці після операції реостеосинтезу шийки правої стегнової кістки динамічним фіксатором з кістковою аутопластиком. Наявні ознаки консолідації

Список літератури

1. Kavalerskiy G.M., Murylyov V.Yu., Rubin G.G., Rukin Ya.A., Elizarov P.M., Muzychenko A.V. Hip arthroplasty in patients with femoral neck pseudoarthrosis. Herald of Traumatology and Orthopedics. N.I. Priorov. 2016. 1. 21-6.
2. Егизарян К.А., Сиротин И.В., Бут-Гусаим А.Б., Горбачев М.А. Псевдоартроз шейки бедра: особенности возникновения и тактики лечения. Российский медицинский журнал. 2018. 24(4). 195-198. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2018-24-4-195-198>
3. Hitt K. Femoral neck nonunion: osteotomy or arthroplasty. Tech. Orthop. 2002. 17 434-442. doi: 10.1097/00013611-200212000-00007.
4. Fox K.M., Magaziner J., Hawkes W.G., Yu-Yahiro J., Hebel J.R., Zimmerman S.I. et al. Loss of bone density and lean body mass after hip fracture. Osteoporos. Int. 2000. 11(1). 31-5. DOI: 10.1007/s001980050003.
5. Karlsson M.K., Josefsson P.O., Nordkvist A., Akesson K., Seeman E., Obrant K.J. Bone loss following tibial osteotomy: a model for evaluating posttraumatic osteopenia. Osteoporos. Int. 2000. 11. 261-4.
6. Ahmed L.A., Center J.R., Bjørnerem A., Bluic D., Joakimsen R.M., Jørgensen L. et al. Progressively increasing fracture risk with advancing age after initial incident

fragility fracture: the Tromsø study. J. Bone Miner. Res. 2013. 28(10). 2214-21. DOI: 10.1002/jbmr.1952.

7. Lyles K.W., Schenck A.P., Colón-Emeric C.S. Hip and other osteoporotic fractures increase the risk of subsequent fractures in nursing home residents. Osteoporos. Int. 2008. 19(8). 1225-33. DOI: 10.1007/s00198-008-0569-3.

8. Лунева С.Н., Матвеева Е.Л., Гасанова А.Г., Бойчук С.П., Сазонова Н.В. Роль кальция и витамина D₃ в восстановлении целостности костей после переломов. Доктор.Ру. 2019. № 2(157). С. 55-60. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-157-2-55-60.

9. Einhorn T.A., Gerstenfeld L.C. Fracture healing: mechanisms and interventions. Nat. Rev. Rheumatol. 2015. 11(1). 45-54. DOI: 10.1038/nrrheum.2014.164.

10. Nikolaou V.S., Efsthopoulos N., Kontakis G., Kanakaris N.K., Giannoudis P.V. The influence of osteoporosis in femoral fracture healing time. Injury. 2009. 40(6). 663-8. DOI: 10.1016/j.injury.2008.10.035.

11. Castelo-Branco C. Management of osteoporosis. An overview. Drugs Aging. 1998. Vol. 12. P. 25-32.

Отримано/Received 16.09.2021

Рецензовано/Revised 03.10.2021

Прийнято до друку/Accepted 10.10.2021 ■

E.O. Havrylenko*Prymorsk Central Clinical Hospital, Prymorsk, Zaporizhzhia region, Ukraine***Reosteosynthesis in pseudarthrosis of the femoral neck**

Abstract. Pseudarthrosis of the femoral neck is a severe lesion of the hip joint, the result of which in most cases is a permanent disability of patients. The development of pseudarthrosis in this segment is primarily due to the trophic features of the proximal femur and poor bone quality. Normal functioning of the bone tissue is important for rapid bone regeneration and osseointegration. However, literature data show that the fracture is accompanied by systemic bone loss of 2–15 % compared to the values immediately after the fracture or to the indicators in age-comparable individuals without fractures. Experimental studies substantiate the appropriateness of the use of various regulators of bone metabolism to increase the efficiency of fracture healing:

calcium, phosphorus and proteins (collagen, growth factors, osteocalcin). A clinical case of recovery of a patient after the formation of pseudarthrosis is described. In this case, the operation of reosteosynthesis was performed using a dynamic fixator with bone autoplasty of the right femoral neck. Additionally, the osteotropic complex Osteopro® and platelet-rich plasma therapy were used to improve bone repair. Within four months after reosteosynthesis, fracture consolidation was achieved, and the supporting and motor function of the right lower extremity was restored.

Keywords: pseudarthrosis; reosteosynthesis; dynamic fixator; femoral neck fracture; Osteopro®

Kadri Yildiz

Kafkas University Medical School, Orthopaedia and Traumatology Department, Kars, Turkey

Von Willebrand's disease mimicking postoperative bleeding after tibial nailing for tibial shaft fracture

Abstract. Von Willebrand's disease (VWD), or von Willebrand's syndrome, is a bleeding syndrome characterized by low plasma levels of von Willebrand factor (VWF). VWD is the most common inherited human bleeding disorder. Partial quantitative deficiency of serum VWF is responsible for the majority of VWD cases. The effect of VWF deficiency on orthopedic operations is not well documented in the current literature. VWD may cause persistent bleeding during the operative and postoperative periods. In the majority of cases, VWD occurs as a single episode, but frequent relapses with chronicity can be seen in a small number of cases. We reported a case of a 22-year-old man with VWD operated with intramedullary nailing due to tibial shaft fracture. The patient had no previous history of surgery, and was unaware of his VWD. The purpose of this study is to report a rare complication of an orthopedic surgical procedure with postsurgical bleeding mimicking tibialis anterior arterial perforation. Orthopedic surgeons must be alert to the possibility of VWD due to postsurgical difficulties and persistent bleeding.

Keywords: Von Willebrand's disease; von Willebrand's syndrome; von Willebrand factor; clinical case

Introduction

Von Willebrand's disease (VWD), or von Willebrand's Syndrome, is a bleeding syndrome characterized by low plasma levels of von Willebrand factor (VWF). VWD is the commonest inherited human bleeding disorder. Partial quantitative deficiency of serum VWF is responsible for the majority of VWD cases [1]. The effect of VWF deficiency on orthopedic operations is not well documented in the current literature [2]. VWD has been described following vascular surgery, coronary artery bypass grafting, renal and liver transplants, and abdominal surgeries.

VWD may cause persistent bleeding during the operative and postoperative periods [3]. In the majority of cases, VWD occurs as a single episode, but frequent relapses with chronicity can be seen in a small number of cases [4]. Patients should therefore receive long-term follow-up [5].

We reported a case of a 22-year-old man with VWD operated with intramedullary nailing due to tibial shaft fracture. The patient had no previous history of surgery, and was unaware of his VWD. The purpose of this study is to report a rare complication of an orthopedic surgical procedure with postsurgical bleeding mimicking tibialis anterior arterial perforation. Orthopedic surgeons must be alert to the possibility of VWD due to postsurgical difficulties and persistent bleeding.

Report of the Case

A 22-year-old male patient with unilateral/isolated tibial shaft fracture was admitted to our emergency department following a traffic accident. His medical records indicated no systemic disease. His preoperative complete blood count was normal (hemoglobin, white blood cell count, platelet count, coagulation parameters, and biochemical indexes were all normal). After one night, the patient was prepared for tibial nailing of tibial shaft fracture classified as AO/OTA 42A2 (fig. 1). The patient had no history of hemophilia. During surgery, abnormal bleeding was observed while the proximal screws were being inserted. Once the bleeding had been brought under control, the patient was sent to postoperative care and the orthopedic ward. Antibiotics (second generation cephalosporins) were given for infection prophylaxis (one dose pre-operatively and for 24 h intravenously). The patient felt well at the first postoperative clinical assessment. However, a number of purpuric rashes in the form of ecchymosis were observed in the perioperative region. On the postoperative second day, hemoglobin levels decreased by approximately one unit in 24 h. The patient exhibited subfebrile fever (37.6 °C), but there were no clinical symptoms. On the postoperative third day, palor was observed on the skin and mucosal surfaces, together with petechiae on the fractured limb, with mild swelling. There was no bleeding in the surgical area, with only ec-

chymoses being seen following the venous vascular traces. The patient's general health was stable at evaluation in the post-operative period. No infection, septicemia, pneumonia, or urinary tract infection were observed. The patient was assessed by cardiovascular surgery (CVS) specialists and computed tomography angiography (CTA) was performed. Unclear perforation imaging was seen at CTA (fig. 2), but this was not confirmed by the CVS specialist. Complete blood count revealed progression to severe blood loss (hemoglobin from 13.37 to 8.40 g/dl, hematocrit (Ht) from 41 to 26 %, and platelet count from 121.000/mm³ to 50.000/mm³). Coagulation and bleeding time tests were normal (table 1, 2). During investigation of the family history, the patient's mother described a history of bleeding diagnosed before the age of 22 at the birth of her son. She added that she had forgotten to provide this information before the operation.

In the light of the family history, a detailed hematological laboratory study was conducted. All laboratory values were evaluated due to the patient's own and family history and clinical findings, and von Willebrand type 2 disease was eventually diagnosed.

After diagnosis, fresh frozen plasma (FFP) was administered, and the patient was transferred to the hematology department. Hematological and biochemical profiles were reported as optimized at follow-up (Htc: 30.5 %, PLT: 201.500/μl).

During that period, clinical status improved very rapidly, with no complications such as compartment syndrome. The patient was able to walk with crutches, but was walking independently by the end of the second month. Fusion mass was seen in the second month. The patient has been followed-up for the last x months.

Discussion

VWF is a large hemostatic protein produced by endothelial cells and megakaryocytes. It is a complex multimeric protein with two functions, forming a bridge between plate-

lets and the damaged vascular area, and binding to and stabilizing factor VIII. VWF is important for platelet adhesion to the exposed collagen in the damaged vascular endothelial areas, and also contributes to the fibrin clotting by serving as a shuttle for coagulation protein factor VIII (FVIII), preventing its degradation by plasma proteases. The three functional aspects of VWF can be described as platelet binding, collagen binding, and FVIII binding. The D1 and D2 domains make up the VWF propeptide and result in the production of mature VWF. The D' and D3 domain bind factor VIII (FVIII), the A1 domain binds platelets (PLT) and collagen (COL), and the A3 domain also binds collagen [6].

VWD is a genetic and multifactorial disease exhibiting autosomal dominant inheritance. Pregnancy, estrogen, progesterone, glucocorticoids, adrenalin-releasing states (such as stress and fear), intense physical exercise, hyperthyroidism, inflammatory disease, vasculitis, diabetes mellitus, and liver-kidney diseases all increase VWF levels, while hypothyroidism and valproic acid reduce them. VWF levels are also 25 % lower in the population with the O Rh blood group.

The prevalence of VWD is approximately 1 %, and it constitutes 10 % of bleeding symptoms. VWF is synthesized in megakaryocytes and stored in alpha granules. Adhesion and aggregation are performed by VWF. Bleeding may occur in case of functional insufficiency or low VWF levels. Clinical symptoms of VWD include such clinical changes as a greater disposition to bleeding, nasal-gingival bleeding, postpartum bleeding, post-incision bleeding, gastrointestinal bleeding, prolonged bleeding time, hemorrhage after surgery, menorrhagia, and easy bruising. Nasal bleeding is also common. Laboratory findings include prolongation of bleeding time, low VWF levels, low VWF-ristocetin cofactor activity, decreased ristocetin-platelet aggregation, and PFA 100 positivity. VWF levels, RCoF levels, RCoF test results, collagen binding activity (CBA), and FVIII activity can also be measured. Multimeric analysis and genetic tests can also be conducted for the diagnosis of VWD.

There are three types of VWD. Type 1 involves a partial lack of VWF (75–80 % of all types; VWF levels greater than 30%), while type 2 occurs when VWF exhibits structural (quantitative) abnormality. Type 2 (VWF levels of 1–30 %) also consists of four subtypes — 2A (15–20 %), 2B (5 %), 2M (very rare), and 2N (autosomal recessive inheritance). Type 3 is defined as complete absence of VWF (less than 1 %, with autosomal recessive inheritance). If the patient's VWF is lower than 30 IU/dl, significant bleeding may occur. However, individuals with VWF levels of 30–50 IU/dl cannot be diagnosed unless bleeding occurs [7].

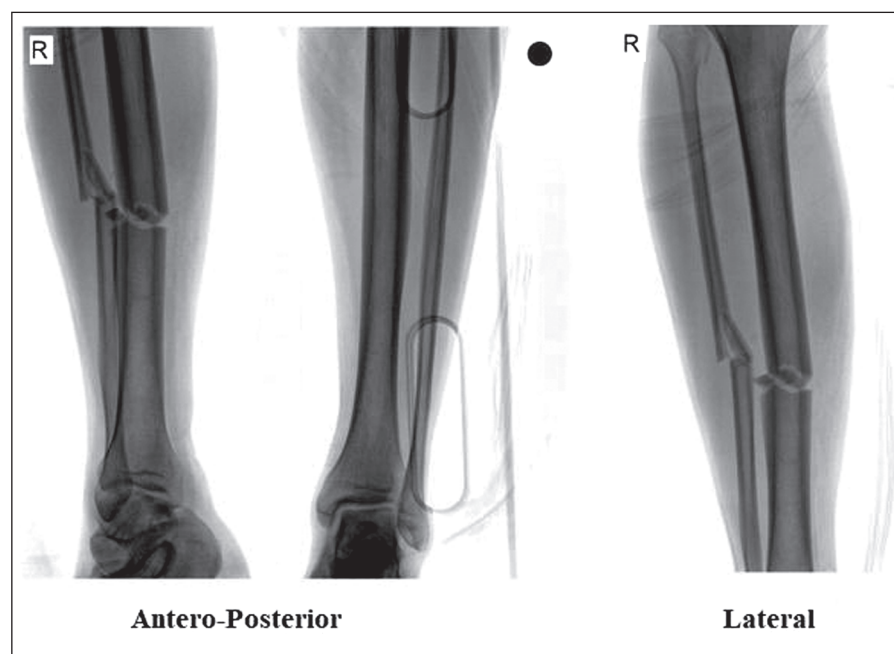


Figure 1. Demonstration of the fracture type and AO classification

VWD involves quantitative VWF defects, either partial (type 1 with VWF levels < 50 IU/dL) or almost total (type 3 with undetectable VWF levels), and also qualitative VWF defects (type 2 variants with discrepant antigenic and functional VWF levels) [8]. Diagnostic tests including activated partial thromboplastin time, bleeding time, factor VIII:C Ristocetin cofactor and VWF antigen, can be performed for diagnosis of VWD when this is suspected. Ristocetin-induced platelet adhesion, the multimeric structure and col-



Figure 2. Computed tomography angiography revealed unclear perforation imaging

lagen binding test, and genetic analysis are of assistance with diagnosis of VWD. However, suspicion represents the first pre-requisite for diagnosis [8]. In the guidelines, patients with marked reductions in plasma VWF levels (< 30 IU/dL) usually have significant bleeding phenotypes and should be classified as type 1 VWD. The second type, involving cases with intermediate reduced plasma VWF:Ag levels (in the range of 30–50 IU/dL), patients exhibit variable bleeding phenotypes and often do not have VWF gene sequence variations of the undefined type [1].

Definitive diagnosis is based on the following diagnostic parameters: 1) mucocutaneous bleeding, 2) low levels of VWF, and 3) history/family history. Treatment should consist of local hemostatics, anti-fibrinolytic, hormonal therapy, and replacement coagulation products. Local hemostasis is performed using local physical pressure, sponge gels, and surgical. Tranexamic acid (Transamin) is used as an anti-fibrinolytic at doses of 250–500 mg. Analogue estrogens and LHRH may also be used. Fresh frozen plasma (FFP), cryoprecipitates, FVIII/VWF concentrations, and platelet transfusions are employed in replacement therapy [9].

One previous study evaluated VWF levels in 1218 participants. The ristocetin co-factor activity of VWF was measured essentially using the method described by Macfarlane et al. [10]. The Newman Keuls test also demonstrates lower levels of VWF. The male/female ratio in this study group was 1.01. In terms of clinical symptoms, epistaxis accounted for 38 % of cases, bleeding after tooth extraction for 20 %, menorrhagia for 18 %, postpartum hemorrhage for 8 %, prolonged bleeding after superficial cuts for 4%, tonsillectomy/adenoidectomy for 4.5 %, post-surgical bleeding for 3.5 %, easy bruising for 2 %, and other causes for 1 %. The frequency of bleeders in the general population is unknown. Miller et al. classified as many as 23 % of normal subjects as symptomatic, a figure that might undermine the discriminant ability of this parameter [11]. The prevalence of VWF in the population is thus estimated at between 0.57 and 1.15 % heterozygotic and autosomal dominant. Type 1 exhibits a mutant gene carrier rate of approximately 2 %, with an estimated prevalence in the general population of 25/1.000.000. Considering the frequency of VWD suggested by this study, we think that a VWF assay (ristocetin cofactor activity) should be included among the first level screening tests for evaluating subjects with mild bleeding diathesis

Table 1. Detailed hematologic laboratory study

Parameter	Result	Unit	Reference range	Comment
Iron Binding Capacity	179	ug/ml	125–345	
Ferritin	145.9	ng/ml	23.9–336.2	
Factor 9	Given			N
Factor 7	Given			N
Factor 5	Given			N
Factor 10	Given			N
Factor 13	Given			N
VWD	Given			Low
Ristocetin Cofactor	Given			No comment
Factor 2	Given			N

Table 2. Coagulation Test Results

Test	Result	Unit	Reference Range
Von Willebrand Factor	24.00	%	50–150
Factor II	79.00	%	50–150
Factor V	52.00	%	50–150
Factor VII	52.00	%	50–150
Factor X	58.00	%	50–150
Factor XIII	129.00	%	50–150

even in the presence of normal routine screening tests. An epidemiological investigation among schoolchildren in the Veneto region of Northern Italy by Rodeghiero et al. [12], in which 1218 of the 1281 children participating were aged between 11 and 14. Blood samples were collected from all individuals for determination of blood groups and VWF levels (measured as ristocetin cofactor and expressed in IU/dL after calibration of the internal pool against an international standard). A questionnaire was then administered concerning hemorrhagic symptoms in family members over the last three generations. The authors suggested that the prevalence of VWD may be much higher than previously reported and that a different screening approach might be of use for patients with a mild bleeding diathesis ranging from 7 (0.57 %) to 14 (1.15 %) [13, 14].

In the largest series of fractures in individuals with hemophilia (PWH), Caviglia et al. established a higher incidence of lower limb (LL) fractures in the first period analyzed (1986–1990). The LL/upper limb ratio changed as UL fractures became more frequent. The authors emphasized that the advent of new and accessible treatments had reduced the development of orthopedic complications and resulted in the improved quality of life in PWH [15].

In another study, thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP), another blood disorder, was diagnosed with bleeding complications following orthopedic surgery [16]. Those authors recommended a treatment modality of urgent plasma exchange, plasmapheresis, initial treatment with plasma infusion and glucocorticoids, plasma infusion, γ -globulin or glucocorticoid administration, and antiplatelet drugs (dipyridamole and aspirin). Plasma exchange twice daily may be more effective if the desired outcome is not achieved. The authors specified that TTP (Moschcowitz's syndrome) is a rare, urgent, life-threatening disease. The mortality rate in patients who are not treated appropriately and promptly is said to be as high as 80–90 %. Direct treatment reduces this to no more than 20 %, although orthopedic operations in particular may cause a much greater bleeding. The authors concluded that orthopedic surgeons and physicians of all specialties should be alert to the possibility of postoperative TTP [16]. Desmopressin may be used as a synthetic agent for treatment in mild forms. However, in severe type 1, types 2B and 2N, and type 3, or in patients who do not respond to desmopressin, the appropriate treatment is a factor VIII concentrate rich in VWF. Management in another study was based on erythrocyte and FFP transfusions with the administration of factor VII and accurate evaluation [8].

Conclusions

We recommend that careful preoperative checks for post-surgical bleeding risks be performed on the basis of three criteria: 1) family history (diathesis/hemophilia), 2) platelet counts (performed twice for definitive confirmation) and 3) coagulation tests such as prothrombin time, activated partial thromboplastin time, thrombin time, and international normalized ratio.

References

1. Lavin M., O'Donnell J.S. How I treat low von Willebrand factor levels. *Blood*. 2019, Feb 21. 133(8). 795–804. doi: 10.1182/blood-2018-10-844936.
2. Mansour J., Graf K., Lafferty P. Bleeding disorders in orthopedic surgery. *Orthopedics*. 2012 Dec. 35(12). 1053–1062. doi: 10.3928/01477447-20121120-09.
3. Gopinath R., Sreekanth Y., Yadav M. Approach to bleeding patient. *Indian J. Anaesth*. 2014 Sep. 58(5). 596–602. doi: 10.4103/0019-5049.144664.
4. Diez-Zapirain M.A., Iruin Irulegui G., Rabanal A., Matorras R. Recurrent Hemoperitoneum after Oocyte Pick-Up in an IVF Patient with Von Willebrand Disease May be Prevented with a Combination of Factor VIII and Von Willebrand Factor. *Int. J. Reprod. Med. Gynecol*. 2019. 5(1). 1–3. doi: 10.37871/ijrmg.id38.
5. Heijdra J.M., Cnossen M.H., Leebeek F.W.G. Current and Emerging Options for the Management of Inherited von Willebrand Disease. *Drugs*. 2017 Sep. 77(14). 1531–1547. doi: 10.1007/s40265-017-0793-2.
6. Keesler D.A., Flood V.H. Current issues in diagnosis and treatment of von Willebrand disease. *Res. Pract. Thromb. Haemost*. 2017, Dec 12. 2(1). 34–41. doi: 10.1002/rth2.12064.
7. Higasa S., Tokugawa T., Sawada A. Diagnosis and management of von Willebrand disease. *Rinsho Ketsueki*. 2018. 59(10). 2222–2232. doi: 10.11406/rinketsu.59.2222.
8. Echahdi H., El Hasbaoui B., El Khorassani M., Agadr A., Khattab M. Von Willebrand's disease: case report and review of literature. *Pan. Afr. Med. J*. 2017, Jun 29. 27. 147. doi: 10.11604/pamj.2017.27.147.12248.
9. Turkiz G. Von Willebrand Disease. Gazi University. Turk. Hematology Society. 2007. Basic Hemostasis Thrombosis Course Book. 2007. 52–59.
10. Macfarlane D.E., Stibbe J., Kirby E.P., Zucker M.B., Grant R.A., McPherson J. Letter: A method for assaying von Willebrand factor (ristocetin cofactor). *Thromb. Diath. Haemorrh*. 1975, Sep 30. 34(1). 306–308.

