

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал

БІЛЬ. PAIN. СУГЛОБИ. JOINTS. ХРЕБЕТ SPINE

Том 12, № 1, 2022



1

ZASLAVSKY[®]
Publishing house

www.mif-ua.com

ВЖЕ У ПРОДАЖУ!

О. СІДЕЛКОВСЬКИЙ, О. ОВСЯННИКОВ,
В. МАРУСІЧЕНКО, М. САВЧУК



ДІАГНОСТИЧНІ ШКАЛИ І ТЕСТИ

В НЕВРОЛОГІЇ, НЕЙРОХІРУРГІЇ
І НЕЙРОРЕАБІЛІТАЦІЇ

КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ "АКСІМЕД"

AKSIMED.UA



(044) 390-0055

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

БІЛЬ. СУГЛОБИ. ХРЕБЕТ PAIN.[®] JOINTS. SPINE

Біль. Суглоби. Хребет

Pain. Joints. Spine

Bol', sustavy, pozvonočnik

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал

Засновано у березні 2011 року

Періодичність виходу: 4 рази на рік

Том 12, № 1, 2022

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



БІЛЬ. PAIN. СУГЛОБИ. JOINTS. ХРЕБЕТ SPINE

Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 12, № 1, 2022

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

Передплатний індекс 89698

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



Співзасновники:

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

Завідуюча редакцією Купріненко Н.В.

Адреси для звернень

З питань передплати

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

З питань розміщення реклами
та інформації про лікарські засоби

v_ilina@ukr.net

Українською та англійською мовами

Свідоцтво про державну реєстрацію друкованого
засобу масової інформації КВ № 25414-15054ПР.
Видано Міністерством юстиції України
07.06.2022 р.

Формат 60x84/8. Ум.-друк. арк. 5,81
Зам. 2022-pjs-45. 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.

zaslavsky@i.ua

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

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи

ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ПРАТ «Поліграфсервіс»

Вул. Червоні ряди, 14, м. Харків, 61012

Головний редактор
Наталія Григор'єва (Київ)

Заступники головного редактора

Генріх Реш (Відень, Австрія)

Ян-Ів Режинстер (Льєж, Бельгія)

Відповідальний секретар

Заверуха Н.В. (Київ)

Науковий редактор

Бистрицька М.А. (Київ)

Мовний редактор

Кочубей Ю.І. (Київ)

Редактор статистичних даних

Кошель Н.М. (Київ)

Редактор з наукової етики

Мартинюк Л.П. (Тернопіль)

Менеджер-редактор

Ончул Л. (Реклінгхаузен, Німеччина)

Редакційна колегія

Безруков В.В. (Київ)

Гнилорібов А.М. (Київ)

Головач І.Ю. (Київ)

Дєдх Н.В. (Київ)

Климовицький Ф.В. (Лиман)

Паньків В.І. (Київ)

Страфун С.С. (Київ)

Сулима В.С. (Івано-Франківськ)

Тогізбаєв Г.А. (Алмати, Казахстан)

Шевчук С.В. (Вінниця, Україна)

Czerwinski E. (Краків, Польща)

Mascarenhas M.-R. (Лісабон, Португалія)

Pludowski P. (Варшава, Польща)

Payer J. (Братислава, Словаччина)

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

© ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», 2022

© Українська асоціація остеопорозу, 2022

© Заславський О.Ю., 2022

БІЛЬ. СУГЛОБИ. ХРЕБЕТ. PAIN. JOINTS. SPINE

Bol', sustavy, pozvonočnik

Specialized reviewed practical scientific journal

Volume 12, № 1, 2022

ISSN 2224-1507 (print);

ISSN 2307-1133 (online)

Subscription index 89698 (in Ukraine)

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



Co-founders:

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

Managing Editor *Kuprinenko N.V.*

Correspondence addresses

Subscription department

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

**Advertising and Drug
Promotion Department**

v_iliyna@ukr.net

In Ukrainian and English

*Registration certificate KB № 25414-15054ПР.
Issued by the Ministry of Justice of Ukraine
07/06/2022.*

*Folio 60x84/8. Printer's sheet 5,81
Order 2022-pjs-45. 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.
zaslavsky@i.ua
Correspondence address: P.O.B. 74, Kyiv, 04107
Publishing entity certificate
ДК № 2128 dated 13/05/2005
Print: Poligrafservice PJSC,
Chervoni Riady Str., 14, Kharkiv, 61012

Editor-in-Chief
Nataliia Grygorieva (Kyiv)

Deputy Editor-in-Chief

Heinrich Resch (Vienna, Austria)
Jean-Yves Reginster (Liege, Belgium)

Editorial Board

Zaverukha N. (Kyiv)

Scientific Editor

Bystrytska M. (Kyiv)

Language Editor

Kochubey Yu. (Kyiv)

Statistics Editor

Koshel N. (Kyiv)

Scientific Ethics Editor

Martynyuk L. (Ternopil)

Managing Editor

Onchul L. (Recklinghausen, Germany)

Editorial Board

Bezrukov V. (Kyiv)
Gnylorybov A. (Kyiv)
Golovach I. (Kyiv)
Dedukh N. (Kyiv)
Klimovitsky F. (Lyman)
Pankiv V. (Kyiv)
Strafun S. (Kyiv)
Sulyma V. (Ivano-Frankivsk)
Togizbayev G. (Almaty, Kazakhstan)
Shevchuk S. (Vinnytsia, Ukraine)
Czerwinski E. (Krakow, Poland)
Mascarenhas M.-R. (Lisbon, Portugal)
Pludowski P. (Warsaw, Poland)
Payer J. (Bratislava, Slovakia)

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

©State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", 2022
©Ukrainian Association of Osteoporosis, 2022
©Zaslavsky O.Yu., 2022

Зміст

Сторінка редактора

Звернення головного редактора	5
Лист від професора Jean-Yves Reginster ...	5
Лист від професора Edward Czerwinski	6

Оригінальні дослідження

Бистрицька М.А.

Мінеральна щільність кісткової тканини та її зв'язок з показниками тілобудови у пацієнтів, які перенесли мозковий інсульт.....	7
--	---

Масік Н.П., Степанюк Т.В., Масік О.І.

Порушення функції скелетних м'язів, саркопенія та саркопенічне ожиріння у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень.....	13
--	----

Григор'єва Н.В., Дубецька Г.С., Кошель Н.М., Писарук А.В., Антонюк-Щеглова І.А.

Математична модель біологічного віку кісткової системи на основі показників її мінеральної щільності та якості й української моделі FRAX.....	21
---	----

Огляди

Єгудіна Є.Д., Трипілка С.А.

Паранеопластичний артрит — на перехресті ревматології та онкології.....	28
---	----

Практична медицина

Романенко В.І.

Оцінка анальгетичної активності еторикоксибу та лорноксикаму та їх впливу