11. Miller C.H., Graham J.B., Goldin L.R., Elston R.C. Genetics of classic von Willebrand's disease. I. Phenotypic variation within families. *Blood*. 1979 Jul. 54(1). 117-136.

12. Rodeghiero F., Castaman G., Dini E. Epidemiological investigation of the prevalence of von Willebrand's disease. *Blood*. 1987 Feb. 69(2). 454-459.

13. Bowie E.J., Fass D.N., Olson J.D., Owen C.A. Jr. The spectrum of von Willebrand's disease revisited. *Mayo Clin. Proc.* 1976 Jan. 51(1). 35-41.

14. Nilsson I.M. In memory of Erik Jorpes. von Willebrand's disease from 1926-1983. *Scand. J. Haematol. Suppl.* 1984. 40. 21-43.

15. Caviglia H., Landro M.E., Galatro G., Candela M., Neme D. Epidemiology of fractures in patients with haemophilia. *Injury*. 2015 Oct. 46(10). 1885-1890. doi: 10.1016/j.injury.2015.06.034.

16. Iosifidis M.I., Ntavlis M., Giannoulis I., Malioufas L., Ioannou A., Giantsis G. Acute thrombotic thrombocytopenic purpura following orthopedic surgery: a case report. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*. 2006 July. 126(5). 335-338. doi: 10.1007/s00402-005-0014-4.

Received 04.08.2021

Revised 19.08.2021

Accepted 31.08.2021 ■

Information about author

Kadri Yildiz, M.D. Assoc. Prof., Kafkas University Medical School Orthopaedia and Traumatology Department, Kars, 36000, Turkey; e-mail: drkadri1980@hotmail.com; contact phone: +90538 545 0559; <https://orcid.org/0000-0002-8164-7687>.

Conflict of interest and financial support. This study did not use any funding. There is no any conflict of interest.

Contribution details. The author does not declare any outside contributions to this study. The informed consent has been obtained from the patient (parent or legal guardian) to publish the information, including their photographs.

Kadri Yildiz

Kafkas University Medical School, Orthopaedia and Traumatology Department, Kars, Turkey

Хвороба фон Віллебранда, що імітує післяопераційну кровотечу після остеосинтезу з приводу перелому діяфіза великогомілкової кістки

Резюме. Хвороба фон Віллебранда (ХФВ), або синдром фон Віллебранда, — це синдром кровотечі, що характеризується низьким рівнем фактора фон Віллебранда (ФФВ) у плазмі крові. ХФВ є найпоширенішою спадковою коагулопатією в людини. Частковий кількісний дефіцит сироваткового ФФВ є причиною більшості випадків ХФВ. Вплив дефіциту ФФВ на ортопедичні операції недостатньо задокументований у сучасній літературі. ХФВ може викликати персистуючу кровотечу під час втручання та в післяопераційному періоді. Здебільшого ХФВ протікає як окремий епізод, але в невеликій кількості випадків можуть спостерігатися часті рецидиви з хронічним перебігом. Ми повідомля-

ємо про випадок ХФВ у 22-річного чоловіка, якому був виконаний остеосинтез із приводу перелому діяфіза великогомілкової кістки. Пацієнт не мав жодних операцій в анамнезі та не знав, що в нього ХФВ. Мета цього дослідження: повідомити про рідкісне ускладнення ортопедичної хірургічної процедури післяопераційною кровотечею, що імітує перфорацію передньої великогомілкової артерії. Хірурги-ортопеди повинні бути уважними щодо можливості виникнення ХФВ через постхірургічні труднощі та персистуючу кровотечу.

Ключові слова: хвороба фон Віллебранда; синдром фон Віллебранда; фактор фон Віллебранда; клінічний випадок

Шаповалов В.С.¹, Мусієнко А.С.²

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

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

Сенільний остеопороз: сучасний погляд на проблему

Резюме. У статті узагальнені сучасні знання щодо сенільного остеопорозу й наведений клінічний приклад пацієнта з даним захворюванням. Наведені дані літератури щодо особливостей ремоделювання кістки при сенільному остеопорозі, патоморфологічні особливості перебудови кісткової тканини, які призводять до виражених порушень компактною кістки, що підвищує ризик переломів. Наведені дані щодо одночасного впливу на перебудову кістки при сенільному остеопорозі вітаміну D і паратгормона, а також щодо інших кумулятивних ефектів розвитку сенільного остеопорозу. Старіння супроводжується системними змінами в організмі, дефіцитом кальцію та вітаміну D із підвищеною експресією прозапальних цитокінів та локальними порушеннями будови кістки. Важливою ланкою в розвитку сенільного остеопорозу є ожиріння кісткового мозку з підвищенням адипогенезу, що призводить до зменшення кількості остеобластів за рахунок токсичного впливу адипокінів, зниження диференціювання та проліферації остеобластів. Розглянуті імунітетно-залежні механізми запалення, індуковані віком, які опосередковано впливають на кістку. Описані особливості в діагностиці сенільного остеопорозу при використанні методів оцінки мінеральної щільності кісткової тканини. Незважаючи на успіхи, досягнуті у вивченні механізмів розвитку сенільного остеопорозу, необхідні подальші дослідження, спрямовані на вивчення локальних і системних факторів, які беруть участь у розвитку даного захворювання.

Ключові слова: сенільний остеопороз; ремоделювання кістки; оцінка мінеральної щільності кісткової тканини

Сенільний остеопороз, відомий як II тип системного остеопорозу, проявляється після 70–75 років [1–3]. Як і інші типи остеопорозу, він призводить до крихкості кісток із підвищеним ризиком перелому. Від сенільного остеопорозу частіше страждають жінки. Загалом співвідношення захворювання в чоловіків та жінок становить 1 до 2. Деякі автори сенільний остеопороз розглядають як основний геріатричний синдром [4].

Фактором ризику сенільного остеопорозу, як і інших типів остеопорозу, може бути низький пік кісткової маси, набутий до 30 років. В основному дана хвороба виникає внаслідок хронічних захворювань, тривалого застосування препаратів, які негативно впливають на кісткову тканину, куріння та інших факторів ризику. Проте основний чинник сенільного остеопорозу — особливості кісткового обміну внаслідок вікових системних змін в організмі, зокрема дисфункції статевих гормонів.

Вітамін D і паратиреоїдний гормон

У патогенезі сенільного остеопорозу велике значення має вітамін D, дефіцит якого може виникати внаслідок зниження його споживання чи утворення в шкірі в умовах недостатньої інсоляції [5]. Суттєву роль у патогенезі сенільного остеопорозу відводять дефіциту рецепторів 1,25(OH)D₃ у клітинах кісткової тканини, кишечника тощо, а також можливому поліморфізму гена рецептора вітаміну D. Дефіцит активних метаболітів вітаміну D у сироватці крові знижується з віком у зв'язку з інволютивними змінами в нирках і зменшенням активності ферменту 1α-гідроксилази. Даний фермент знаходиться під впливом багатьох регулюючих факторів, основним з яких є паратиреоїдний гормон (ПТГ), що впливає на ремоделювання кісткової тканини на різних рівнях. Зі свого боку, однією з найважливіших фізіологічних функцій вітаміну D є контроль секреції та синтезу даного гормону. Секреція ПТГ

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

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

Для кореспонденції: Мусієнко Анна Сергіївна, кандидат медичних наук, 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: musienko_anya@ukr.net

For correspondence: A.S. Musienko, PhD, research fellow at the Department of Clinical Physiology and Pathology of Musculoskeletal System, State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Vyshgorodska st., 67, Kyiv, 04114, Ukraine; e-mail: musienko_anya@ukr.net

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

збільшується внаслідок низького рівня кальцію в крові (вторинний сенільний гіперпаратиреоз) і знижується в умовах підвищеного рівня кальцитріолу, рецептори до якого розташовані в клітинах парашитоподібних залоз [1, 6]. Розвиток гіпогонадізму з віком сприяє також втраті кісткової тканини у 20–30 % осіб літнього віку, що призводить до розвитку вторинного гіперпаратиреозу. Із віком внаслідок мальабсорбції знижується рівень кальцію, посилюються темпи ремоделювання кістки. Вищевказані фактори пояснюють, чому при сенільному остеопорозі гіперпаратиреоз розглядається як один з основних механізмів його патогенезу [4].

Ремоделювання кістки у хворих на сенільний остеопороз

Основним патофізіологічним механізмом, як і в усіх випадках остеопорозу, є негативне ремоделювання кістки, тобто дисбаланс між резорбцією та кісткоутворенням. При сенільному остеопорозі воно перебігає в умовах підвищеної резорбції. Порушення механізмів проліферації та диференціювання кісткових клітин у розвитку сенільного остеопорозу є багатофакторними. Під час старіння спостерігаються зниження темпів кісткоутворення, збільшення вмісту жирової тканини в кістковому мозку, перехід мезенхімальних стромальних клітин від остеобластогенезу до переважно адипогенезу [6–8], що індукуює зміни клітин остеобластичного диферону — зменшуються їх проліферація та активність (рис. 1) [7, 9].

Крім того, вікові зміни стану кісткової тканини можливо розглядати як системні негативні зміни в організмі внаслідок пригнічення Runx2, що відповідає за диференціювання остеобластів, тоді як підвищення пероксисомного проліфераторактивованого рецептора γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ — PPAR- γ) призводить до підвищення темпів адипогенезу (рис. 1) [10].

Проведений геномний аналіз експресії генів під час диференціювання мезенхімальних стромальних клітин [11]. Виявлено, що ген Id4 є провідним кандидатом, що контролює диференціацію даних клітин у напрямку адипоцитів або остеобластів. Пригнічення експресії Id4 посилювало диференціювання в адипоцити, і, навпаки, високий рівень експресії Id4 у мезенхімальних стромальних клітинах сприяв диференціації остео-

бластів і послабленню темпів адипогенезу. Більше того, Id4-мутантні миші показали аномальне накопичення ліпідних крапель у кістковому мозку й порушення активності кісткоутворення. На підставі підвищення адипоцитів у кістковому мозку та його ожиріння пропонується розглядати сенільний остеопороз як тип ліпотоксичного захворювання, оскільки встановлено, що адипоцити сприяють ожирінню кісткового мозку та надають токсичну дію на остеобласти [7, 12]. В умовах сумісного культивування адипоцитів та остеобластів виявлено, що адипоцити гальмують активність остеобластів та їх виживання, можливо, за рахунок вивільнення адипокінів та жирних кислот [13]. Однак роль збільшення кількості адипоцитів у кістковому мозку все ще є незрозумілою, що спонукає дослідників проводити подальші дослідження. Використовуючи мишей лінії SAM-P6, яких розглядають як модель сенільного остеопорозу, було визначено в кістковому мозку низький рівень біосинтезу остеокальцину, що сприяє ослабленій здатності мезенхімальних стромальних клітин до диференціювання в напрямку остеогенезу [10]. Відомо, що нормальний або підвищений рівень остеокальцину може пригнічувати експресію гена маркера адипогенезу aP2 і сприяє експресії генів маркерів диференціювання остеобластів Wnt5b, RUNX2, остеокальцину, лужної фосфатази та колагену (Colla1), зменшуючи експресію маркера адипогенезу PPAR- γ 2. Тобто отримані авторами дані свідчать про те, що остеокальцин відіграє важливу роль у розвитку сенільного остеопорозу, регулюючи експресію генів остеобластичного адипогенезу, а підвищення його рівня може стати потенційною мішенню для терапевтичного втручання [10]. Один із можливих механізмів вікових змін, що призводить до остеопорозу, наведений на рис. 2.

Ризик остеопорозу підвищується при зниженні локальних регуляторів оточення остеобластів — IGF-1, IL-11, TGF- β , BMP, біосинтез яких зменшується з віком. Також визначено, що в розвитку сенільного остеопорозу центральну роль відіграє запалення, що спільно з імунологічними механізмами є детермінантою кісткової резорбції [14] (рис. 2). Відомо, що велика кількість цитокінів та факторів росту бере участь у регуляції функціональної активності та життєздатності остеобластів та остеокластів. Прозапальні цитокіни є критичними медіаторами запального процесу, що

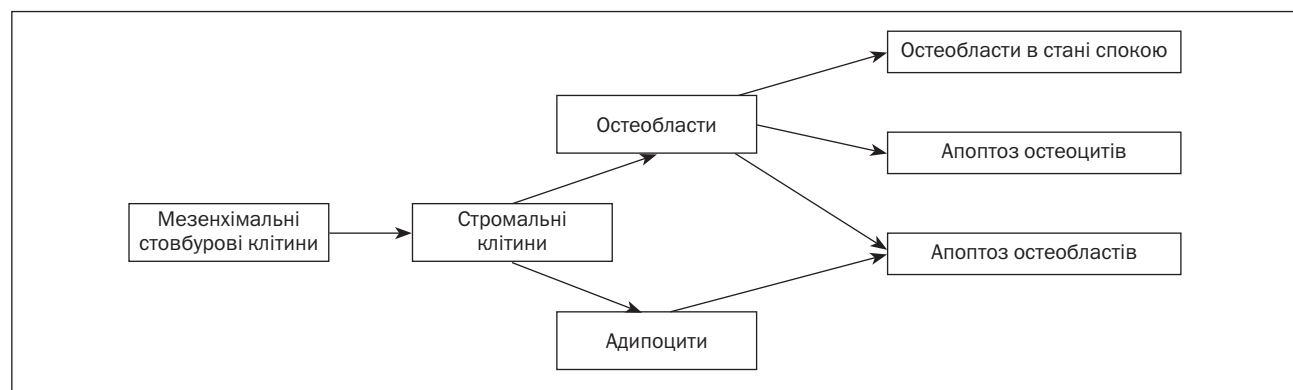


Рисунок 1. Клітинні зміни за умов сенільного остеопорозу (адаптовано за [4])

прямим або непрямим шляхом впливають на модуляцію остеокластів. Це інтерлейкіни 1 та 6 (IL-1, IL-6), фактор некрозу пухлини α (TNF- α), молекула RANKL сімейства TNF та інші [8, 12, 15]. Існують важливі імунорегуляторні механізми, які контролюють баланс між втратою кісткової тканини та кісткоутворенням. Насамперед опосередковано Т-клітини впливають на остеокласти, переважно через пригнічення остеопротегерину (OPG) та підвищення експресії цитокінів, які стимулюють RANKL-індуковану проліферацію та активацію остеокластів. RANKL впливає на рецептор остеокластів RANK, після активації якого сигнали в клітині передаються через рецепторасоційовані фактори некрозу пухлин (TRAFs), можливо, TRAF6. Це один із досліджених механізмів, що розглядають як основний в процесі остеокластогенезу й, відповідно, резорбції кістки з віком (рис. 3).

Крім того, хронічна активація Т-клітин призводить до порушення контррегуляторних механізмів, серед яких антивірусний цитокіновий інтерферон γ (IFN- γ), що пригнічує розвиток й активацію остеокластів через вплив на убівітинпротеасомний шлях, що викликає

деградацію білків в остеокластах [16]. Т-клітини також активують біосинтез макромолекул запалення, що впливає на розвиток остеопорозу та сприяє погіршенню формування кісткової тканини [3].

Інші фактори

Існують дані, що в патогенезі сенільного остеопорозу значну роль відіграє, можливо, дефіцит цинку. З огляду на наявні експериментальні і клінічні дані розглянутий наступний механізм впливу дефіциту цинку на підвищення рівня ендогенного гепарину, найімовірніше, внаслідок дегрануляції тучних клітин і вивільнення гепарину, що збільшує руйнуючу дію простагландину E_2 на кістку [17]. Імовірно, ендогенний гепарин і простагландин E_2 є кофакторами ПТГ, що в патогенезі сенільного остеопорозу підсилюють його дію.

Пропонують розглянути внесок у розвиток остеопорозу гена Клото (Kloto) як фактора, що сповільнює темпи старіння за впливом на фосфорилування тирозину, інсуліну та IGF-1 [12, 18]. Автори пропонують його як новий системний чинник, що регулює вікову втрату кісткової маси, а порушення його екс-

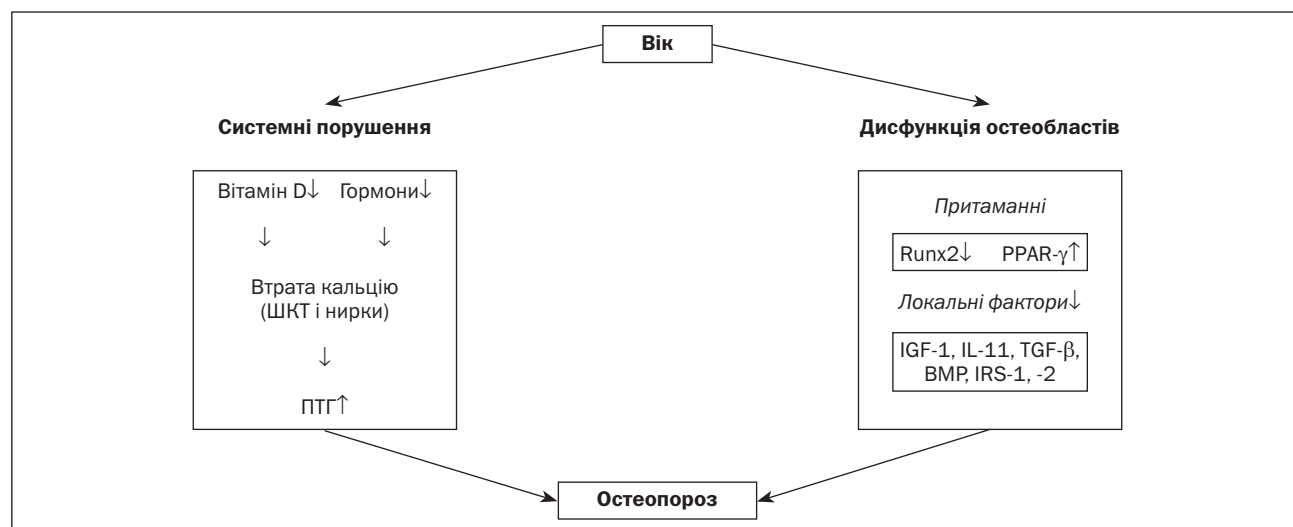


Рисунок 2. Можливі механізми втрати кісткової маси з віком (адаптовано за [12])

Примітки: IGF-1 — інсуліноподібний фактор росту; IL-11 — інтерлейкін-11; IRS-1, -2 — інсулінрецепторний субстрат; TGF- β — трансформуючий фактор росту β ; BMP — кістковий морфогенетичний білок; ПТГ — паратиреоїдний гормон; ШКТ — шлунково-кишковий тракт.

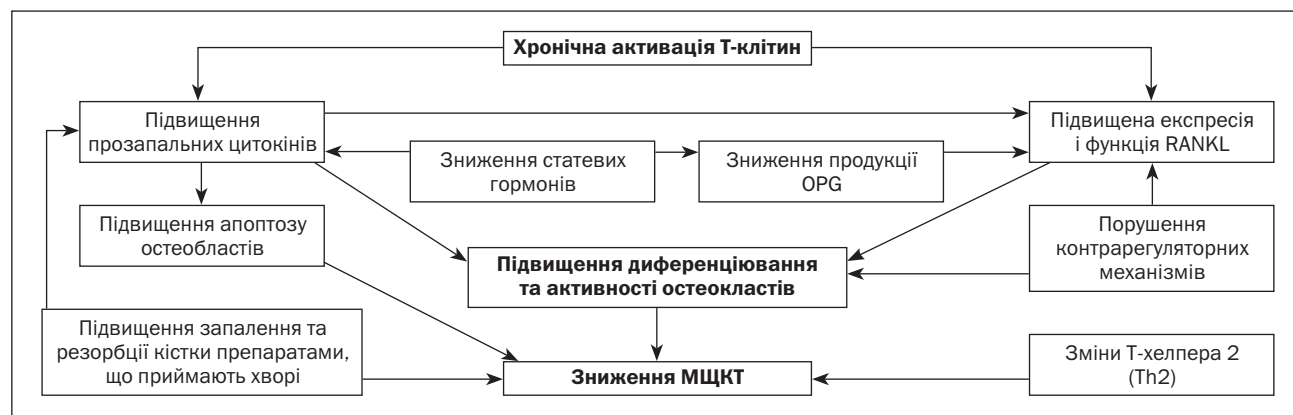


Рисунок 3. Патогенетичні механізми сенільного імунорегульованого остеопорозу (адаптовано за [14])

пресії з віком може призвести до сенільного остеопорозу. Вперше встановлено, що миші з мутацією гена *Kloto* мали остеопенію, порушення будови кортексу, зміни в якому були ідентичні кортексу хворих на сенільний остеопороз. У ремоделюванні переважали зниження формування кістки та підвищення резорбції, що відображало стан остеопенії з низьким рівнем обмінних процесів у кістковій тканині. На основі вивчення патофізіологічних змін можуть бути наведені й нові докази патофізіології сенільного остеопорозу, що може бути використано в розробці схем його лікування.

Таким чином, у механізмі розвитку сенільного остеопорозу може існувати декілька патогенетичних ланок, які впливають, найімовірніше, поєднано.

Морфологічні зміни в кістках

Якщо в разі постменопаузального остеопорозу насамперед страждає губчаста кістка, то в умовах сенільного остеопорозу виражені зміни простежуються в компактній кістці за рахунок збільшення її пористості. Проведене дослідження голівок стегнових кісток, які отримані від хворих (55–82 років) на сенільний остеопороз. Автори встановили, що в кортексі шийки стегнової кістки наявні остеони різної форми та розмірів, кісткові пластини, які оточують центральний канал, нерегулярно розташовані, щільність остеоцитів між кістковими пластинками низька [19]. Більшість остеоцитів мали пікнотичні гіперхромні ядра. Центральні канали остеонів були збільшені та деформовані. Таким чином, збільшена пористість кортексу виступає фактором ризику перелому стегнової кістки.

Втрату маси кортикальної кістки розглядають як наслідок двох одночасних, але протилежно направлених процесів: субперіостального нашарування та резорбції кісткової тканини, що переважає в ендостальній частині та значно підвищується з віком. Після четвертого десятиліття життя відбувається зменшення періостального кісткоутворення й збільшується кількість одиниць ремоделювання в ділянках ендосту, що призводить до лінійного збільшення пористості кортексу, його розрідження та супроводжується втратою маси кортикальної кістки [20]. Даний процес розглядають як незалежний від гормонів і тісно пов'язаний із потенційними віковими механізмами [21].

Із розвитком захворювання знижуються щільність та ширина кісткових трабекул у губчастій кістці. При низькій щільності остеобластів регенерація мікропереломів кісткових трабекул уповільнюється, що призводить до підвищеної схильності хворих до низькоенергетичного перелому тіл хребців. У губчастій кістці в міжтрабекулярних просторах розташовується жовтий кістковий мозок із поодинокими гемопоетичними клітинами.

Клінічні прояви сенільного остеопорозу

Найбільш поширеним симптомом сенільного остеопорозу є гострий або хронічний біль у нижній частині спини. Пацієнти повідомляють про слабкість, скутість,

кіфоз, зниження зросту та вазомоторні порушення [1]. Біль, як правило, виникає в разі стояння протягом тривалого періоду часу. Приступи болю в спині пов'язані з деформацією хребта, підвишеним тонусом м'язів, стисканням нервових корінців [1].

Ускладненнями сенільного остеопорозу можуть бути переломи тіл хребців, що призводить до зниження зросту, прогресуючого кіфозу, супроводжується болем і збільшенням дефіциту фізичного, психологічного та/або соціального функціонування. Сутулість та кіфоз призводять до дихальної недостатності, порушення ходи, зменшення зросту хворого на 10–15 см, тоді як у разі фізіологічного старіння зріст зменшується лише на 2–5 см.

Пацієнти із сенільним остеопорозом мають підвищений ризик переломів у ділянках скелета, де переважає кортикальна кістка, наприклад шийка стегнової кістки, кістки таза, проксимальний відділ плечової кістки та проксимальний відділ гомілки [3].

Дефіцит естрогенів й активних метаболітів вітаміну D сприяє зменшенню показників мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ), призводить до м'язової слабкості, порушення нервово-м'язової координації, що може пояснювати підвищення частоти падінь в осіб літнього й старечого віку, зниження захисних механізмів у разі травматичних ушкоджень.

Знання щодо сенільного остеопорозу були розширені при використанні нокаутних мишей *SIRT6*, особливістю яких є наявність вікового остеопорозу, що відносять до сенільного [22]. Базальна експресія гена *SIRT6* була виявлена в кістковому мозку мишей, що також підтверджено й на людині. Визначено, що *SIRT6* бере участь у процесах формування кісткової тканини — від стромальної клітини до остеокласта. Миші з відсутністю гена *SIRT6* демонструють зміни в будові трабекулярної мережі та кортикальної кістки, порушення кісткового метаболізму, які подібні до проявів вікового остеопорозу в людини. У нокаутних мишей формування кісткової тканини пригнічується, МЩКТ знижена. Додатково культивували первинні стромальні клітини кісткового мозку тварин *SIRT6*. У результаті визначені пригнічення остеобластогенезу, підвищення остеокластогенезу зі збільшенням числа дрібних остеокластів. Ці дані розширили уявлення щодо патогенезу сенільного остеопорозу.

Діагностика сенільного остеопорозу

На першому етапі необхідно зібрати анамнестичні дані з визначенням факторів ризику, бажано використовувати опитувальники.

Діагностика сенільного остеопорозу може бути проведена з використанням рентгенографії хребта в бічній проекції. На рентгенограмах хребта найчастіше виявляють зниження висоти тіл хребців із визначенням клиноподібної деформації. Компресійну деформацію визначають значно рідше. Характерною особливістю сенільного остеопорозу є збільшення висоти міжхребцевих дисків, що супроводжується порушенням їх фор-

ми та множинними розривами гіалінових замикальних пластинок.

Оцінка показників МЩКТ за допомогою двох-енергетичної рентгенівської абсорбціометрії — найпоширеніший метод обстеження осіб для діагностики остеопорозу. Проведення кісткової денситометрії дає можливість визначити МЩКТ у різних ділянках скелета для підтвердження діагнозу остеопорозу та контролю ефективності лікування після призначення антирезорбтивних препаратів.

При визначенні ділянок дослідження МЩКТ у хворих на сенільний остеопороз наявна точка зору, що дискутується: для встановлення діагнозу та контролю за лікуванням необхідно досліджувати шийку стегнової кістки або зміни МЩКТ у хребті [23]? Із віком сенільний остеопороз призводить до виражених змін у руховому хребтовому сегменті: формуються крайові остеопіти, наявні дегенеративні зміни в дуговідросткових суглобах, зменшуються тіла хребців у розмірах внаслідок втрати висоти та компресійних переломів, може бути наявний спондилолітез, визначають ділянки склерозу кістки, дегенеративні прояви змін міжхребцевих дисків призводять до зменшення їх розмірів [24].

У дослідженні, яке проведене за участю 630 жінок середнього віку ($73,3 \pm 6,9$ року), визначено, що дегенеративні захворювання хребта пов'язані зі збільшенням показників МЩКТ поперекового відділу хребта [24]. На підставі отриманих даних автори вважають, що визначення МЩКТ шийки стегнової кістки може бути більш доцільним, ніж оцінка МЩКТ поперекового відділу хребта, для підтвердження діагнозу сенільного остеопорозу в літніх жінок. Прихильниками даної думки є й інші дослідники [25, 26]. Однак в іншому дослідженні, учасниками якого були 395 осіб віком від 67 до 89 років, визначали МЩКТ за допомогою двохенергетичної рентгенівської абсорбціометрії та, крім того, виконували вимірювання передньої, середньої та задньої висоти, а також передньо-задніх розмірів хребців (L_1-L_5) та 6 міжхребцевих дисків (від $T_{12}-L_1$ до L_5-S_1) [27]. Визначено збільшення індексу двовипуклості диска, а зниження МЩКТ було пов'язане із загальним зменшенням обсягу як хребців, так і дисків. Наведені дані

свідчать, що у хворих літнього віку для встановлення діагнозу остеопорозу та контролю за схемами лікування потрібен індивідуальний підхід із визначенням зміни розмірів тіл хребців та урахуванням стану міжхребцевого диску.

Більше інформації про зміни МЩКТ, викликані дегенерацією міжхребцевих дисків та змінами тіл хребців із віком, при вимірюванні в ділянках тіл хребців може надати кількісна комп'ютерна томографія. Можливості в оцінці якості кісткової тканини розширює новий метод TBS, а за допомогою використання алгоритму FRAX можливо прогнозувати десятирічний ризик низькоенергетичного перелому. Обстеження хворих із використанням кісткових маркерів дає змогу оцінити темпи ремоделювання кістки, а саме стан резорбції та кісткоутворення.

Проведене дослідження, в якому визначено, що існує тісний взаємозв'язок між сенільним остеопорозом і гіпертонією, ішемічною хворобою серця й церебральним інсультом [28], тобто наявність остеопорозу може бути використана як предиктор раннього скринінгу захворюваності на дані хвороби в осіб літнього віку.

На підставі вивчення клінічних особливостей, гормональних змін і взаємозв'язку між сенільним остеопорозом та іншими захворюваннями В.В. Поворознюк [1] рекомендує використовувати критерії, що розроблені B.L. Riggs, L.J. Melton III [29] для диференціювання двох типів остеопорозу — постменопаузального та сенільного (табл. 1). Визначені певні відмінності за частотою захворювання за статтю, швидкістю втрати кісткової тканини, локалізацією і характером переломів хребців та ін.

Клінічний приклад сенільного остеопорозу

Пацієнтка А., 85 років. Скарги на біль у грудному та поперековому відділах хребта, що турбує протягом 5 років; спостерігається зменшення зросту.

Захворювання та стани з доведеним впливом на кісткову тканину, зокрема наявність ревматоїдного артрити, підвищену функцію щитоподібної та паращитоподібної залоз, порушення оваріоменструального

Таблиця 1. Характеристики двох типів первинного остеопорозу [29]

Показник	Тип I (постменопаузальний)	Тип II (сенільний)
Вік, роки	51–75	> 70
Частота за статтю, ч : ж	1 : 6	1 : 2
Тип кістки	Губчаста	Губчаста та компактна
Швидкість втрати кісткової тканини	Висока	Невисока
Типова локалізація і характер переломів	Хребці (компресійні переломи). Дистальний відділ променевої кістки	Хребці (множинні клиноподібні, іноді — компресійні переломи). Стегнова кістка
Концентрація паратиреоїдного гормону	Знижена	Підвищена
Абсорбція кальцію	Знижена	Знижена
Активність метаболітів вітаміну D	Знижується вторинно	Первинно знижена
Основні причини	Фактори, обумовлені менопаузою	Фактори, обумовлені старінням

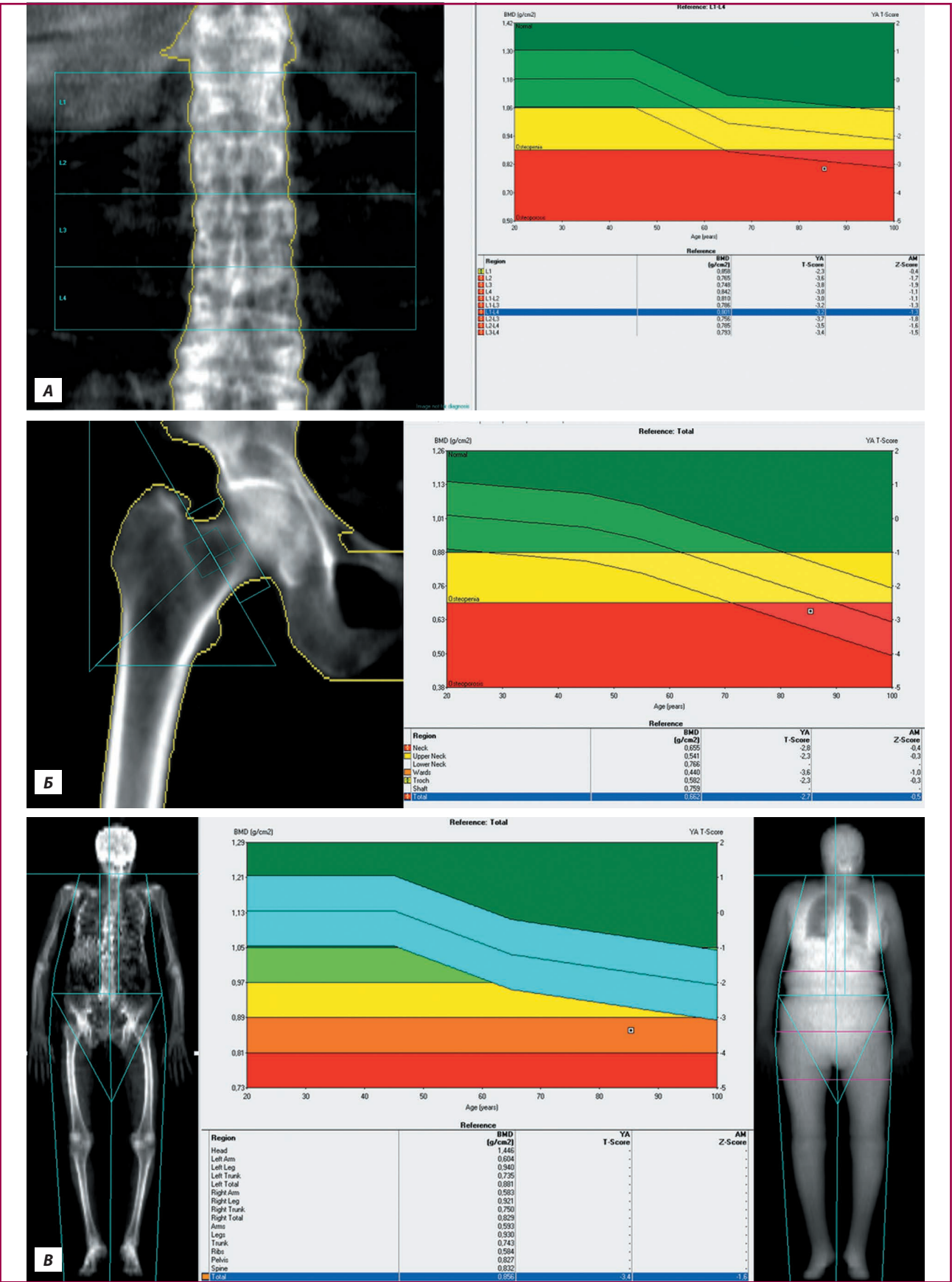


Рисунок 4. Показники мінеральної щільності кісткової тканини на рівні поперекового відділу хребта (А), проксимального відділу стегнової кістки (Б), всього скелета (В)

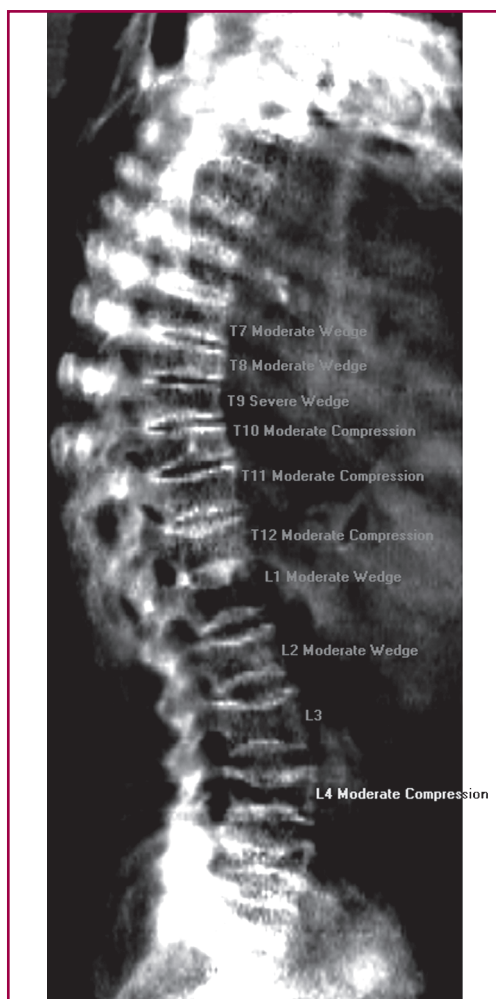


Рисунок 5. Рентгеноморфометричний аналіз розмірів тіл хребців у латеральній проекції

циклу та прийом глюкокортикостероїдів в анамнезі заперечує. Супутні захворювання — ішемічна хвороба серця, гіпертонічна хвороба II ст., остеоартрит колінних суглобів I–II ступеня (клінічно), стадія ремісії. Травми та переломи в анамнезі заперечує, за виключенням перелому ребра у віці 70 років при падінні з висоти власного зросту.

Жінка правильної тілобудови, зріст — 150 см, маса тіла — 67 кг, індекс маси тіла — 29,8 кг/м². Поставка кіфотична.

Результати інструментальних досліджень

Двофотонна рентгенівська абсорбціометрія (08.11.2017): МШКТ відповідає остеопорозу згідно з критеріями Всесвітньої організації охорони здоров'я (на рівні поперекового відділу хребта $T = -3,2$ SD, проксимального відділу стегнової кістки — $T = -2,8$ SD, усього скелета — $T = -3,4$ SD та кісток передпліччя — $T = -4,5$ SD) (рис. 4).

За результатами рентгеноморфометричного аналізу виявлено множинні клиноподібні та компресійні деформації тіл хребців (Th_7 – Th_{12} , L_1 , L_2 , L_4) (рис. 5).

За дослідженням метаболізму кісткової тканини відхилень не виявлено: кальцій загальний — 2,52 (норма: 2,2–2,55 ммоль/л), фосфор — 1,08 (0,81–1,45 ммоль/л), інтактний паратгормон — 31,2 (15,0–65,0 пг/мл), вітамін D загальний (25(OH)D) — 30,31 (30,0–50,0 нг/мл). Маркери ремоделювання кісткової тканини: пропептиди проколагену I типу (PINP) — 53,21 (16,27–73,87 нг/мл), β -термінальні телопептиди колагену I типу (β -CTX) — 0,46 ($< 1,008$ нг/мл). Ці дані свідчать про низький кістковий метаболізм у хворої, що в науковій літературі визначають як «лінива кістка».

Висновки

Таким чином, кумулятивні ефекти старіння, дефіциту кальцію та вітаміну D за рахунок різних причин: дисфункції остеобластів, підвищення резорбції кістки, що супроводжується стимуляцією остеокластів та пригніченням функції остеобластів, імунопов'язаних механізмів запалення, які опосередковано впливають на кістку, на тлі дисфункції статевих гормонів — сприяють розвитку сенильного остеопорозу. Важливою ланкою в розвитку сенильного остеопорозу є ожиріння кісткового мозку з підвищенням адипогенезу, що призводить до зменшення кількості остеобластів та порушень ремоделювання кістки. Незважаючи на успіхи, досягнуті у вивченні механізмів розвитку сенильного остеопорозу, необхідні подальші дослідження, спрямовані на вивчення локальних і системних факторів, що впливають на кісткову тканину й беруть участь у розвитку даного захворювання.

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

Внесок авторів: Шаповалов В.С. — збір літературних джерел щодо проблеми, робота з джерелами, написання статті; Мусієнко А.С. — збір літератури за темою статті, участь в її написанні.

Список літератури

1. Поворознюк В.В. Остеопороз позвоничника: механизмы развития, факторы риска, клиника, диагностика, профилактика и лечение. В кн.: Повреждение позвоничника и спинного мезга: механизмы, клиника, диагностика и лечение (ред. Полищук Н.Е., Корж Н.А., Фищенко В.Я). К.: Книга плюс, 2001.
2. Bono C.M., Einhorn T.A. Overview of osteoporosis: pathophysiology and determinants of bone strength. Available from: <http://eknygos.lsmuni.lt/springer/22/08-14.pdf>.
3. Griffith J.F., Genant H.K. Imaging of Osteoporosis. In: Osteoporosis (4th ed.). 2013. Available from: <https://www.sciencedirect.com/topics/veterinary-science-and-veterinary-medicine/senile-osteoporosis>.
4. Duque G., Troen B.R. Understanding the mechanisms of senile osteoporosis: new facts for a major geriatric syndrome. J. Am. Geriatr. Soc. 2008. 56(5). 935-941. doi: 10.1111/j.1532-5415.2008.01764.x.

5. Поворознюк В.В., Плудовски П. (ред). Дефицит и недостаточность витамина D: эпидемиология, диагностика, профилактика и лечение: монография. К.: Издатель Заславский А.Ю., 2015. 262 с.
6. Поворознюк В.В., Поліщук Н. Вторинний остеопороз — мультидисциплінарна проблема сучасної медицини. Здоров'я України. 2003. 9(70). 22-23.
7. Manolagas S.C. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr. Rev.* 2000. 21(2). 115-1137. doi: 10.1210/edrv.21.2.0395.
8. Alonso-Bouzon C., Duque G. Osteoporosis senil: una actualización [Senile osteoporosis: an update]. *Rev. Esp. Geriatr. Gerontol.* 2011. 46(4). 223-229. Spanish. doi: 10.1016/j.regg.2011.02.010.
9. Rosen C.J., Bouxsein M.L. Mechanisms of disease: is osteoporosis the obesity of bone? *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* 2006. 2(1). 35-43. doi: 10.1038/ncprheum0070.
10. Chen X., Chen J., Xu D. et al. Effects of Osteoglycin (OGN) on treating senile osteoporosis by regulating MSCs. *BMC Musculoskelet Disord.* 2017. 18(1). 423. doi: 10.1186/s12891-017-1779-7.
11. Tokuzawa Y., Yagi K., Yamashita Y. et al. Id4, a new candidate gene for senile osteoporosis, acts as a molecular switch promoting osteoblast differentiation. *PLoS. Genet.* 2010. 6(7). e1001019. doi: 10.1371/journal.pgen.1001019.
12. Kawaguchi H. Osteoporosis pathophysiology: the updated mechanism. *Clin. Case Rep. Rev.* 2015. 1(9). 194-198. DOI: 10.15761/CCRR.1000165.
13. Maurin A.C., Chavassieux P.M., Frappart L. et al. Influence of mature adipocytes on osteoblast proliferation in human primary cocultures. *Bone.* 2000. 26(5). 485-489. doi: 10.1016/S8756-3282(00)00252-0.
14. De Martinis M., Di Benedetto M.C., Mengoli L.P. et al. Senile osteoporosis: is it an immune-mediated disease? *Inflamm. Res.* 2006. 55(10). 399-404. doi: 10.1007/s00011-006-6034-x.
15. Musacchio E., Priante G., Budakovic A. et al. Effects of unsaturated free fatty acids on adhesion and on gene expression of extracellular matrix macromolecules in human osteoblast-like cell cultures. *Connect. Tissue Res.* 2007. 48(1). 34-38. doi: 10.1080/03008200601056528.
16. Wu H., Arron J.R. TRAF6, a molecular bridge spanning adaptive immunity, innate immunity and osteoimmunology. *Bioessays.* 2003. 25(11). 1096-1105. doi: 10.1002/bies.10352.
17. Atik O.S., Uslu M.M., Eksioglu F. et al. Etiology of senile osteoporosis: a hypothesis. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2006. 443. 25-27. doi: 10.1097/01.blo.0000200235.76565.c8.
18. Tatar M., Bartke A., Antebi A. The endocrine regulation of aging by insulin-like signals. *Science.* 2003. 299(5611). 1346-1351. doi: 10.1126/science.1081447.
19. Ionovici N., Mogoanta L., Grecu D. et al. Histological study of the femoral head and neck microscopic architecture in persons with senile osteoporosis. *Rom. J. Morphol. Embryol.* 2004. 45. 127-132.
20. Demontiero O., Vidal C., Duque G. Aging and bone loss: new insights for the clinician. *Ther. Adv. Musculoskelet Dis.* 2012. 4(2). 61-76. doi: 10.1177/1759720X11430858.
21. Priyanka K., Amoldeep, Neetu. Overview of Osteoporosis. *Ortho & Rheum. Open Access.* 2017. 5(5). 555673. doi: 10.19080/OROAJ.2017.05.555673.
22. Zhang D.M., Cui D.X., Xu R.S. et al. Phenotypic research on senile osteoporosis caused by SIRT6 deficiency. *Int. J. Oral. Sci.* 2016. 8(2). 84-92. doi: 10.1038/ijos.2015.57.
23. Wáng Y.X.J. Senile osteoporosis is associated with disc degeneration. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery.* 2018. 8(6). 551-556. doi: 10.21037/qims.2018.07.04.
24. Muraki S., Yamamoto S., Ishibashi H. et al. Impact of degenerative spinal diseases on bone mineral density of the lumbar spine in elderly women. *Osteoporos. Int.* 2004. 15(9). 724-728. doi: 10.1007/s00198-004-1600-y.
25. Pye S.R., Reid D.M., Adams J.E. et al. Radiographic features of lumbar disc degeneration and bone mineral density in men and women. *Ann. Rheum. Dis.* 2006. 65(2). 234-238. doi: 10.1136/ard.2005.038224.
26. Salo S., Leinonen V., Rikkonen T. et al. Association between bone mineral density and lumbar disc degeneration. *Maturitas.* 2014. 79(4). 449-455. doi: 10.1016/j.maturitas.2014.09.003.
27. Kwok A.W., Wang Y.X., Griffith J.F. et al. Morphological changes of lumbar vertebral bodies and intervertebral discs associated with decrease in bone mineral density of the spine: a cross-sectional study in elderly subjects. *Spine (Phila Pa 1976).* 2012. 37(23). 1415-1421. doi: 10.1097/BRS.0b013e31826f561e.
28. Hu X., Ma S., Yang C. et al. Relationship between senile osteoporosis and cardiovascular and cerebrovascular diseases. *Experimental and Therapeutic Medicine.* 2019. 17(6). 4417-4420. doi: 10.3892/etm.2019.7518.
29. Riggs B.L., Melton L.J. 3rd. Involutional osteoporosis. *N. Engl. J. Med.* 1986. 314(26). 1676-1686. doi: 10.1056/NEJM198606263142605.

Отримано/Received 17.09.2021

Рецензовано/Revised 01.10.2021

Прийнято до друку/Accepted 06.10.2021 ■

Information about authors

Vadym S. Shapovalov, physician, 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>.

A.S. Musienko, PhD, research fellow at the Department of Clinical Physiology and Pathology of Musculoskeletal System, "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: musienko_anya@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-1672-1991>.

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.

Information on contribution of each author: V.S. Shapovalov — collection and processing of the material, text writing; A.S. Musienko — collection and processing of the material, taking part in the text writing.

V.S. Shapovalov¹, A.S. Musiienko²

¹Kyiv City Clinical Emergency Hospital, Kyiv, Ukraine

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

Senile osteoporosis: Modern view of the problem

Abstract. The article summarizes the data on senile osteoporosis and presents a clinical case of this disease. The reference sources on peculiarities of bone remodeling in senile osteoporosis are summarized; low bone formation takes place against the background of a pronounced bone resorption. The article also presents pathomorphological features of bone tissue remodeling resulting in pronounced impairments of the compact bone, which increase the risk of fracture. Vitamin D plays a significant role in the complex mechanism of senile osteoporosis. The data on the combined effect of vitamin D and parathormone on bone remodeling are summarized. The paper presents data on other cumulative effects of senile osteoporosis development. Against the background of ageing-associated systemic changes, calcium and vitamin D deficiency, increased pro-inflammatory cytokine expression, loca-

lized bone disorders develop. An important link to the development of senile osteoporosis is an increased marrow adipose tissue with an intensified adipogenesis, resulting in a decrease of osteoblasts due to the toxic effects of adipokines, reduced differentiation and proliferation of osteoblasts. Age-associated immune-related mechanisms of inflammation, indirectly affecting the bone, are considered. Peculiarities of the senile osteoporosis diagnostics by means of bone mineral density assessment tools are described. Despite the successes achieved in the study of senile osteoporosis development mechanisms, further research is required to explore local and systemic factors affecting bone tissue which are involved in the development of this disease.

Keywords: senile osteoporosis; bone remodeling; bone mineral density assessment



СЕРІЯ «СІМЕЙНА МЕДИЦИНА»

Інститут сімейної медицини Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика спільно з Видавничим домом «Заславський» вперше в Україні започаткував проєкт — серію навчальних посібників «Сімейна медицина», за загальною редакцією академіка НАМН України, професора Ю.В. Вороненка, професора О.Г. Шекери та завідувачів кафедр Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, за актуальними напрямками сімейної медицини. Підготовкою матеріалів кожного навчального посібника займаються кращі фахівці післядипломної освіти України.

Посібники рекомендовані до друку вченою радою Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика та Центральним методичним кабінетом з вищої медичної освіти МОЗ України.

В РАМКАХ СЕРІЇ «СІМЕЙНА МЕДИЦИНА» ВЖЕ ВИЙШЛИ У СВІТ ТАКІ КНИГИ:

- Актуальні питання **педіатрії** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **нервових хвороб** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **нефрології** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **геронтології та гериатрії** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **медицини невідкладних станів** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **фтизіатрії** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **алергології** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **акушерства** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **паліативної та хоспісної допомоги** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **радіаційної медицини** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **медицини катастроф** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **серцево-судинних хвороб** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **внутрішніх хвороб** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **психіатрії** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **офтальмології** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **ендокринології** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **гінекології** у практиці сімейного лікаря.

БУКВАМЕД
медичинська література

Книги можна замовити в інтернет-магазині «Буквамед»

www.bookvamed.com.ua

або за телефоном: +38 (067) 325-10-26

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-1507.11.3.2021.243050>

**Тези IV Наукового симпозіуму
з міжнародною участю
«Захворювання кістково-м'язової системи
та вік», присвяченого пам'яті
В.В. Поворознюка
(21–22 жовтня 2021 року, м. Київ, on-line)**



Барна О.М., Лук'янець Є.Ю., Новицька А.В.
 Національний медичний університет
 імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Ультразвукова денситометрія в практиці сімейного лікаря

Актуальність. Остеопороз (ОП) — системне захворювання скелета, що характеризується зменшенням кісткової маси тканини, порушенням мікроархітектури кістки, що призводить до підвищення крихкості кісток і збільшення ризику переломів. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, ОП посідає четверте місце, поступаючись серцево-судинній, онкологічній та ендокринній патології за епідеміологічним, науковим, профілактичним і клінічним значеннями. В Україні ОП виявляється у 13,4 % жіночого та 2,9 % чоловічого населення. З віком частка хворих на остеопороз збільшується до 22 % у чоловіків і 53 % у жінок. Довгий час захворювання перебігає безсимптомно, будь-які прояви можуть бути відсутні. Ультразвукова денситометрія зарекомендувала себе як скринінг-метод ОП, що надає можливість раннього виявлення осіб з групи ризику та вчасно направляти на двоенергетичну рентгенівську абсорбціометрію. Це безпечний метод діагностики, адже в ньому не використовується іонізуюче випромінювання. При використанні ультразвукової денситометрії як скринінгу можливе раннє виявлення й підтвердження змін кісткової тканини, вчасна профілактика, зниження нераціонального призначення лікарських засобів. Даний метод є економічно вигідним і швидкісним, безпечним навіть для вагітних і дітей, і його можливо реалізувати в умовах первинної медичної допомоги.

Мета дослідження — оцінити мінеральну щільність кісткової тканини (МЩКТ) за допомогою ультразвукової та рентгенівської денситометрії у жінок у постменопаузі.

Матеріали та методи. Рентгенівську та ультразвукову денситометрію було виконано у 49 жінок, середній вік яких становив $65,1 \pm 7,6$ року (мінімум — 47 років; медіана — 66 років; максимум — 79 років). Вибірка обстежених проводилася за алгоритмом FRAX без урахування показника МЩКТ у віковому аспекті. Для оцінки структурно-функціонального стану кісткової тканини використовували метод ультразвукової денситометрії, обстеження проводили за допомогою ультразвукового кісткового денситометра Hitachi Aloka AOS100E на п'ятковій кістці. Визначали такі параметри: SOS (швидкість проходження ультразвуку), показники Z (порівняння із середнім показником норми в даній віковій групі) і T (порівняння з нормою для дорослої людини середнього віку з «піковою» кістковою масою). Вимірювання показників МЩКТ проводили також за допомогою двофотонної рентгенівської денситометрії (ДРА) на приладі Hologic Discovery. Коморбідну патологію визначали методом анкетування.

Результати. За показниками ультразвукової денситометрії серед усіх 49 жінок нормальну МЩКТ вияв-

лено у 3 жінок (6,1 %), остеопенію — у 40 осіб (81,6 %), остеопороз — у 6 жінок (12,3 %). Наявність остеопорозу було підтверджено методом ДРА у 6 із 6 жінок (100 %), які за даними ультразвукової денситометрії мали також ОП і потребували лікування. Остеопенію виявили у 13 (26,5 %) жінок за ДРА, остеопороз мали 36 (73,5 %) обстежених. Серед жінок з ОП за ДРА супутню патологію виявили у 32 осіб (88,9 %), загалом констатовано 88 захворювань, тобто в середньому на кожну особу припадало 2,75 випадку хронічних захворювань. Серед жінок з остеопенією за ДРА супутню патологію виявили у 12 осіб (92,3 %), загалом констатовано 35 захворювань, у середньому 2,92 випадку хронічних захворювань на особу.

Висновки. Ультразвукова денситометрія — це швидкісний, мобільний і безпечний метод скринінгу остеопорозу та остеопенії, який може бути використаним у практиці сімейного лікаря. За допомогою скринінг-методу можливо швидше та в більшому об'ємі охопити населення, виявити групи ризику стосовно остеопорозу та майбутніх переломів. Отримані дані дають нам можливість рекомендувати використання ультразвукової денситометрії для оцінки МЩКТ у практиці сімейного лікаря.

**Березенко В.С., Крат В.В., Дуба М.Б.,
Ткалик О.М., Михайлюк Х.З., Кречко Я.В.**
 ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології
 імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ, Україна

Стан кісткової тканини та забезпеченість вітаміном D у дітей з хворобою Вільсона

Актуальність. Хвороба Вільсона — генетично зумовлене захворювання (мутація в гені *ATP7B*), що призводить до порушення метаболізму міді та накопичення її в органах-мішенях — печінці, головному мозку, рогівці, рідше — кістково-суглобовій системі.

Мета дослідження — вивчити мінеральну щільність кісткової тканини (МЩКТ) та забезпеченість вітаміном D у дітей з хворобою Вільсона.

Матеріали та методи. Проведено обстеження 35 дітей із хворобою Вільсона, віком 8–11 років. Серед обстежених 20 дівчаток (57 %) і 15 хлопчиків (43 %). У всіх хворих мала місце печінкова форма хвороби Вільсона: хронічний гепатит — 77 % ($n = 27$), цироз печінки — 20 % ($n = 7$), фульмінантний гепатит — в одного хворого.

Для оцінки МЩКТ усім дітям проведено двофотонну рентгенівську абсорбціометрію. Показники Z нижче -2 SD свідчили про зниження показників МЩКТ.

За допомогою хемілюмінесцентного імуноаналізу всім дітям проведено визначення концентрації 25(OH)D у сироватці крові. Оптимальною вважалась концентрація ≥ 75 нмоль/л 25(OH)D, недостатність вітаміну D — 50–75 нмоль/л, дефіцит — < 50 нмоль/л.

Результати. Зниження МЩКТ встановлено у 12 дітей (34 %), показник Z становив $-2,3 \text{ SD}$ [$-2,4$ — $-2,15$]. Із них у 4 дітей (33,3 %) мало місце зниження МЩКТ на рівні усього скелета, у 3 (25 %) — лише на рівні поперекового відділу хребта, у 4 (33,3 %) — лише на рівні правої стегнової кістки, а в однієї дитини (8 %) — на рівні лівої стегнової кістки. Більшість обстежених дітей ($n = 23$, 66 %) не мали зниження показників МЩКТ.

За результатами дослідження концентрації 25(ОН)D оптимальний рівень вітаміну D у сироватці крові діагностовано у 4 пацієнтів (11 %). Недостатність вітаміну D мала місце у 12 (39 %) обстежених, а дефіцит — у 19 (61 %). Середня концентрація 25(ОН)D у сироватці крові дітей з хворобою Вільсона становила 48,8 [37,3–61,4] нмоль/л і знаходилась у зоні дефіциту. Серед дітей з нормальною МЩКТ оптимальну концентрацію 25(ОН)D було діагностовано в 2 осіб (9 %), недостатність 25(ОН)D — у 10 (43 %), а дефіцит 25(ОН)D мали 11 (48 %). Серед дітей зі зниженою МЩКТ оптимальна концентрація 25(ОН)D у сироватці крові діагностована у 2 осіб (16,5 %), недостатність 25(ОН)D — у 2 (16,5 %), а дефіцит 25(ОН)D — у 8 (67 %) випадків. Ми не встановили взаємозв'язку між забезпеченістю вітаміном D та МЩКТ в обстежених хворих ($p > 0,05$).

Висновки. Зниження показників МЩКТ мало місце в третині дітей із хворобою Вільсона. У 89 % цих хворих діагностовано зниження вмісту 25(ОН)D у сироватці крові. Не встановлено взаємозв'язку між показниками МЩКТ та забезпеченістю вітаміном D у дітей з хворобою Вільсона.

Борткевич О.П., Ситенко А.О.

ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска НАМН України», м. Київ, Україна

Фактори ризику зниження мінеральної щільності кісткової тканини та розвитку синдесмофітів у чоловіків з анкілозуючим спондилітом: ретроспективний аналіз

Актуальність. Анкілозуючий спондиліт (АС) асоціюється з порушенням метаболізму кісткової тканини, що спричиняється запальним процесом або лікуванням (зокрема, застосуванням глюкокортикоїдів (ГК)) і призводить до подальшого зниження рухливості пацієнта та збільшення ризику розвитку переломів.

Мета дослідження — оцінити поширеність зниження мінеральної щільності кісткової тканини (ЗМЩКТ) та дослідити фактори впливу на частоту остеопенії, остеопорозу та синдесмофітів (СФ) у чоловіків з АС.

Дизайн дослідження: обсерваційне, ретроспективне дослідження.

Джерело даних: історії хвороби стаціонарних пацієнтів відділу некоронарних захворювань серця, ревма-

тології та терапії, ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України».

Глибина пошуку: 01.2019 — 01.2021.

Критерії відбору медичної документації. Діагноз: АС, чоловіча стать, наявність у програмі обстеження двох-енергетичної рентгенівської абсорбціометрії (DEXA: показник Z поперекового відділу, шийки стегнової кістки), рентгенографії чи магнітно-резонансної томографії хребта (морфометричний аналіз тіл хребців, запалення та ступінь анкілозу сакроілеальних зчленувань), лабораторних показників (швидкість осідання еритроцитів, С-реактивний білок).

Досліджувана популяція: пацієнти чоловічої статі зі встановленим діагнозом АС відповідно до модифікованих Нью-Йоркських критеріїв (1984).

Показники наслідків хвороби: частка пацієнтів з остеопенією, остеопорозом, переломами, синдесмофітами.

Фактори ризику: оцінювали фактори ризику розвитку ЗМЩКТ за умов АС — вік, тривалість, активність (BASDAI) захворювання, застосування ГК, паління.

Статистичний аналіз проводили за таблицями сполучення (критерій χ^2). Рівень значущості становив 0,05.

Результати. Проаналізовано історії хвороби 41 пацієнта чоловічої статі з діагнозом АС, що відповідають модифікованим Нью-Йоркським критеріям. Клінічна характеристика хворих наведена у табл. 1.

Серед обстежених хворих 62 % не мали ЗМЩКТ, 38 % мали ЗМЩКТ у такому відсотковому співвідношенні: остеопенія — 21 %, остеопороз — 15 %, переломи — 2 %. Частота синдесмофітів у 38 % хворих, які мали ЗМЩКТ, становила 21 %, у 79 % хворих зі ЗМЩКТ синдесмофіти були відсутні. Асоціації факторів ризику розвитку ЗМЩКТ у хворих на АС наведені в табл. 2.

Висновки. АС — важлива медико-соціальна проблема, у клінічній картині якої вагому роль відіграє ЗМЩКТ, що призводить до порушення опорно-рухової функції, інвалідизації та вимагає значних витрат на лікування та реабілітацію хворих. Осифікація міжхребцевих суглобів при АС пов'язана зі ЗМЩКТ: синдесмофіти виявляються у 21 % випадків у групі пацієнтів з ознаками остеопенії та остеопорозу. ЗМЩКТ та синдесмофіти мають спільні фактори

Таблиця 1. Клінічна характеристика хворих

Показник		Кількість хворих, n (%)
Тривалість захворювання, роки	< 5	23 (57,2)
	> 5	19 (47,2)
Форма захворювання	Аксіальна	41 (100)
	Периферична	0 (0)
Активність захворювання за індексом BASDAI	< 4	9 (20,8)
	> 4	32 (79,2)
Рентгенологічна стадія	II	8 (19,4)
	III	12 (30,5)
	IV	20 (49,5)

ризик: активність та тривалість АС, паління та факт застосування ГК. Вік пацієнта з АС не відноситься до чинників ризику ЗМЩКТ і синдесмофітів. Необхідні подальші дослідження з метою встановлення патогенетичних механізмів, що лежать в основі виявлених асоціацій.

Таблиця 2. Асоціація факторів ризику розвитку ЗМЩКТ у хворих на АС

Фактор/ ЗМЩКТ	χ^2	Остеопе- нія	Остеопо- роз	Синдес- мофіти
Вік пацієнта	Розрахун- кове	0,73	0,65	1,80
	Критичне	5,99	5,99	5,99
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Тривалість АС	Розрахун- кове	6,2	5,57	4,87
	Критичне	3,84	3,84	3,84
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Активність АС за BASDAI	Розрахун- кове	17,75	14,28	12,88
	Критичне	6,2	5,99	5,99
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Паління	Розрахун- кове	6,2	6,14	4,87
	Критичне	3,84	3,84	3,84
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Застосу- вання ГК	Розрахун- кове	5,3	4,18	5,87
	Критичне	3,84	3,84	3,84
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Григор'єва Н.В., Бистрицька М.А.,

Заверуха Н.В., Поворознюк В.В.

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

Мінеральна щільність субхондральної кісткової тканини в жінок з остеоартритом колінних суглобів

Актуальність. Остеоартрит (ОА) протягом тривалого часу розцінювали як первинне ураження суглобового хряща, проте все більше досліджень підтверджує важливість змін структури субхондральної кістки в його патогенезі. Розвиток і прогресування ОА пов'язані зі збільшенням темпів ремоделювання субхондральної кістки, яке, зокрема, проявляється змінами показників мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ).

Метою дослідження було оцінити субхондральну МЩКТ у хворих на ОА колінного суглоба (КС).

Матеріали та методи. Обстежено 48 жінок віком 48–76 років. До основної групи увійшли пацієнти з ОА

одного колінного суглоба (КС) II–III стадії за класифікацією J.H. Kellgren та J.S. Lawrence (n = 24, середній вік — $62,40 \pm 7,26$ року), до контрольної — пацієнти без ОА будь-якої локалізації чи інших захворювань, що можуть впливати на стан кісткової тканини (n = 24, середній вік — $63,21 \pm 7,23$ року). Жінки з обох груп вірогідно не відрізнялись за антропометричними показниками та тривалістю постменопаузального періоду. МЩКТ всього скелета вимірювали за допомогою двохфотонної рентгенівської абсорбціометрії. Субхондральну МЩКТ аналізували на ділянках проксимального відділу великогомілкової кістки та дистального відділу стегнової кістки за допомогою регіональних вимірювань.

Результати. У пацієнтів з ОА КС виявлено вірогідно нижчу МЩКТ ураженої нижньої кінцівки порівняно з інтактною ($0,897 \pm 0,103$ г/см² проти $0,928 \pm 0,087$ г/см², p < 0,05), тоді як у контрольній групі не встановлено відмінностей між правою та лівою кінцівками. МЩКТ інтактної кінцівки у пацієнтів з ОА КС не відрізнялася від показника контрольної групи, тоді як МЩКТ ураженої кінцівки була на 11,1 % нижчою порівняно з відповідним показником осіб контрольної групи ($0,897 \pm 0,103$ г/см² проти $0,997 \pm 0,132$ г/см², p < 0,05).

У пацієнтів з ОА КС субхондральна МЩКТ на рівні дистального відділу стегнової кістки та проксимального відділу гомілкової кістки була вірогідно нижчою на ураженій кінцівці ($0,735 \pm 0,119$ г/см² проти $0,765 \pm 0,110$ г/см² (p < 0,05) та $0,746 \pm 0,129$ г/см² проти $0,802 \pm 0,121$ г/см² (p < 0,05) відповідно) на відміну від контрольної групи, де відмінностей виявлено не було. Більш виражені відмінності були встановлені на рівні проксимального відділу великогомілкової кістки, що становили 7,5 %.

Висновки. Субхондральна МЩКТ дистального відділу стегнової кістки та проксимального відділу гомілкової кістки у пацієнтів з ОА КС вірогідно нижча на рівні ураженої кінцівки, ніж інтактної, та ніж в осіб без ОА будь-якої локалізації.

Джус М.Б.¹, Джус М.Ю.², Кулик М.С.¹

¹Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

²Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Визначення якості життя у пацієнтів з саркопенією: валідація української версії опитувальника SarQoL

Актуальність. Саркопенія — геріатричний синдром, що характеризується прогресивною генералізованою втратою маси та сили скелетних м'язів. За результатами досліджень, проведених під егідою Української асоціації остеопорозу, частота I стадії саркопенії у пацієнтів Українського науково-медичного центру проблем ос-

теопорозу віком ≥ 65 років зростала з віком і становила 7 %, при виключенні жінок з ожирінням — 10 %. В осіб чоловічої статі віком ≥ 65 років встановлено, що частота І стадії саркопенії підвищувалась з віком та досягала 50 %. За наявності саркопенії відзначають підвищення ризику падінь, погіршення якості життя, порушення рухової активності, зниження тривалості життя та зростання летальності пацієнтів. Відтак, для оцінки якості життя пацієнтів з саркопенією у 2015 році було розроблено опитувальник SarQoL (<http://www.sarqol.org>), який з того часу перекладено на 32 мови.

Мета дослідження — впровадження нової української версії опитувальника SarQoL для оцінки якості життя осіб з саркопенією в контексті їх культурних особливостей. Оскільки поняття якості життя не є універсальним у всіх країнах, необхідними є певні адаптації та валідація психометричних властивостей в окремих країнах. Це дослідження мало на меті адаптувати й оцінити надійність та обґрунтованість нового опитувальника SarQoL українською мовою.

Матеріали та методи. Переклад опитувальника проходив у 5 етапів:

1) незалежний прямий переклад двома двомовними перекладачами (один з яких мав медичну освіту, інший — ні), обидва — носії української мови;

2) синтез початкових перекладів зі створенням єдиної «Версії 1»;

3) незалежні зворотні переклади «Версії 1» з української на англійську двома двомовними перекладачами, носіями англійської мови без медичної освіти, незалежними з оригінальною версією анкети SarQoL;

4) порівняння «Версії 1» та зворотних перекладів експертним комітетом, що призвело до попередньої версії української анкети SarQoL та повного письмового звіту про проблеми, що виникають на кожному етапі;

5) тестування попередньої версії на 10 пацієнтах із саркопенією для забезпечення розуміння мети та значення кожного запитання, що призвело до остаточної версії SarQoL-UA.

Згодом для валідаційного дослідження було залучено 49 осіб. Для скринінгу на саркопенію ми застосовували такі змінні: вік, сила стискування та окружність литок, відповідно до тесту, розробленого S. Ishii та співавт. Валідаційне дослідження для оцінки психометричних показників включало оцінку дискримінаційної сили, внутрішньої узгодженості опитувальника, ефекту «підлоги та стелі», вірогідності конструкції та надійності повторного тестування. Ми порівняли опитувальник SarQoL з двома іншими опитувальниками якості життя — *Short-Form 36* та *EuroQoL-5 Dimensions*.

Результати. На підставі скринінгового тесту, розробленого S. Ishii та співавт., загалом 28 осіб було класифіковано як ймовірно саркопенічні та 21 особа — як ймовірно не саркопенічна. Перші мали значно нижчу якість життя (загальний бал становив $58,43 \pm 17,13$ проти $69,89 \pm 13,31$; $p = 0,01$). Така ж тенденція спостерігалася, коли пацієнтів класифікували на основі низької/нормальної сили стискування й низької/нормальної швидкості ходьби. Внутрішня узгодженість опитувальника

була адекватною ($\alpha = 0,898$), причому жоден домен не виявляв непропорційного впливу на його однорідність. Також була підтверджена правильність конвергентної конструкції. Результати вказують на майже ідеальний ступінь надійності повторного тестування.

Висновки. Перша українська версія анкети еквівалентна доступній оригінальній англійській версії та доступна на сайті http://www.sarqol.org/sites/sarqol/files/Questionnaire_SarQoL-UA-2017-09_0.pdf. Результати психометричного аналізу свідчать про те, що розроблено надійну нову українську версію SarQoL, яку можна з упевненістю використовувати для клінічних і дослідницьких цілей.

Джус М.Б.¹, Мостбауер Г.В.¹, Кулик М.С.¹, Карасевська Т.А.¹, Меффорд Т.О.², Резніченко О.В.², Фельдман О.В.²

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

²КНП «Олександрівська клінічна лікарня м. Києва», м. Київ, Україна

Вивчення тілобудови та фізичної активності у молодих дорослих з ювенільним ідіопатичним артритом

Актуальність. Втрата м'язової маси, яка пов'язана з хронічним захворюванням, нині розглядається в контексті вторинної саркопенії, наявність якої поєднується з ранньою втратою працездатності, зниженням якості життя та збільшенням смертності. Незначна кількість досліджень з визначення тілобудови та фізичної активності в молодих пацієнтів з ювенільним ідіопатичним артритом (ЮІА) спонукають до подальшого вивчення цієї багатогранної проблеми.

Метою дослідження було оцінити показники тілобудови (м'язову та жирову масу) та фізичну активність у молодих дорослих з ЮІА.

Матеріали та методи. У дослідженні брали участь 30 молодих дорослих пацієнтів з ЮІА з тривалістю захворювання більше 3 років, віком від 18 до 44 років, із них 22 пацієнти жіночої статі та 8 осіб чоловічої статі. Для оцінки фізичної активності був використаний міжнародний опитувальник *International Questionnaire on Physical Activity (IPAQ-SF)*, який дозволяє виміряти частоту й тривалість помірної або інтенсивної фізичної активності, яка триває більше 10 хвилин поспіль під час звичайної діяльності на роботі, вдома й відпочинку протягом тижня. Критерій гіподинамії — підрахунок бала, що становить менше 21. Дослідження м'язової та жирової маси визначали за допомогою подвійної рентгенівської абсорбціометрії (ДРА). Зниження м'язової маси визначалось за розрахунком індексу скелетних м'язів (SMI — сума м'язової маси верхніх і нижніх кінцівок/зріст²); «відрізними точками» вважалися: $SMI < 7 \text{ кг/м}^2$ для чоловіків, $< 6 \text{ кг/м}^2$ для жінок згідно з критеріями *EWGSOP2*.

Результати. Середній вік пацієнтів становив $22,0 \pm 8,2$ року; середній вік початку захворювання — 9 ± 5 років. При проведенні опитування, чи відчувають пацієнти м'язову слабкість, 17 пацієнтів (56,7 %) відповіли «час від часу», 9 (30 %) відмітили «так», і лише 4 (13,3 %) відповіли «ні». Порушення рівноваги 1–2 рази на 1–2 місяці відмітили 13 пацієнтів (43,3 %), 2 пацієнти (6,7 %) відповіли «досить часто», 15 пацієнтів (50 %) не помічали подібних симптомів. Постійний біль у м'язах відмічали 11 пацієнтів (36,7 %), 10 пацієнтів (33,3 %) — час від часу, і 9 пацієнтів (30 %) подібного не відмічали. Критерію гіподинамії (< 21 бала за опитувальником IPAQ-SF) відповідали 16 пацієнтів (53,3 %). Обстеження з метою визначення показників тілобудови пройшли 26 пацієнтів з використанням ДРА. Перша група включала 16 пацієнтів зі зниженою м'язовою масою ($SMI = 5,2 \pm 0,7 \text{ кг/м}^2$), тоді як друга група — 10 пацієнтів без зниженої м'язової маси ($SMI = 8,05 \pm 0,94 \text{ кг/м}^2$). Середній вік пацієнтів, вік дебюту захворювання та його тривалість не відрізнялися між обома групами ($25,3 \pm 10,1$ року та $21,3 \pm 5,9$ року у I та II групі відповідно, $7,8 \pm 4,5$ року та $11,5 \pm 4,1$ року відповідно, $p < 0,05$), тоді як показники зросту та маси тіла пацієнтів I групи були нижчими, ніж у II групі (зріст: $1,6 \pm 0,1 \text{ м}$ та $1,7 \pm 0,1 \text{ м}$ ($p = 0,01$), маса тіла: $55,1 \pm 8,3 \text{ кг}$ та $70,0 \pm 10,8 \text{ кг}$ ($p = 0,0007$) відповідно). Пацієнти I групи мали знижену м'язову масу верхніх кінцівок ($3380,00 \pm 0,85 \text{ кг}$ та $7016,00 \pm 1,54 \text{ кг}$, $p = 0,0001$); нижніх кінцівок ($11264,00 \pm 2,27 \text{ кг}$ та $17625,00 \pm 2,54 \text{ кг}$, $p = 0,0001$); загальну знежирену масу ($35688,31 \pm 5575,00 \text{ г}$ та $51880,17 \pm 6852,00 \text{ г}$, $p = 0,0001$). При цьому жирова маса в I групі була більшою (жирова маса верхніх кінцівок (% жиру): $30,7 \pm 12,3 \%$ та $16,2 \pm 11,1 \%$, $p = 0,007$; нижніх кінцівок (% жиру): $34,3 \pm 13,9 \%$ та $20,8 \pm 11,0 \%$, $p = 0,02$). Відмічалася позитивна кореляція між показниками IPAQ-SF та індексом скелетних м'язів (SMI) (r Спірмена = $0,62$; $p < 0,05$).

Висновки. Це дослідження вказує на наявність зниження м'язової та збільшення жирової маси тіла, а також зниження фізичної активності серед молодих пацієнтів з ЮІА. Уперше досліджувався взаємозв'язок між рівнем фізичної активності й індексом скелетних м'язів у молодих дорослих з ЮІА. Враховуючи невелику кількість пацієнтів та актуальність даної проблеми, необхідні подальші дослідження в цьому напрямку.

Дубецька Г.С., Поворознюк В.В.
ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова
НАМН України», м. Київ, Україна

Структурно-функціональний стан кісткової тканини в чоловіків і жінок із гіперурикемією та подагрою

Мета дослідження — вивчити структурно-функціональний стан кісткової тканини (показники її мінеральної щільності та якості) у жінок у постменопаузальному періоді та в чоловіків із різним рівнем сечової кислоти в сироватці крові.

зальному періоді та в чоловіків із різним рівнем сечової кислоти в сироватці крові.

Матеріали та методи. Пацієнти, які знаходились під спостереженням у ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України»: 412 жінок у постменопаузальному періоді та 140 чоловіків віком від 50 до 80 років. Залежно від рівня сечової кислоти в сироватці крові за кватильним розподілом було виділено 4 групи пацієнтів: жінки у постменопаузальному періоді ($Q1: < 235 \text{ мкмоль/л}$; $Q2: 235\text{--}281 \text{ мкмоль/л}$; $Q3: 282\text{--}329 \text{ мкмоль/л}$; $Q4: > 329 \text{ мкмоль/л}$) та чоловіки ($Q1: < 281$; $Q2: 281\text{--}342$; $Q3: 343\text{--}404$; $Q4: > 404 \text{ мкмоль/л}$). Визначення рівня сечової кислоти в сироватці крові здійснювали за допомогою уриказно-пероксидазного методу, мінеральної щільності кісткової тканини всього скелета, поперекового відділу хребта, шийки стегнової кістки, променевої кістки — за допомогою приладу Prodigy. Оцінку показника якості трабекулярної кісткової тканини проводили за допомогою інсталюваної програми TBS iNsight® software на рентгенівському денситометрі (Med-Imaps, Pessac, France).

Результати. Частота остеопорузу в жінок у постменопаузальному періоді з гіперурикемією нижча порівняно з показниками осіб з нормоурикемією (відповідно 23 та 28 % на рівні поперекового відділу хребта й 17 та 21 % на рівні шийки стегнової кістки). Мінеральна щільність кісткової тканини була вірогідно вищою в жінок у постменопаузальному періоді з найвищими показниками рівня сечової кислоти на рівні шийки стегнової кістки, вертлюга та ультрадистального відділу кісток передпліччя між $Q1$ та $Q4$ кватильними групами ($p < 0,05$). Показник якості кісткової тканини не впливав на рівень сечової кислоти в жінок у постменопаузальному періоді залежно від кватильного розподілу ($F = 0,78$; $p > 0,05$).

Частота остеопорузу в чоловіків із гіперурикемією була нижчою порівняно з показниками чоловіків з нормоурикемією (відповідно 4 та 17 % на рівні поперекового відділу хребта; 4 та 15 % — шийки стегнової кістки). У чоловіків із найнижчим рівнем сечової кислоти спостерігались найнижчі показники мінеральної щільності кісткової тканини. Вірогідні відмінності виявлено в чоловіків між показниками мінеральної щільності кісткової тканини поперекового відділу хребта ($F = 2,78$; $p = 0,04$), передпліччя (ділянка 33 %) ($F = 3,96$; $p = 0,01$) та усього скелета ($F = 2,7$; $p = 0,04$) за кватильним розподілом згідно з рівнем сечової кислоти. Встановлено, що показники якості кісткової тканини у чоловіків були нижчими у четвертій кватильній групі з найвищими показниками сечової кислоти ($F = 3,0$; $p = 0,04$).

Висновки. У жінок у постменопаузальному періоді з найвищим рівнем сечової кислоти встановлено найвищі показники мінеральної щільності кісткової тканини, проте не виявлено вірогідних відмінностей між показниками якості кісткової тканини залежно від кватильного розподілу за рівнем сечової кислоти. Частота остеопорузу в чоловіків із гіперурикемією була нижчою порівняно з показниками осіб з нормоурикемією, а по-

казники мінеральної щільності кісткової тканини (на рівні поперекового відділу хребта, кісток передпліччя та всього скелета) вірогідно вищими в чоловіків із найвищими показниками рівня сечової кислоти. Показники якості кісткової тканини в чоловіків є нижчими у разі високих показників рівня сечової кислоти.

**Калашніков А.В.¹, Ануховська Л.І.²,
Ставінський Ю.О.¹, Літун Ю.М.¹**

¹ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», м. Київ, Україна

²Інститут біохімії імені О.В. Палладіна, м. Київ, Україна

Дозозалежний вплив кальцію та вітаміну D₃ на показники мінерального обміну щурів (експериментальне дослідження)

Актуальність. Кальцій є не тільки необхідним елементом, але й регулятором, каталізатором найважливіших процесів в організмі, що забезпечує підтримку гомеостазу та метаболізму різних тканин. Його дефіцит провокує значну кількість захворювань кісткової тканини. Недостатнє надходження кальцію з їжею призводить до порушень росту й формування піку кісткової маси в дітей, виникнення остеопорозу та його ускладнень у дорослих. На засвоєння кальцію активно впливають метаболіти вітаміну D. На сьогодні серед фахівців немає єдиної думки щодо кількості достатнього щоденного споживання кальцію, що й стало метою вивчення впливу різних доз кальцію на мінеральний обмін в експерименті.

Матеріали та методи. Експериментальні дослідження проводили на 50 щурах лінії Вістар масою 120 ± 5 г. Об'єктом дослідження стали біохімічні показники мінерального обміну та гістоморфологічний структурно-функціональний стан зон росту та кісткової тканини в щурів. Піддослідні тварини були розподілені на 4 серії (по 10 тварин у кожній) та контрольну групу. Щурам I–III серії протягом 30 діб вводили перорально по 10, 20, 60 мг кальцію в формі оксиду кальцію. Щурам IV серії поряд із введенням 10 мг кальцію також додатково вводили 20 МО вітаміну D₃. У піддослідних тварин у динаміці визначали рівень кальцію, лужної фосфатази та активних метаболітів вітаміну D₃ у сироватці крові.

Результати та їх обговорення. У результаті дослідження встановлено відсутність однонаправленої корелятивної залежності між підвищенням кількості спожитого кальцію та його рівнем у сироватці крові. Так, у тварин IV серії при введенні 10 мг кальцію спостерігали підвищення його вмісту в сироватці крові, тоді як у тварин II та III серій наставало зниження рівня кальцію в сироватці крові при введенні 20 та 60 мг кальцію. У тварин I серії через місяць спостереження рівень кальцію в сироватці крові практично не змінювався й залишався в межах нормальних показників. При цьому дещо підвищувався вміст фосфору та зменшувалась активність

лужної фосфатази. У тварин II серії при введенні 20 мг кальцію порівняно до показників, отриманих на початку дослідження, наставало зниження активності лужної фосфатази, підвищувався рівень фосфору, однак рівень кальцію в сироватці крові вірогідно зменшувався (на 11 %). Суттєвий вплив додаткового введення кальцію спостерігали в щурів III серії. При введенні тваринам 60 мг кальцію його рівень у сироватці крові знижувався на 35,7 %. При цьому в сироватці крові активність лужної фосфатази зростала на 12,7 % та знижувався рівень 1,25- та 24,25-діоксиметаболітів вітаміну D₃ (відповідно на 55,5 та 52,1 % порівняно з початковим рівнем). У щурів IV серії рівень кальцію в сироватці крові зріс на 10 % порівняно з вихідними даними, при цьому незначно підвищився рівень фосфору та лужної фосфатази.

Отримані дані свідчать про відсутність однонаправленої корелятивної залежності між збільшенням кальцію в харчовому раціоні та станом мінерального обміну в організмі. При введенні низьких доз кальцію показники залишаються в межах фізіологічних показників. Введення високих доз кальцію призводить до виникнення значних порушень не тільки мінерального обміну, але й обміну вітаміну D₃. Можливим механізмом цього процесу є пригнічення синтезу кальцій-зв'язуючого білка в організмі за умови введення високих доз кальцію без вітаміну D₃.

Висновки. В експерименті встановлено, що щоденне додавання щурам 10 мг кальцію протягом одного місяця, особливо у поєднанні з вітаміном D₃, покращує структурно-функціональний стан кісткової тканини. Введення високих доз кальцію призводить до виникнення значних порушень не тільки мінерального обміну, але й обміну вітаміну D. Отримані дані свідчать про відсутність однонаправленої корелятивної залежності між збільшенням кальцію в харчовому раціоні та станом мінерального обміну в організмі.

**Калашніков А.В., Григоровський В.В.,
Кузів Є.Л., Ануховська Л.І.**

ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», м. Київ, Україна

Поєднане застосування вітамінів D та E покращує стан кісткової та хрящової тканини на фоні прийому глюкокортикоїдів

Актуальність. Проблема профілактики та лікування остеопорозу залишається актуальною проблемою сучасної медицини. Однією з причин розвитку остеопорозу є широке застосування глюкокортикоїдів для лікування цілої низки як гострих, так і хронічних захворювань опорно-рухового апарату. Тому вивчення впливу преднізолону на обмін кальцію в організмі та структурно-функціональні зміни кісткової та хрящової тканини й можливість медикаментозної корекції цих змін залишається актуальною проблемою.

Мета дослідження — в експерименті вивчити вплив преднізолону на обмін кальцієм в організмі й оцінити структурно-функціональні зміни в кістковій і хрящовій тканинах.

Матеріали та методи. Експериментальні дослідження проведено на 68 щурах-самцях лінійної породи Вістар. У всіх серіях досліджень спостерігали за тваринами на фоні введення різних лікарських засобів протягом 30 діб. Через 30 діб від початку експерименту тварин зважували, проводили забір крові для біохімічних досліджень. Після чого проводили забір матеріалу для морфологічних та морфометричних досліджень.

Результати та їх обговорення. При застосуванні вітамінів D₃ та E відмічалось вірогідне зростання маси кісткової тканини, зольності кісток, вмісту кальцію та фосфору в кістковій тканині, що вірогідно переважало значення цих показників у тварин з введенням лише преднізолону та вітаміну D₃. Крім того, спостерігалась нормалізація мінерального та вітамінного обміну. Застосування вітамінів D₃ та E на фоні введення преднізолону попереджувало негативний вплив преднізолону на структурно-функціональний стан кісткової тканини, суглобового та епіфізарного хрящів, в яких на фоні прийому преднізолону без медикаментозної корекції виникали дистрофічні зміни, а також порушення росту кістки.

Висновки. Тривале застосування преднізолону супроводжується патологічними структурно-функціональними змінами кісткової та хрящової тканин. Одночасне введення вітамінів D₃ та E на фоні прийому преднізолону запобігає його негативному впливу на структурно-функціональний стан кісткової тканини, суглобового та епіфізарного хрящів, які при введенні преднізолону супроводжувалися дистрофічними змінами, що призводило до порушення їх формування та адаптаційного ремодельовання.

**Калашніков А.В., Лазарев І.А.,
Ставінський Ю.О., Літун Ю.М.,
Вдовіченко К.В., Даценко О.М., Сивак А.М.**
ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН
України», м. Київ, Україна

Особливості хірургічного лікування переломів проксимального відділу стегнової кістки у пацієнтів літнього віку

Актуальність. Переломи проксимального відділу стегнової кістки зменшують середній показник тривалості життя людини на 17–19 %. Більше 55 % постраждалих не в змозі пересуватися без сторонньої допомоги, а одна третина з них втрачають здатність до самообслуговування.

Мета роботи — визначити показання до застосування проксимального стегового стрижня при переломах проксимального відділу стегнової кістки, а також вивчити результати запропонованої методики.

Матеріали та методи. Результати вивчено у 95 пацієнтів із вертлюговими переломами. Пацієнтів чоловічої статі було 46 осіб (48,4 %), жіночої — 49 (51,6 %), середній вік становив 72 ± 3 роки. Постраждалих проводилось клінічне, рентгенологічне та загальнолабораторне обстеження. На основі аксіальних сканів спіральної комп'ютерної томографії моделей стегнової кістки з різними варіантами фіксації за допомогою програмного пакета в лабораторії біомеханіки ДУ «ІТО НАМНУ» відтворено просторову геометрію системи «фіксатор — кістка», згенеровано скінченно-елементну сітку, 314 511 вузлів, 181 741 елемент. Моделі в полілініях імпортовано в середовище *SolidWorks*, де за допомогою відповідних інструментів створено імітаційні 3D-моделі проксимального відділу стегнової кістки.

Результати та їх обговорення. У результаті дослідження виявлено, що найменші величини напружень на елементи фіксатора є різними залежно від дистальної фіксації стрижня та виду перелому. Мінімальні величини напружень виявляли за відсутності вільного блокування при переломах типу A1 за міжнародною класифікацією (AO/ASIF), динамічного дистального блокування в овальному отворі при переломах A3 та статичного блокування у випадках нестабільних переломів типів A2.2 та A2.3.

Ми використовували цей підхід до лікування у 95 постраждалих із переломами проксимального відділу стегнової кістки. Результати оперативного лікування вивчено в терміни від 6 тижнів до 3 років. Середня кількість балів за шкалою Харріса через 6 тижнів становила 57,6, через 6 місяців — 65,4, протягом 1 та 3 років — 71,8 та 73,6 відповідно. У жодному випадку не спостерігалось зламів або міграції фіксаторів.

Висновки. Застосування проксимальних стегових стрижнів при остеосинтезі переломів проксимального відділу стегнової кістки в осіб літнього віку суттєво покращує результати лікування даної категорії постраждалих. Перевагою даної методики є малоінвазивність, відносна короткочасність оперативного втручання, незначна крововтрата, можливості досягнення та збереження стабільної фіксації фрагментів на весь період лікування аж до зрощення перелому, а також рання активізація пацієнтів з проведенням функціонального лікування.

Калашніков А.В., Літун Ю.М.
ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН
України», м. Київ, Україна

Альтернативний метод діагностики остеопору

Актуальність. Останнім часом велика увага вітчизняних і зарубіжних учених привернута до проблеми порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини (СФС КТ) як інтегрального показника умов

кровопостачання, метаболізму та нейрогуморальної регуляції. Остеопороз є одним із проявів порушень СФС КТ, який значно обмежує можливості для стабільної фіксації кісткових уламків та ефективного використання металевих імплантатів, погіршує місцеві умови для проведення функціонального лікування. Актуальним завданням є розроблення дешевого, надійного, доступного для широкого використання методу оцінки стану кісткової тканини.

Мета роботи — розробити безапаратний метод діагностики остеопорозу, провести його аналіз та кореляцію із клініко-лабораторними методиками.

Матеріали та методи. Для вивчення проявів порушень СФС КТ включено 337 постраждалих із переломами довгих кісток кінцівок. Усім хворим виконували клінічні та рентгенологічні дослідження, імунологічні, сонографічні, доплерографічні, денситометричні, термографічні, біохімічні й гістофізіологічні дослідження. Усі дослідження проведені в динаміці. Статистичну обробку результатів проводили за допомогою загальноприйнятих методів із використанням критеріїв різниці між двома сукупностями, дисперсійного та кореляційного аналізів.

Результати та їх обговорення. На основі визначення основних факторів ризику виникнення остеопорозу, створення системи індексації та математичного обчислення коефіцієнтів їх впливу на виникнення порушень СФС КТ розроблений альтернативний (безапаратний) метод діагностики системного остеопорозу. Коефіцієнт ризику виникнення остеопорозу у хворих визначали за формулою:

$$k = N_i / N_{I_{\max}}$$

де N_i — кількість обстежених, у яких був наявним фактор ризику, N — загальна кількість обстежених, $I_{\max}$ — максимальна індексна оцінка фактора ризику.

При цьому вірогідність виникнення остеопорозу (P) визначали за формулою:

$$P = \sum_{i=1}^n X_n$$

де X_i та X_n — значення конкретних індексів факторів ризику виникнення остеопорозу у даного хворого.

При значенні $P > 1,5$ вірогідність виникнення остеопорозу є високою, в межах від 1,0 до 1,5 — середньою, при $P < 1,0$ — низькою.

Вивчення поширеності факторів ризику остеопорозу за допомогою розробленого методу діагностики показало високий ступінь відповідності отриманих даних порівняно з результатами ультразвукової денситометрії хворих. Наявність системних порушень СФС КТ, яку виявляли за допомогою денситометричного дослідження, знаходилась у відповідності з підвищеним ризиком виникнення остеопорозу ($P > 1,5$), обчисленим за допомогою алгоритму діагностики в усіх обстежених. Низька вірогідність виникнення остеопорозу ($P < 1,0$) відповідала відсутності порушень СФС КТ у всіх хворих, які обстежені за допомогою ультразвукової

денситометрії. Ефективність діагностики системних порушень СФС КТ при цьому становила 92 %.

Висновки. Безапаратний спосіб діагностики остеопорозу у постраждалих із переломами кісток дає можливість раннього виявлення, лікування та профілактики погіршення структурно-функціонального стану кісткової тканини.

Нішкунмай О.І.¹, Нікітін О.Д.¹, Кордубайло І.А.¹, Атаманенко О.А.², Лазарєв П.О.¹, Лазарєва К.П.¹

¹Національний медичний університет

ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

²КНП «Олександрівська клінічна лікарня», м. Київ, Україна

Сечокам'яна хвороба, кальцифікація судин та вторинний гіперпаратиреоз — невирішені питання коморбідності

У структурі захворюваності та смертності серцево-судинна патологія посідає провідні місця. Існують гіпотези, що кальцифікація судин — один із факторів ризику розвитку серцево-судинних катастроф, яка збільшується завдяки виходу кальцію з депо — кісткової тканини та його накопиченню в судинах, але механізми цього процесу залишаються не з'ясованими. Існує думка щодо впливу дефіциту вітаміну D на механізми кальцифікації судин. D-дефіцит спричинює гіпокальціємію, яка, в свою чергу, індукує розвиток вторинного гіперпаратиреозу та зростання швидкості резорбції кісткової тканини, виникнення остеопорозу й посилення виведення кальцію з депо, а також прискорює його абсорбцію в кишечнику та надходження в судини (посилюючи процеси їх кальцинозу) та нирки, утворюючи мікроліти.

Підвищення жорсткості артерій внаслідок кальцинозу є відомим незалежним предиктором серцево-судинної захворюваності й смертності. Цікавим є пошук нових факторів серцево-судинного ризику у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та їх внеску в розвиток судинної жорсткості та кальцифікації. У багатьох дослідженнях доведено кореляційні зв'язки між низьким рівнем вітаміну D, підвищенням рівня паратиреоїдного гормону та показниками жорсткості судин і ризиком інфаркту міокарда, нестабільністю артеріального тиску.

У профілактиці остеопорозу велике значення відіграє вживання в добовому раціоні достатньої кількості продуктів, що містять кальцій, а також застосування препаратів кальцію та вітаміну D. Однак фактично профілактичне лікування отримує менше 30 % пацієнтів. Однією з важливих причин недостатнього вживання кальційвмісних продуктів і лікарських засобів є тривога не тільки пацієнтів, але, що дуже важливо, й лікарів щодо можливого провокування або розвитку сечокам'яної хвороби.

Це має серйозні обґрунтування, оскільки нефролітіаз зустрічається приблизно у 5 % населення, а ризик утворення каменів у нирках протягом життя становить 8–10 %. Тому вивчення патогенетичних механізмів і розроблення методів профілактики та лікування позаскелетних ускладнень вторинного гіперпаратиреозу надзвичайно важливі.

Важливо приймати до уваги, що на тлі гіпертензивної, атеросклеротичної хвороби нирок, тубулоінтерстиціальних уражень нирок при зниженні швидкості клубочкової фільтрації зменшується синтез 1α -гідроксилази — ферменту, за допомогою якого 25-гідроксиколекальциферол ($25(\text{OH})\text{D}_3$, кальцидіол) перетворюється на активну форму вітаміну D_3 — 1,25-дигідроксиколекальциферол ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, кальцитріол — D-гормон) і розвивається вторинний гіперпаратиреоз. У такому випадку з метою корекції поряд з лікуванням сечокам'яної хвороби (санаторно-курортне лікування, застосування сумішей, проведення сеансів дистанційного дроблення конкременту) необхідно призначати активні метаболіти вітаміну D (альфакальцидолу) з подальшим моніторингом рівня іонізованого кальцію, фосфору, паратгормону крові та проведенням рентгенденситометрії.

Омельчук В.П.¹, Омельчук І.В.²

¹Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна

²КНП «ОКЛ Івано-Франківської обласної ради», м. Івано-Франківськ, Україна

Особливості діагностики та лікування подагричних тофусів атипової локалізації

Актуальність. У літературі описані казуїстичні атипові випадки первинних накопичень уратів при подагрі, що розпочинаються в сухожилках, м'язах, шкірі або нирках. Діагностика вказаної патології часто є проблематичною та запізнілою.

Мета дослідження — дослідити атипові локалізації накопичення уратів в ортопедо-травматологічних хворих, вивчити особливості їх діагностики та лікування.

Матеріали та методи. Хворі з атиповими локалізаціями накопичення уратів (5 хворих). Клінічні, лабораторні, ультрасонографічні, рентгенологічні, гістологічні методи дослідження, спіральна комп'ютерна томографія (СКТ), магнітно-резонансна томографія (МРТ).

Результати та їх обговорення. Спостерігали 5 хворих чоловічої статі віком від 53 до 64 років з подагричним 8–12-річним анамнезом, яким видаляли металеві пластини після консолидації переломів стегнової (3 хворих) та великогомілкової (2 осіб) кісток. При видаленні пластин у всіх відмічено накопичення тофусних мас у фіброзних футлярах, сформованих навколо пластин, а також навколо гвинтів, у візуально суттєвих

кількостях (5–10 мл). Рани загоїлися первинним натягом. Сечова кислота становила 485–530 мкмоль/л, при цьому клінічних ознак загострення подагри ні в кого не було.

Клінічний приклад. Хворий К.В., 53 років, хворіє на подагру близько 10 років, систематично не лікується та не дотримується обмежувальної дієти, часто зловживає алкоголем. Має тофуси середніх розмірів на стопах, ліктях, завитках вушних раковин. Шість років тому хворому виконаний остеосинтез перелому правої стегнової кістки в нижній третині пластиною. Ускладнень не було, перелом консолидувався, функція кінцівки відновлена повністю. Своєчасним рекомендованим видаленням пластини зневажав. Надійшов із скаргами на зміни в ділянці післяопераційного рубця, де 3 тижні тому з'явилося неболюче розм'якшене випинання 2×2 см, шкіра над ним мала синюво-багряний колір. Виникла підозра на формування «пізньої» лігатурної нориці або абсцесу в ділянці післяопераційного рубця. При операції висічено рубець на всю глибину м'яких тканин разом із вказаним утвором, одним блоком видалена пластинка.

Відмічено накопичення навколо деяких гвинтів та самої пластини тофусних мас білого кольору, пастоподібної консистенції, загалом до 5 мл. Післяопераційна рана загоїлася первинним натягом. Сечова кислота становила 530 мкмоль/л.

При візуальному дослідженні макропрепарату після розсічення його капсули виділилися пастоподібні маси білого кольору об'ємом до 6 мл, які розцінено як вміст подагричного тофусу. При гістологічному дослідженні виявлено значні накопичення уратів у вигляді безструктурних, інколи зернистих мас, безпосередньо в товщі дерми, в окремих місцях у вигляді голчастих кристалів. Навколо їх відкладень — розвиток грануляційної або грубої сполучної тканини. У цілому в усіх наявних шматочках біоптату відмічалась демонстрація патоморфологічного комплексу, що характеризує подагричний вузлик-тофус: центральне розташування відкладень уратів; місцева тканинна дистрофія, некроз, деструкція; перифокальна запальна реакція, що супроводжується плазмоклітинною, лімфоїдною інфільтрацією з явищами фагоцитозу уратів, що призвело до розвитку фіброзу по периферії вузлика. Вказані локалізації накопичення тофусних мас без клінічних проявів розцінені нами як рідкісні, атипові, що заслуговують на окрему увагу.

Висновки. У хронічно хворих на подагру відкладення уратних мас з формуванням перифокальних запальних змін та подагричних вузликів можна спостерігати в осередках посиленої регенерації, особливо навколо імплантатів металоконструкцій, при цьому клінічні прояви загострення подагри можуть бути відсутні. Локалізація вузликів може мати різноманітний характер. У хворих з хронічною подагрою доцільно після операції металоостеосинтезу переломів чи імплантації ендопротезів проводити регулярний моніторинг та корекцію рівня сечової кислоти на період імплантації металоконструкції, яку, за показаннями, слід своєчас-

но видаляти. Додаткові методи обстеження у вказаного контингенту (лабораторні, ультрасонографічні, рентгенологічні, СКТ і МРТ) дозволяють на доклінічному рівні діагностувати потенційну загрозу місцевих ускладнень і своєчасно прийняти адекватні заходи для їх попередження. При патоморфологічному дослідженні будь-якого матеріалу слід обов'язково інформувати лікаря-патолога про супутнє захворювання пацієнта на подагру, яке, на перший погляд, не пов'язане з основним захворюванням.

Осман Н.С., Фролова Т.В., Стенкова Н.Ф., Коліушко К.Г.
Харківський національний медичний університет,
м. Харків, Україна

Результати вибіркового моніторингу поліморфізмів BsmI та FokI гена VDR у дітей

Актуальність. Активний розвиток молекулярної діагностики сприяє діагностиці та визначенню особливостей не тільки орфанних, але й інших захворювань, їх асоціацій з автоімунною патологією, захворюваннями центральної нервової, серцево-судинної, кістково-м'язової та інших систем. На сьогодні можна стверджувати, що більша частина геному людини розшифрована й кожен ген має свою карту. Так, частково вивчені поліморфізми гена VDR, шість з яких активно обговорюються. Відомо, що поліморфізми BsmI та FokI гена VDR відповідають за активність рецепторів клітини до вітаміну D₃, що пояснює актуальність і необхідність їх дослідження у періоди активного росту дитини, патології кісткової тканини та їх асоціацій з іншими захворюваннями.

Мета дослідження — провести вибіркового моніторинг поліморфізмів BsmI та FokI гена VDR у дітей.

Матеріали та методи. Обстежено 205 умовно здорових дітей віком 9–17 років. У дослідження не були включені діти з хронічною соматичною, ендокринною, спадковою патологією та захворюваннями кістково-м'язової системи. Обстеження включало аналіз даних анамнезу, загальноклінічне обстеження з оцінкою рівня фізичного (WHO «Child Growth Standards», 2007) та статевого розвитку (шкала Таннера), визначення поліморфізмів BsmI (с.1024+283 G>A) та FokI (30920 A>G) гена VDR за методом полімеразної ланцюгової реакції (Realtime). Як біоматеріал використовували букальний зскрібок. Обробку отриманих результатів проводили за допомогою програм Microsoft Office Excel 2007 та Statistica 7.

Результати. Аналіз отриманих даних показав, що у 48,76 % обстежених дітей не виявлено мутацій поліморфізму BsmI гена VDR, гетерозиготну мутацію діагностовано у 41,32 % дітей, гомозиготну мутацію — у 9,92 % дітей. Поліморфні варіанти FokI гена VDR роз-

поділились таким чином: не виявлено мутації у 27,81 % дітей, гетерозиготна мутація виявлена у 61,95 % дітей, гомозиготна мутація — у 10,24 % дітей.

Оскільки відомо, що ген VDR відповідає за роботу рецепторів до вітаміну D₃, патологічні мутації його різноманітних поліморфізмів призводять до пригнічення рецепторної функції мембрани клітин. Тобто навіть при адекватній забезпеченості організму дитини вітаміном D₃ його функції не будуть повністю реалізовані.

Висновки. У більш ніж 50 % дітей, які постійно мешкають у Харківському регіоні, виявлені патологічні поліморфні варіанти гена рецептора вітаміну D₃, при цьому патологічні варіанти поліморфізму FokI мають майже 73 % дітей. Це свідчить про те, що діти мають ризики щодо розвитку порушень фосфорно-кальцієвого обміну та мінералізації кісткової тканини. Отримані дані не є достатніми для остаточних висновків щодо особливостей поширеності поліморфних варіантів гена VDR на рівні всієї дитячої популяції Харківського регіону, тому дослідження в цьому напрямку тривають.

Романенко М.С., Синюк Л.Л., Півень Л.В., Іваненко Л.Д.
ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ, Україна

Харчовий патерн і остеопороз: приховані ризики

Харчування — важливий модифікований чинник впливу на здоров'я людини та зокрема на структурно-функціональний стан кісткової тканини. Відомо, що нутрієнти, крім того, що є пластичним матеріалом, можуть впливати на стан кісткової тканини опосередковано через модуляцію запальної та імунної відповіді або ж регуляцію кислотно-лужної рівноваги. Окрім широко відомих нутритивних факторів впливу на мінеральну щільність кісткової тканини (МЩКТ), таких як кальцій та вітамін D, привертає увагу зв'язок між показниками МЩКТ та споживанням низки інших мікронутрієнтів, а також певних харчових продуктів і харчового патерну в цілому. Так, одноментні дослідження демонструють вищі показники МЩКТ у людей, які споживають порівняно більше магнію, вітаміну А, бета-каротину, флавоноїдів, вітаміну Е тощо.

Застосування класичного багатовимірної масштабування на сьогодні дозволяє вирізнити певні харчові патерни, пов'язані із показниками МЩКТ. Позитивний зв'язок виявлено, зокрема, для раціонів, які включають споживання цільних злаків, овочів і фруктів, птиці та риби. Негативний зв'язок — для патернів, що відповідають або наближені до харчування за західним типом (підвищений уміст рафінованих продуктів, очищених злаків, солодощів, обробленого м'яса). Поясненням знайденому зв'язку може бути,

з одного боку, прозапальна спрямованість харчування за західним типом. Це узгоджується із залежністю низьких показників МЩКТ на рівні поперекового відділу хребта та шийки стегнової кістки, ризику остеопорозу та переломів від запального індексу раціону (*dietary inflammatory index*). З іншого боку, харчовий патерн може впливати на показники МЩКТ через залучення кальцію кісткової тканини до регуляції кислотно-лужної рівноваги. Так, при більшому вмісті в раціоні нутрієнтів попередників кислот, що є однією з характеристик харчування за західним типом, зростає використання кальцію для стабілізації рН внутрішніх середовищ.

При визначенні раціонів, які підвищують ризик остеопорозу, зустрічаються певні суперечності щодо його зв'язку із вживанням продуктів, багатих на білок. Достатнє надходження білка важливе для збереження нормальних показників МЩКТ. Разом з тим існуючі суперечності торкаються рівнів споживання м'яса в цілому та молочних продуктів, що можна пояснити відмінностями групування продуктів у харчовий патерн у різних дослідженнях, а також різною культурою споживання цих продуктів у окремих країнах.

Таким чином, існуючі дані свідчать про зв'язок харчового патерну зі станом кісткової тканини. Модифікація харчування для профілактики та лікування остеопорозу має включати як покращення мікронутрієнтного складу раціону, так і зменшення прозапального впливу та зниження навантаження на систему кислотно-лужної рівноваги.

Стахова А.П., Кондратюк В.Є.
Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Спіронолактон у хворих на ревматоїдний артрит старшого віку в поєднанні з резистентною артеріальною гіпертензією: ефективність дії на структурну перебудову міокарда

Актуальність. У хворих з ревматоїдним артритом (РА) підвищується серцево-судинний ризик вдвічі, що корелює зі зростанням частоти артеріальної гіпертензії (АГ) та характеризується гіршим контролем і поєднанням з резистентною АГ (РАГ), що призводить до значної структурної перебудови міокарда.

Метою дослідження було вивчення впливу спіронолактону в складі 12-місячної комбінованої терапії (інгібітор АПФ, блокатор кальцієвих каналів, діуретик, статин та імуносупресор (метотрексат)) на структурні зміни міокарда у хворих на РАГ у поєднанні з РА.

Матеріали та методи. Обстежено 60 пацієнтів (середній вік — $67,0 \pm 8,0$ року; 52 % жінок) з РАГ у поєднанні з РА, які були розподілені на дві групи. Хво-

рим 1-ї групи до потрійної антигіпертензивної терапії додавали спіронолактон ($n = 30$), у групі 2 лікування було залишено незмінним ($n = 30$). Тривалість лікування — 12 місяців. Проводили ехокардіографію, визначали ступінь дилатації лівого передсердя (ЛП). На основі показників відносної товщини стінок (ВТС), індексу маси міокарда лівого шлуночка (ЛШ) (ІММЛШ) та кінцево-діастолічного об'єму/площі поверхні тіла (КДО/ППТ) були виокремлені 4 типи геометрії ЛШ: концентрична гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ) з дилатацією, концентрична ГЛШ без дилатації, ексцентрична ГЛШ з дилатацією, ексцентрична ГЛШ без дилатації та нормальна геометрія ЛШ.

Результати. Додавання до терапії спіронолактону призводило до зменшення кількості хворих з дилатацією ЛП з 86,7 до 63,3 % ($\chi^2 = 4,4$, $p = 0,037$) і ГЛШ з 90,0 до 80,0 % ($\chi^2 = 3,9$, $p = 0,048$), що поєднувалось зі зменшенням ексцентричної та концентричної ГЛШ з дилатацією ЛШ у 2,2 і 2,5 рази відповідно, при прогресуванні гіпертензивного ремоделювання ЛШ у хворих без спіронолактону: збільшувалось виявлення концентричної ГЛШ без дилатації ЛШ на 16,7 % ($\chi^2 = 3,3$, $p = 0,04$). Спіронолактон призводив до зменшення ІММЛШ (на 13,0 %, $p < 0,01$) шляхом зменшення ступеня дилатації ЛШ (на 7,3 %, $p < 0,01$) і регресу збільшення товщини стінок (відповідно МШП і ЗС ЛШ на 17,3 і 15,2 %, обидва $p < 0,01$). Регрес ГЛШ асоціювався з покращанням скоротливої здатності ЛШ, як регіонарної (FS), так і глобальної (ФВ), — на 15,5 і 7,9 % відповідно (обидва $p < 0,01$).

Висновки. Для хворих старшого віку на РА в поєднанні з РАГ на фоні прийому спіронолактону відзначається більш суттєвий регрес дилатації за рахунок зменшення товщини стінок, що супроводжується з покращанням скоротливої здатності міокарда.

Страфун С.С., Білявський В.О.
ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН
України», м. Київ, Україна

Біль у ліктьовому куті зап'ястка: сучасний стан проблеми у пацієнтів літнього віку

Біль у ліктьовому куті зап'ястка часто є викликом для сімейних лікарів і власне ортопедів-травматологів, кистьових хірургів. Така репутація спричинена комплексом діагностичних проблем, які повинні вирішити вищезгадані спеціальності. Біль може бути гострим або хронічним, а диференційний діагноз буде включати травми кісток зап'ястка, пошкодження капсульно-зв'язкового апарату, теносиновіти сухожилків, псевдоподагру, при якій у 74 % кальцифікується ліктьовий кут зап'ястка (Saffar), нестабільність дистального радіоульнарного суглоба (ДРУС), яка у 50 % випадків первинного звернення не діагностується (Wassink), васкулярні, неврологічні порушення та

власне деформуючий остеоартроз дистального радіо-ульнарного та міжзап'ясткових суглобів. Анамнез є важливою складовою у пацієнтів літнього віку, оскільки остеопоротичні переломи дистального епіметафізу променевої кістки без зміщення уламків у майбутньому спричиняють нестабільність (від 11 до 19 % за даними Qualbauer) та артрози ДРУС. Фізикальне обстеження базується на знаннях анатомії та на розумінні семіотики захворювань даної ділянки (більше 50 патологій) разом із провокативними маневрами, наприклад тестом клавіші, балотування голівки ліктьової кістки, півмісяцево-тригранного перекошування та іншими специфічними тестами. Значного розвитку досягли додаткові методи досліджень, особливо магнітно-резонансна томографія кистьового суглоба, але правильна укладка пацієнта для дослідження є запорукою успіху. Останніми роками в Україні починають використовувати діагностичну та лікувальну артроскопію кистьового суглоба, яка є методом вибору у пацієнтів зі значними супутніми патологіями та в літніх пацієнтів. Доповідь ґрунтується на приблизно 600 пацієнтах з болем у ліктьовому куті зап'ястка, обстежених і пролікованих в умовах ДУ «ІТО НАМН України» в період з 2014 року й середнім віком 50–75 років, та дозволяє визначити алгоритм прийняття рішень у пацієнтів з даною проблемою.

Страфун С.С., Галій Ю.І., Лисак А.С.
ДУ «Інститут травматології та ортопедії
НАМН України», м. Київ, Україна

Вивчення впливу аспірату кісткового мозку на денервованій м'яз за даними електроміографічного дослідження

Актуальність. 1,3–2,8 % у структурі загального травматизму займають травматичні ураження периферичних нервів кінцівок. Метааналіз літературних даних щодо результатів мікрохірургічного відновлення периферичних нервів, проведений у 2005 році, показав, що задовільних результатів функціонального відновлення вдалось досягнути лише у 51,6 % пацієнтів. У сучасному розумінні денерваційно-реіннерваційного процесу, який відбувається в системі «периферичний нерв — скелетний м'яз», основними причинами незадовільних результатів є проблема денерваційних змін шваннівських клітин у дистальному відділі ураженого нерва, нейром'язових синапсів та вторинні зміни, що відбуваються в м'язових волокнах при тривалому періоді денервації.

Мета дослідження — вивчити в експерименті вплив аспірату кісткового мозку на перебіг денерваційно-реіннерваційних процесів у скелетних м'язах, використовуючи нейрофізіологічні методи дослідження.

Матеріали та методи. Експериментальне дослідження проведено на 36 статевозрілих кролях вагою 3–4 кг. За базову експериментальну модель було взято

модель ушкодження периферичного нерва. Експериментальні тварини були розподілені на 4 групи, по 9 тварин у кожній (по 3 тварини на кожен період експерименту). На 8, 12 та 16-й тиждень після хірургічного втручання всім тваринам виконували голкову електро-нейроміографію цільових м'язів (*m. gastrocnemius* та *m. tibialis anterior*) для вивчення денерваційно-реіннерваційних змін.

Результати та їх обговорення. Результати електро-міографічного дослідження цільових м'язів експериментальних тварин наведені у доповіді. Як норму ми приймали показники параметрів потенціалів рухових одиниць, що були зареєстровані під час дослідження контралатеральних (не оперованих) тазових кінцівок тварин.

У групах, де виконували введення аспірату кісткового мозку в цільові м'язи, було зареєстровано вірогідно ($p = 0,07$) більшу кількість потенціалів рухових одиниць порівняно з групою, де введення аспірату кісткового мозку не виконувалось. Зміни параметрів зареєстрованих потенціалів рухових одиниць у всіх групах відповідали загальним характеристикам денерваційно-реіннерваційного процесу.

Висновки. Введення аспірату кісткового мозку в цільові м'язи під час оперативного втручання та на ранніх етапах реіннервації вірогідно ($\alpha = 0,07$) сприяє покращенню реіннерваційних процесів у м'язах, що проявляється реєстрацією більшої кількості потенціалів рухових одиниць.

Страфун С.С., Занько І.С.
ДУ «Інститут травматології та ортопедії
НАМН України», м. Київ, Україна

Причини протезування плечового суглоба у хворих із травматичними ушкодженнями проксимального відділу плечової кістки та їх наслідками

Мета дослідження — проаналізувати причини травматичних ушкоджень проксимального метаепіфізу плечової кістки, що призводять до протезування плечового суглоба.

Матеріали та методи. Проведено ретроспективний аналіз 160 хворих, яким було виконано однополюсне тотальне та реверсивне протезування плечового суглоба в період з 2010 по 2020 рік у відділі реконструктивно-відновної хірургії верхньої кінцівки Державної установи «Інститут травматології та ортопедії НАМН України» (м. Київ). Середній вік хворих становив $64,2 \pm 10,9$ року, чоловіків було 72, жінок — 89. Особи віком 14–44 років становили 5,2 %, 45–64 років — 36,8 %, 66 років і старше — 58 %. Середній термін звернення за спеціалізованою медичною допомогою після травми коливався й становив $24,0 \pm 10,9$ дня, від початку захворювання — $50,6 \pm 81,1$ міс. Серед причин звернень відсоток свіжих травм становив 41,25, після-

травматичних ушкоджень — 36,8. Середній термін перебування в стаціонарі — $13,74 \pm 7,05$ дня. Механізм травматичних ушкоджень: падіння в побуті на руку ($n = 97$), дорожні транспортні пригоди ($n = 10$), стан після металоостеосинтезу ($n = 113$). Діагностика ушкоджень ПЕМ плечової кістки виконувалась у доопераційному періоді з використанням рентгенологічного дослідження, магнітно-резонансної томографії та КТ дослідження.

Результати та їх обговорення. За нашими даними, в структурі хворих у відділі реконструктивно-відновної хірургії верхньої кінцівки протезування плечового суглоба виконувалось при уламкових переломах проксимального епіметафізу плечової кістки (тип 3 та тип 4 за Neer) — 63 хворих (41,25 %); травматичних застарілих масивних ушкодженнях ротаторної манжети плеча — 13 (8,1 %) хворих; післятравматичному асептичному некрозі — 34 (21,2 %) обстежених та при хибних суглобах — у 12 (7,5 %) осіб.

Із аналізу структури видно, що більшість операцій виконано з приводу гострої травми та застарілих травматичних ушкодженнях голівки та хірургічної шийки плечової кістки, особливо у пацієнтів старше 66 років (82,55 % від усіх оперованих). Переломи проксимального епіметафізу плечової кістки хворі отримували внаслідок високоенергетичних травм — падіння з висоти більше 2 м на верхню кінцівку (57 хворих), падіння з висоти власного зросту на верхню кінцівку (32 хворих), безпосередньо прямого удару в ділянку плечового суглоба (10 хворих), внаслідок дорожньо-транспортних пригод (10 хворих), а також під час епізоду епілептичного нападу (6 хворих). Згідно з КТ-обстеженням, у структурі переломів проксимального епіметафізу плечової кістки тип 3 за Neer — 28 хворих, тип 4 за Neer — 35 хворих.

До наслідків травм ми віднесли пацієнтів: 1) із післятравматичним асептичним некрозом голівки плечової кістки (21,2 %), що виник внаслідок попереднього проведеного остеосинтезу плечової кістки (18 хворих) та застарілих не діагностованих травм ділянки плечового суглобу (більше 1 року), коли хворі не звертались за медичною допомогою (5 хворих); 2) несправжнім суглобом (псевдоартрозом) після попереднього проведеного консервативного лікування переломів плечової кістки A1–A2 типу (ASIF, 5 хворих) та 3) станом після остеосинтезу переломів B1–B2 типу (ASIF) спеціалізованими пластинами, що пов'язано з порушенням принципів АО та інших чинників (7 хворих).

Ротаторна артропатія плечового суглоба мала місце у хворих із масивними травматичними ушкодженнями сухожилків РПМ (за класифікацією Snyder) 3-го ст., що отримані внаслідок падіння з висоти на верхню кінцівку (6 хворих), при жировій дистрофії надостьового м'яза 3–4-го ст. за Goutaillier (2 хворих), що мала місце супутньо при травматичних ушкодженнях сухожилків РМП та дегенеративних вікових змінах, і станах після неефективного попереднього проведеного хірургічного лікування (артроскопії плечового суглоба, шви РМП, дебрідмент) (у 2 хворих).

Асептичний некроз голівки плечової кістки був виявлений у більшості після ятрогенного впливу: введення внутрішньосуглобових ін'єкцій глюкокортикоїдів (більше 10 ін'єкцій в один суглоб, 8 хворих), проведеної попередньої хіміотерапії (2 хворих), тривалих силових спортивних навантажень (паверліфтинг, 5 хворих), спадкових захворювань (2 хворих) та невстановленої етіології (10 хворих).

У більшості випадків хворим було виконано однополюсне протезування плечового суглоба — 126 (78,7 %), крім того, виконувалось реверсивне (25 осіб, 15,6 %) та totale протезування (9 хворих, 5,6 %).

Висновки. Аналіз наших спостережень показав, що причинами протезування плечового суглоба є тяжкі ушкодження, що виникають при високоенергетичних травмах, незадовільних результатах попереднього хірургічного лікування, ятрогенних впливах тощо.

Страфун С.С., Кулик Ю.А., Білявський В.О.
ДУ «Інститут травматології та ортопедії
НАМН України», м. Київ, Україна

Часткові (парціальні) ушкодження великого грудного м'яза

Часткові (парціальні) ушкодження великого грудного м'яза (ВГМ) зустрічаються вкрай рідко, проте вони потребують подальшого вивчення.

Матеріали та методи. Ми проспективно проаналізували історії хвороби пацієнтів з ушкодженням ВГМ за період з 2011 по 2020 рік, які отримували лікування у відділенні мікрохірургії та реконструктивно-відновної хірургії верхньої кінцівки ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України» (м. Київ). Нашими критеріями вибору були хворі з частковими (парціальними) ушкодженнями ВГМ з мінімальним спостереженням 1 рік. Ми виявили 9 пацієнтів, які відповідали критеріям вибору. Під час першого звернення було ретельно зібрано анамнез, обстежено клінічно та за допомогою ультразвукового дослідження та магнітно-резонансної томографії (МРТ). Заповнено опитувальники Quick DASH та «Опитувальник суб'єктивної оцінки пацієнтів з ушкодженням ВГМ» (при першому візиті та через 12 міс.) і проведено їх статистичний аналіз.

Результати. Середній вік пацієнтів з частковими (парціальними) ушкодженнями ВГМ становив $37,4 \pm 10,8$ року (від 22 до 54 років), 8 чоловіків та 1 жінка. Період спостереження становив $12,0 \pm 2,8$ місяця після операції або без операції. П'ять пацієнтів (55,6 %) отримали травми сухожильно-м'язового переходу ПС; 3 особи (33,3 %) — сухожилля ПД та 1 пацієнт (11,1 %) — м'яза ПВ за класифікацією Cordasco (2020). Усі пацієнти заперечували прийом стероїдів для збільшення м'язової маси. Хірургічне лікування проводилося протягом 10–643 днів. Два пацієнти мали гострі ушкодження (до 8 тижнів), 3 — застарілі (більше 8 тижнів).

До лікування у відділенні за шкалою Quick DASH стан хворих, яким було проведено оперативне лікування, становив $77,40 \pm 12,05$ бала, у тих, хто лікувався консервативно, — $87,30 \pm 9,21$ бала ($p = 0,69$). Стан обстежених хворих за «Опитувальником суб'єктивної оцінки пацієнтів з ушкодженням ВГМ» до лікування дорівнював $79,00 \pm 10,56$ бала у групі, яка лікувалася оперативним лікуванням, і $81,30 \pm 2,63$ бала у групі з консервативним лікуванням ($p = 0,69$). За двома опитувальниками групи були однорідними та відповідали незадовільному стану хворих.

Через $12,0 \pm 2,8$ місяця повторно проводилась оцінка результатів лікування. Показники за шкалою Quick DASH у групі хворих оперативного лікування становили $14,20 \pm 9,55$ бала та консервативного — $69,8 \pm 6,4$ бала ($p = 0,00002$). Показники «Опитувальника суб'єктивної оцінки пацієнтів з ушкодженням ВГМ» у групі оперативного лікування — $11,8 \pm 11,1$ бала та $72,50 \pm 7,04$ бала у групі консервативного лікування ($p = 0,00003$). Відповідно до розрахунків наявна статистично значуща різниця та результат консервативного лікування визнаний як незадовільний.

Як за шкалою Quick DASH, так і за «Опитувальником суб'єктивної оцінки пацієнтів з ушкодженням ВГМ» результати були негативними в обох групах на момент початку лікування. Через рік після лікування в оперованій групі спостерігалися відмінні та хороші результати, у консервативній — незадовільні результати. Ми не відзначили жодних ускладнень після хірургічних втручань у цієї групи пацієнтів.

Висновки. Таким чином, часткові (парціальні) ушкодження ВГМ зустрічаються рідко й часто не діагностуються. Ушкодження потребує ретельного диференціювання та додаткових методів обстеження. Золотим стандартом діагностики часткових ушкоджень ВГМ є МРТ. Фізично активні пацієнти з частковими (парціальними) ушкодженнями ВГМ потребують оперативного лікування, яке дозволяє отримати відмінні та добрі результати, консервативне — незадовільні. У зв'язку з наявністю малої кількості пацієнтів у нашому дослідженні тактика лікування часткових (парціальних) ушкоджень ВГМ потребує подальшого дослідження.

Сулима В.С., Валовіна Ю.Д., Філяк Ю.О.
Івано-Франківський національний медичний
університет, м. Івано-Франківськ, Україна

Ускладнення хірургічного лікування хворих літнього віку з переломами проксимального відділу стегнової кістки

Важливою медико-соціальною проблемою залишається лікування літніх осіб з переломами проксимального відділу стегнової кістки (ППВСК). У пацієнтів з ознаками остеопорузу навіть після успішного хірургічного

втручання кількість ускладнень у післяопераційному періоді сягає 7–15 %.

Мета дослідження — визначити характер післяопераційних ускладнень у хворих літнього віку з ППВСК.

Матеріали та методи. Проведено аналіз результатів лікування 98 хворих літнього віку (середній вік — $76,2 \pm 10,3$ року), із них 12 осіб було чоловічої та 56 жіночої статі. Після загальноклінічних обстежень, ортопедичного огляду, рентгенографії стегна та кульшового суглоба з визначенням типу перелому та ступеня зміщення уламків протягом трьох діб виконали остеосинтез цефаломедулярним фіксатором PFNA. Серед переломів у $84,8 \pm 7,1$ % осіб переважали переломи типу 31 A2.2–2.3, A3.2–3.3. Спостереження проводили протягом 36 міс. за 68 хворими, з якими вдалося встановити контакт.

Результати. Вторинне післяопераційне зміщення кісткових фрагментів із прорізуванням «cut-out» шийкового компоненту виявили у 7,4 % ($n = 5$) пацієнтів протягом 6 місяців після операції, міграцію шийкового компонента — у 4,4 % ($n = 3$) протягом 1 місяця. Порушення розташування шийкового компоненту (за індексом Parker) при остеосинтезі виявлено на контрольних рентгенограмах у 3 хворих, що могло стати причиною ускладнень. Нагноєння післяопераційної рани відбулось у 2,9 % ($n = 2$) випадків. Загальний показник ускладнень протягом 36 місяців становив 14,7 %.

Висновки. Ускладнення («cut-out», міграція) залежать не тільки від технічних недоліків оперативного лікування осіб літнього віку, але й від інших причин, зокрема стану кісткової тканини, який потребує не тільки доопераційного визначення, але й контролю протягом тривалої післяопераційної медикаментозної корекції.

Яковлева О.О., Масік Н.П.
Вінницький національний медичний університет
ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

Полярні варіанти маси тіла і механіка дихання при коморбідності ХОЗЛ і цукрового діабету

Актуальність. Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) — поширена патологія, частота якої, за прогнозами, в найближчі роки зростатиме й за значущістю досягне 3–4-го рівня серед причин захворюваності та смертності. Приріст розвитку цукрового діабету (ЦД) у всьому світі також не викликає сумнівів, вселяючи тривогу й розуміння необхідності достатньої уваги до цих нозологій. Встановлено, що ризик розвитку ЦД у пацієнтів з ХОЗЛ вищий, особливо при тяжких формах — групи C і D. У більшості хворих ХОЗЛ асоціюється з супутніми хронічними

захворюваннями, зокрема дисфункцією скелетних м'язів, саркопенією та ожирінням, що призводить до несприятливого впливу на вентиляцію легень. Як ожиріння, так і саркопенія часто поєднуються зі старінням і разом можуть сприяти прогресуванню таких захворювань, як діабет та серцева недостатність. Однак відомості про патофізіологічні механізми, що лежать у основі цієї асоціації, неоднозначні і маловідомі.

Мета дослідження — оцінити результати метааналізів щодо механізмів порушення м'язової системи при коморбідності ХОЗЛ і ЦД.

Результати. З огляду на рекомендації EWGSOP2 (2018), основним критерієм саркопенії слід вважати силу м'язів. Однак при ХОЗЛ цей критерій має суперечливий характер. Особливості клінічного перебігу ХОЗЛ дозволили виділити фенотипи хворих залежно від конституційних змін: бронхітичний та емфізематозний. Пацієнти з бронхітичним типом характеризувались наявністю зайвої маси тіла або ожирінням, тоді як з емфізематозним — наростанням атрофії м'язів, втратою маси тіла. А. Jaitovich та співавт. (2019) вважають, що при однаковому ступені обструкції дихальних шляхів пацієнти з емфізематозним фенотипом мають порівняно більшу втрату м'язів, ніж особи з хронічним бронхітом. В огляді E. Benz та співавт. (2019) проведено аналіз поширеності саркопенії при ХОЗЛ у Європі, Азії та Південній Америці. Автори встановили, що саркопенія реєструвалася в 7,9–66,7 % серед пацієнтів з ХОЗЛ віком 62–84 років. Враховуючи велику різноманітність методів аналізу знежиреної маси, отримані результати відрізнялись з урахуванням гетерогенності джерел: у клінічних умовах (12,4–28,1 %), у населених пунктах серед населення (7,9–8,4 %) або в будинках для осіб літнього віку (53,8–66,7 %). Поширеність саркопенії серед останніх була найбільш високою, за умов виключення цієї групи частота саркопенії зменшилася до 16,5 %. За даними М. Tsekoora та співавт. (2020), поширеність саркопенії у пацієнтів з ХОЗЛ становила 24,6 %. Частота саркопенії при ЦД була вищою (12,9 %) порівняно з контролем (5,4 %) (Pechmann L.M. та співавт., 2020).

Результати численних досліджень вказують на те, що при ХОЗЛ зниження м'язової маси тісно пов'язане з ендокринними розладами, зокрема дисфункцією в системі «соматотропний гормон — інсуліноподібний фактор росту-1», зниженням рівня тестостерону і його попередника — дегідроепіандростерона (ДГЕА), а також збільшенням відношення кортизол/ДГЕА. Однак молекулярні механізми ефектів інсуліну, гормонів жирової тканини на м'язову систему залишаються мало вивченими за умов коморбідності ХОЗЛ і ЦД. Особлива роль у цих процесах належить дисбалансу ендогенних гормонів з анаболічними властивостями. Зменшення розмірів м'язових волокон означає втрату маси інсулінчутливої тканини-мішені, що сприяє розвитку інсулінорезистентності, ЦД, а отже, ожиріння та метаболічного синдрому. Виходячи з цього, зменшення м'язової (знежиреної) маси не є ізолюваним про-

цесом, а відбувається з одночасним накопиченням жирової маси.

У роботах S.G. Wannamethee та співавт. (2016) показано, що ожиріння супроводжується надмірною продукцією та порушеною утилізацією ліпідів, які накопичуються ектопічно в скелетних м'язах. Такі внутрішньом'язові ліпіди та їх похідні індукують дисфункцію мітохондрій, що порушує здатність до β-окиснення жирних кислот у м'язах і підвищує утворення активних форм кисню. А. Kalinkovich та співавт. (2017) вважають, що це сприяє виникненню ліпотоксичного середовища й інсулінорезистентності, а також підвищує секрецію деяких прозапальних міокінів, здатних викликати дисфункцію м'язів авто- та паракринним шляхом. У свою чергу, міокіни можуть посилювати запальні процеси в жировій тканині, а також підтримувати стан субклінічного хронічного системного запалення. Це підтверджено дослідженням Satoshi Kurose та співавт. (2021), в якому рівні адипонектину сироватки крові негативно корелювали з маркерами маси й сили скелетних м'язів. Дослідження COPD-Gene показало, що вміст ліпідів у м'язах корелював зі зниженням активності окиснювальних ферментів і фізичною працездатністю. Отже, і міостатин, і адипонектин відіграють важливу роль у функції скелетних м'язів, регулюючи передачу сигналів інсуліну й енергетичний метаболізм і формуючи порочне коло, що підтримує запальний процес одночасно в жировій тканині та скелетних м'язах.

Висновки. Саркопенія та ожиріння, як полярні варіанти маси тіла, справляють взаємно обтяжуючу дію при коморбідності ХОЗЛ і ЦД.

Яременко О.Б., Коляденко Д.І., Матіящук І.Г., Юр'єва Г.О.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Спектр дебютних клініко-лабораторних проявів системного червоного вовчака в осіб різних вікових категорій

Актуальність. Дебют системного червоного вовчака (СЧВ) переважно припадає на проміжок між другою та четвертою декадою життя. Проте можливий також розвиток захворювання як у дитинстві, так і в пері- та постменопаузальному періоді (Ambrose N. та співавт., 2016). Відомості про вплив віку на момент дебюту СЧВ, на його клінічну картину та перебіг залишаються неоднозначними (Massias J.S. та співавт., 2020; Medhat B.M. та співавт., 2020).

Мета дослідження — оцінити спектр дебютних клініко-лабораторних проявів у хворих на СЧВ різних вікових категорій.

Матеріали та методи. Обстежено 258 хворих на СЧВ до початку адекватної терапії, серед яких було 225 жі-

нок (87,2 %) та 33 чоловіки (12,8 %). Медіанне значення віку на момент дебюту СЧВ становило 28 (20–39) років. Було сформовано 3 вікові категорії хворих: I — вік на момент дебюту СЧВ ≤ 18 років ($n = 52$; 20,2 %), II — дебют СЧВ у віці 19–44 років ($n = 161$; 62,4 %), III — дебют захворювання у віці ≥ 45 років ($n = 45$; 17,4 %). Проведено оцінку клінічних даних з визначенням індексу активності СЧВ *SLEDAI*, рівнів швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), С-реактивного білка (СРБ), спектра специфічних аутоантитіл. Для множинного порівняння якісних і кількісних ознак використовували критерій χ^2 і критерій Крускала — Уолліса відповідно.

Результати. Еритематозний висип на обличчі у вигляді метелика спостерігався вірогідно частіше у хворих з дебютом СЧВ у дитячому (40,4 %) та дорослому віці (34,4 %) порівняно з пізнім дебютом СЧВ (15,6 %; $p = 0,04$ і $p = 0,05$ відповідно). Частота дискоїдного висипу та фотосенсибілізації між групами суттєво не відрізнялася. Дебют СЧВ у дорослому віці асоціювався з більшою частотою алопеції (38,8 %) порівняно з ювенільним СЧВ (19,2 %; $p = 0,04$). Крім того, у хворих з дебютом СЧВ у віці 19–44 років найчастіше спостерігались лімфаденопатії (56,3 %), тоді як серед осіб з пізнім дебютом СЧВ частка хворих з лімфаденопатіями становила лише 25 % ($p = 0,001$). Також виявлено статистичну відмінність частоти ураження нирок між групами: у хворих з дебютом СЧВ у дитячому та дорослому віці частота люпус-нефриту була вищою (55,8 та 49,4 % відповідно), ніж у хворих з пізнім дебютом СЧВ (23,8 %; $p = 0,012$ та $p = 0,014$ відповідно). При цьому частота нефротичного синдрому між групами суттєво не відрізнялась ($p = 0,224$). Серозити вірогідно частіше спостерігались у хворих з дебютом СЧВ у старшому (54,5 %) та дорослому віці (43,8 %), ніж при ювенільному дебюті хвороби (23,1 %; $p = 0,011$ та $p = 0,034$ відповідно). Не виявлено відмінностей між групами щодо частоти ураження слизових оболонок, суглобів, судин, легень, нервової системи, гематологічних проявів, конституційних симптомів. Рівень СРБ у пацієнтів з пізнім дебютом СЧВ був вірогідно вищим (14,0 (1,1–46,4) мг/л), ніж при ювенільному СЧВ (0,7 (0,0–12,0) мг/л) ($p < 0,05$). Проте значення ШОЕ та індексу активності *SLEDAI* статистично не відрізнялись між групами. Антитіла до двоспиральної ДНК (АТ-дсДНК) вірогідно частіше виявлялись у хворих з дебютом СЧВ у дитячому (68,6 %) та дорослому віці (70,1 %) порівняно з пізнім дебютом (31,3 %) ($p = 0,016$ та $p = 0,001$ відповідно).

Висновки. У хворих з дебютом СЧВ у дитячому та дорослому віці частіше спостерігаються еритема у вигляді метелика, ураження нирок та позитивність за АТ-дсДНК. Для хворих з дебютом СЧВ у віці 19–44 років характерні більша частота алопеції та лімфаденопатії. У хворих з ювенільним СЧВ рідше спостерігаються серозити порівняно з іншими віковими групами. Рівень СРБ є вищим у хворих з пізнім дебютом СЧВ.

Яременко О.Б., Мазанко К.В.
Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Остеопороз у хворих зі спондилоартритом: результати DEXA

Актуальність. Зменшення кісткової маси (остеопенія або остеопороз) та остеопоротичні переломи хребців є відомими ускладненнями спондилоартриту (СпА), особливо анкілозивного (АС) (Mittra D. та співавт., 2000). Остеопенія та остеопороз можуть розвиватися як на пізніх, так і на ранніх етапах СпА. М.А.С. van der Weijden та співавт. (2011) уперше проаналізували дані подвійної рентгенівської денситометрії (dual-energy x-ray absorptiometry (DEXA)) у хворих зі СпА на ранніх етапах захворювання та встановили, що поширеність низької мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) досягає 47 % у стегновій кістці та в поперековому відділі хребта. Водночас динаміка остеопоротичних і остеосклеротичних змін у хребті в процесі прогресування СпА робить оцінку результатів DEXA неоднозначною.

Мета дослідження — оцінити МЩКТ у хворих зі СпА та визначити його кореляцію з тривалістю захворювання, активністю СпА, змінами в сакроілеальних суглобах (СІС) за даними магнітно-резонансної томографії (МРТ).

Матеріали та методи. 30 хворим зі СпА (середній вік — $39,57 \pm 10,67$ року, середня тривалість захворювання — $8,24 \pm 7,71$ року) була проведена DEXA. Остеопенія та остеопороз визначали за показником Т, який становив від -1 до $-2,5$ та нижче $-2,5$ SD відповідно. Активні запальні зміни в СІС на МРТ визначали за індексом *Spondyloarthritis Research Consortium of Canada* (SPARCC, діапазон 0–72) (Maksymowych W.P. та співавт., 2015). Хронічні зміни в СІС за даними МРТ оцінювали за Датським рахунком (діапазон 0–48) (Madsen K.B., Jurik A.G., 2010). Активність захворювання оцінювали за індексом *ASDAS* (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*), *BASDAI* (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*), С-реактивним білком (СРБ, мг/л) та швидкістю осідання еритроцитів (ШОЕ, мм/год).

Результати. Середнє значення параметрів DEXA становило: для передпліччя МЩКТ — $0,76 \pm 0,09$, Т-показник — $(-0,09) \pm 0,90$, Z-показник — $0,28 \pm 0,89$; для хребта МЩКТ — $0,94 \pm 0,15$, Т-показник — $(-1,28) \pm 1,28$, Z-показник — $(-1,03) \pm 1,27$; для стегнової кістки МЩКТ — $0,84 \pm 0,16$, Т-показник — $(-0,92) \pm 0,94$, Z-показник — $(-0,65) \pm 1,07$. Остеопороз був виявлений у 4 хворих (13,3 %), остеопенія — у 20 хворих (66,7 %). Тривалість захворювання негативно корелювала із загальним показником Т ($r = -0,41$, $p = 0,02$). МЩКТ у стегновій кістці показала негативну кореляцію з СРБ ($r = -0,37$, $p = 0,048$). Інших кореляцій встановлено не було.

Висновки. МШКТ у хворих зі СпА негативно корелює з тривалістю захворювання та рівнем СРБ. Залишається актуальною проблема оцінки результатів DEXA за умов кумуляції остеопроліферативних процесів у хворих зі СпА.

**Яременко О.Б., Сидорова А.О., Федьков Д.Л.,
Добрянський Д.В., Смірнова О.В., Жукова В.С.**
Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Особливості болю в спині у жінок дорослого віку

Мета дослідження — визначити поширеність запального характеру болю в спині у жінок дорослого віку без встановленого діагнозу спондилоартриту, оцінити його провідні характеристики та наявність статевих відмінностей.

Матеріали та методи. Проведено опитування 1019 дорослих жінок без встановленого діагнозу спондилоартриту за допомогою анкети, яка включала 39 питань і була розроблена для уточнень характеристик та поширеності болю в спині. З цієї групи було відібрано 894 анкети жінок, які відмічали проблеми зі спиною (біль, дискомфорт чи скутість) за винятком ізольованого ураження шийного відділу хребта. Група чоловіків включала 696 пацієнтів, з яких за аналогічним принципом було відібрано 591 анкету. Запальний характер больового синдрому визначався за наявності ≥ 4 із 5 критеріїв ASAS або Calin. Середній вік пацієнток, які відмічали проблеми зі спиною, становив $41,9 \pm 17,5$ року, а осіб, які відповідали критеріям ASAS, — $37,3 \pm 15,8$ року. Визначення вірогідності відмінності показників оцінювали за допомогою точного критерію Фішера (різниця вважалася вірогідною при $p < 0,05$). Проведено оцінку асоціації болю в спині з іншими суглобовими та позасуглобовими проявами, проаналізовано наявність гендерних відмінностей.

Результати. За результатами анкетування наявність проблем зі спиною (за винятком ізольованого ураження шийного відділу хребта) відмітили 87,6 % жінок, з приводу чого близько половини з них зверталися до лікаря. Поширеність больового синдрому не відрізнялася між особами різних статей. Запальний характер болю за критеріями ASAS визначався у 8,2 % пацієнток, а за критеріями Calin — у 17,6 % жінок без встановленого діагнозу спондилоартриту (без вірогідних відмінностей між чоловіками та жінками). Найчастіше дебют больового синдрому припадав на вік 20–30 років (45,1 %), а його найбільш типовою локалізацією був поперековий відділ хребта. При порівнянні груп запального (за критеріями ASAS) та механічного болю в спині жінки із запальним характером болю частіше виконували магнітно-резонансну томографію хребта (37,3 та 26,4 % відповідно), частіше спостерігався біль у реберно-м'язовій частині грудної

клітки (41,3 та 28,0 % відповідно). Однак вірогідних відмінностей у частоті інших суглобових (артриту, синовіту, ранкової скутості та ін.) та позасуглобових проявів (псоріазу, талалгій, ірити/увеїту та ін.) знайдено не було. Серед основних гендерних відмінностей у чоловіків травма вірогідно частіше передувала початку болю в спині (30,3 та 21,0 % відповідно), а фізичні навантаження частіше приносили полегшення (52,1 та 45,3 % відповідно). І чоловікам, і жінкам був притаманний поступовий початок болю та його зменшення після відпочинку. Серед супутніх ознак у жінок з болем у спині часто спостерігалися біль у суглобах (35,1 %), біль у реберно-м'язовій частині грудної клітки (29,1 %), кон'юнктивіти (27,5 %), дактиліти (21,5 %) і талалгії (23,9 %). Значно рідше спостерігали псоріаз (2,8 %), увеїти (1,2 %), ірити (1,3 %), негонококові уретрити/цервіцити за місяць до або на фоні артрити (2,1 %) та запальні захворювання кишечника (1,5 %). Серед позасуглобових проявів основною гендерною відмінністю були кон'юнктивіти та уретрити/цервіцити, які частіше спостерігалися у жінок ($p < 0,05$). Для купірування больового синдрому близько половини як чоловіків, так і жінок використовували нестероїдні протизапальні препарати, які виявилися ефективними відповідно в 85,7 та 89,8 % випадків їх застосування.

Висновки. Серед жінок дорослого віку поширеність болю у спині є досить високою (87,6 %). Виявлення ≥ 4 із 5 критеріїв запального болю в спині у 17,6 % жінок за Calin та 8,2 % за ASAS наводить на думку про наявність серед жінок певного сегмента осіб з недіагностованим спондилоартритом/спондилітом.

**Яцуляк М.Б., Немеш М.М., Марциняк С.М.,
Філіпчук В.В.**

ДУ «Інститут травматології та ортопедії
НАМН України», м. Київ, Україна

Клінічна і рентгенограмометрична діагностика патології кульшового суглоба у пацієнтів із ДЦП

Актуальність. Труднощі діагностики, що виникають при виборі лікувально-профілактичних заходів, направлених на попередження підвиху, вивиху й контрактур у кульшовому суглобі у пацієнтів з дитячим церебральним паралічем (ДЦП), є актуальним об'єктом досліджень.

Мета дослідження — покращити результати діагностики патології кульшового суглоба шляхом встановлення об'єктивних рентгенограмометричних показників.

Матеріали та методи. Загальна кількість пацієнтів становила 20 (40 суглобів) у 10 хлопчиків та 10 дівчаток. Серед них 16 суглобів прооперовано. Вік хворих коливався від 3 до 15 років. Рентгенограмометрично визначали шийково-діафізарий кут (ШДК) і торсію

стегна (проекційні та істинні за Ковалем за допомогою таблиць), ацетабулярний кут і кут нахилу западини (кут Шарпа). Клінічно визначали торсію стегна за Ruwe. Інтраопераційно визначали торсію власним способом (патент № а200512793). Усіх пацієнтів обстежували власним способом (патент № 137567).

Результати. За допомогою критерію Стюдента для незалежних вибірок було проведено порівняння показників кульшового суглоба і виявлено вірогідні відмінності між ШДК у стандартній укладці й ШДК в укладці власним способом ($p < 0,05$), а також між ШДК у стандартній укладці і ШДК за Ковалем істинним ($p < 0,05$). За критерієм Фішера встановлено, що торсія за Ruwe і торсія за Ковалем вірогідно відрізняються ($p < 0,05$) — Фемп $1,87 > F_{кр} 1,7$. За допомогою методу «відношення шансів» (OR) ми визначили, що чутливість вимірювання торсії за Ruwe Se становить 0,7, специфічність вимірювання торсії за Ruwe Sp — 0,83 (OR = 11,67; 95% довірчий інтервал 1,94–70,18),

що свідчить про те, що шанс отримати збіг, вимірюючи торсію за Ruwe, в 11,67 разів більший, ніж за Ковалем, порівнюючи з інтраопераційними даними. Точно визначена величина торсії стегна за Ruwe забезпечує отримання істинних показників кульшового суглоба власним способом.

Висновки. Власний спосіб забезпечує визначення об'єктивних клініко-рентгенограмметричних (діагностичних) показників у пацієнтів з патологією кульшового суглоба. При виконанні однієї рентгенограми можна визначити всі основні параметри кульшового суглоба (торсія стегна, ШДК, кут Віберга, індекс Реймерса, індекс вертикальної міграції, ацетабулярний кут, кут нахилу западини) і стандартизувати обстеження пацієнтів із ДЦП, які підлягають скринінгу протягом усього періоду їх розвитку. Таким способом можна отримати рентгенограмметричні показники у пацієнтів з вираженими нервово-м'язовими розладами (III і IV за GMFCS). ■

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 «і» українською літерою «ї», 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), виноска 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 зміни 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»).

Якщо ви хочете придбати одну з книг післяплатою, вам треба зателефонувати до нас в інтернет-магазин і зробити замовлення: +380 (44) 223-27-42, +380 (67) 325-10-26.

Докладніше про книги на сайті WWW.BOOKVAMED.COM.UA

РЕВМАТОЛОГІЯ		
P01011	Биологическая терапия в ревматологии (2-е изд., доп.) / Я.А. Сигидин, Г.В. Лукина.	234,00
P01036	Диагностика и лечение болезней суставов / О.В.Синяченко. — 560 с.	700,00
P01031	Диагностика ревматических заболеваний: Руководство для врачей / Реуцкий И.А., Маринин В.Ф., Готов А.В.	341,00
P01023	Инволюционный остеоартроз и остеопороз / В.К. Казимирко, В.Н. Коваленко, В.В. Флегонтова. — 724 с.	300,00
P01046	Лефлуномид в лечении ревматических заболеваний / Чичасова Н.В., Насонов Е.Л. — 92 с.	57,00
P01041	Ревматические болезни: болезни суставов и диффузные заболевания соединительной ткани. Книга 2 / Стрюк Р. — 480 с.	224,00
P01032	Ревматические заболевания: руководство. В 3 томах. Том 1. Основы ревматологии / Под ред. Дж.Х. Клиппела, Дж.Х. Стоуна, Л.Дж. Кроффорд, П.Х. Уайт. — 368 с.	409,00
P01006	Ревматология: актуальная терапия: учебно-практич. пособие / С.М.Носков. — 576 с.	100,00
P01025	Ревматология: национальное руководство / Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. — 720 с.	1114,00
P01038	Ревматология: учебное пособие / Под ред. Н.А. Шостак. — 448 с.	351,00
00245	Ревмоортопедия / Скляренко Е.Т., Зубко Л.Е., Скляренко В.Е. — 464 с.	372,00
P01028	Школа здоровья. Остеоартрит: руководство / Под ред. О.М. Лесняк, П.С. Пухтинской. — 176 с.	141,00
P01029	Школа здоровья. Остеопороз: руководство / Под ред. О.М. Лесняк. — 88 с.	198,00
КАРДІОЛОГІЯ		
K01076	Артериальная гипертензия / П.Х. Джанашия. — 168 с.	76,00
K01077	Артериальная гипертензия в подростковом возрасте / О.А. Кисляк. — 296 с.	110,00
K01243	Артериальная гипертензия. Рекомендації 2014 року / Сіренко Ю.М.	50,00
K01083	Артериальная гипертония / Г. Биверс, Г. Лип, Э.О'Брайен. — 176 с.	149,00
K01053	Артериальная гипертония: ключи к диагностике и лечению / Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская, В.С. Моисеев. — 864 с.	438,00
K01148	Артеріальна гіпертензія та супутня патологія / Ю.М. Сіренко. — 384 с.	160,00
K01012	Атеросклероз и его осложнения со стороны сердца, мозга и аорты / Б.М. Липовецкий.	62,00
K01168	Атеросклероз и коронарная болезнь сердца / Аронов Д.М., Лупанов В.П. — 248 с.	106,00
K01166	Аускультация сердца / А.И. Дядык, Л.С. Холопов. — 80 с.	60,00
K01266	Биологические ритмы в кардиологии / Барабаш О.Л., Фомина Н.В. — 142 с.	76,00
K01217	Блокатори рецепторів ангіотензину II у лікуванні артеріальної гіпертензії / Є.П. Свіщенко, Л.В. Безродна. — 72 с.	50,00
K01218	Блокаторы рецепторов ангиотензина II в лечении артериальной гипертензии / Е.П. Свищенко, Л.В. Безродная. — 72 с.	50,00
K01022	Болезнь коронарных артерий пересаженного сердца / В.И. Шумаков. — 160 с.	301,00
K01127	Выход из тупика. Ошибки медицины исправляет физиология (5-е изд., исправ. и доп.) / Ю.Н. Мишустин. — 80 с.	50,00

ДОКЛАДНІШЕ ПРО КНИГИ НА НАШОМУ САЙТІ WWW.BOOKVAMED.COM.UA

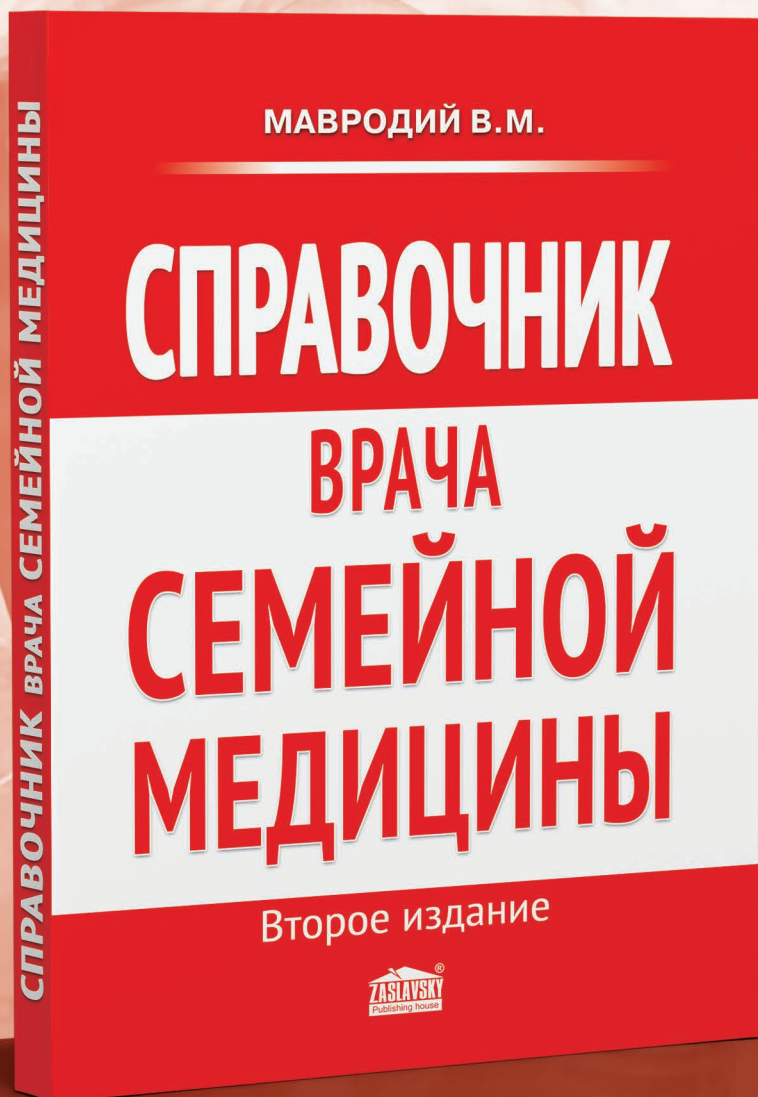
K01192	Гипертоническая болезнь и артериальные гипертензии / Ю.Н. Сиренко.	100,00
K01103	Гипертония под контролем. — 144 с.	25,00
K01160	Гіпертонічна хвороба і артеріальні гіпертензії / Ю.М. Сиренко. — 288 с.	100,00
K01110	Гострий коронарний синдром. Діагностичні заходи та алгоритми лікування (2-ге видання) / В.З. Нетяженко. — 194 с.	60,00
K01208	Диагностика и лечение венозных тромбозмболических осложнений / Прохорова И.В., Марков В.А. — 204 с.	327,00
K01264	Ендотеліальна дисфункція та кардіоваскулярний ризик / Катеренчук І.П., Циганенко І.В. — 256 с.	180,00
K01157	Ехокардіографія у хворих на серцеву недостатність / М.М. Долженко, С.В. Поташев. — 160 с.	380,00
K01079	Инфаркт миокарда (патофизиологические и клинические аспекты) / А.М. Шилов. — 164 с.	215,00
K01181	Инфаркт миокарда: руководство / Люсов В.А., Волов Н.А., Гордеев И.Г. — 240 с.	149,00
K01244	Инфекционный эндокардит / Дядык А.И., Багрий А.Э., Дядык Е.А. — 168 с.	380,00
K01016	Инфекционный эндокардит. Учебное пособие. — 128 с.	50,00
K01206	Исследование артериального пульса: учебно-методическое пособие для студентов / Сост. Ю.В. Ослопов, О.В. Богоявленская. — 24 с.	50,00
K01078	Ишемическая болезнь сердца / В.В. Самойленко. — 152 с.	50,00
K01263	Інфаркт міокарда — не вирок / Катеренчук І.П. — 120 с.	80,00
K01126	Ішемічна хвороба серця на тлі цукрового діабету типу 2: особливості перебігу та обґрунтування терапії / М.М. Долженко, Н.А. Перепельченко, Н.А. Базилевич. — 100 с.	50,00
K01045	Кардиология / И.А. Латфуллин.	97,00
K01003	Кардиология: основные проблемы/ Мавродий В.М. — 100 с.	50,00
K01253	Клінічна оцінка, діагностичне та прогностичне значення результатів лабораторних досліджень. Кардіологія, ч. 1 / Катеренчук І.П. — 96 с.	50,00
K01080	Конспект кардиолога. Часть 1: Клиника, диагностика, лечение (хроническая сердечная недостаточность, хроническое легочное сердце, артериальная гипертензия) / Редакторы-составители А.Ю. Заславский, Н.В. Куприненко. — 96 с.	50,00
K01081	Конспект кардиолога. Часть 2: Актуальные вопросы фармакотерапии / Редакторы-составители А.Ю. Заславский, Н.В. Куприненко. — 96 с.	50,00
K01123	Конспект кардиолога. Часть 3: Пересмотр Европейских рекомендаций по ведению артериальной гипертензии: документ рабочей группы Европейского общества гипертензии (2009 г.). — 80 с.	50,00
K01129	Конспект кардиолога. Часть 4: Гипертензивные кризы. Острая сердечная недостаточность. Синдром Бругада. Сотрясение сердца / Редакторы-составители А.Ю. Заславский, Н.В. Куприненко. — 64 с.	50,00
K01130	Конспект кардиолога. Часть 5: Нарушения сердечного ритма (экстрасистолия, фибрилляция предсердий) / Редакторы-составители А.Ю. Заславский, Н.В. Куприненко. — 80 с.	50,00
K01131	Конспект кардиолога. Часть 6: Острый коронарный синдром (клиника, диагностика, аспекты лечения) / Редакторы-составители А.Ю. Заславский, Н.В. Куприненко. — 80 с.	50,00
K01158	Конспект кардиолога. Часть 7: Рекомендации по диагностике и лечению синкопальных состояний (Европейское общество кардиологов, 2009) / Редакторы-составители А.Ю. Заславский, Н.В. Куприненко. — 88 с.	50,00
K01119	Лекарственное лечение артериальной гипертензии. Гипертензивные кризы (2-е изд., доп. и перераб.) / В.Н. Коваленко, Е.П. Свищенко, Л.В. Безродная. — 144 с.	50,00
K01122	Медикаментозне лікування стабільної стенокардії. Методичні рекомендації Робочої групи з проблем атеросклерозу та хронічних форм ІХС Асоціації кардіологів України. — 64 с.	50,00

Весь асортимент магазину медичної книги «БУКВАМЕД» на сайті:
www.bookvamed.com.ua

МАВРОДІЙ В.М.

ДОВІДНИК ЛІКАРЯ СІМЕЙНОЇ МЕДИЦИНИ

РЕКОМЕНДАЦІЇ ДЛЯ САМОРОЗВИТКУ ДЛЯ КВАЛІФІКОВАНИХ ЛІКАРІВ



Для лікарів усіх спеціальностей, сімейних лікарів (загальної практики) та інтернів, які бажають знати і виконувати сучасні рекомендації, протоколи надання медичної допомоги терапевтичного профілю. Ураховані всесвітні, європейські та національні рекомендації асоціацій, організацій і наукових товариств кардіологів, пульмонологів, ендокринологів, гастроентерологів, алергологів, нефрологів, урологів, гематологів, психоневрологів. У наданих матеріалах висвітлені основні нозологічні форми та патології, що зустрічаються в повсякденній роботі лікарів загальної практики і суміжних спеціальностей. Матеріали для додаткового читання включають джерела медичної літератури і електронних ресурсів. Основна мета видання – забезпечення успішної повсякденної практики і спонукання до саморозвитку кваліфікованого лікаря.

Книги можна замовити в інтернет-магазині «Буквамед»

www.bookvamed.com.ua

або за телефоном: +38 (067) 325-10-26

БУКВАМЕД
медическая литература



німесулід
Німесил®



**НІМЕСУЛІД № 1
В УКРАЇНІ¹**

**ДЛЯ ЛІКУВАННЯ
ГОСТРОГО БОЛЮ^{2*}**



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**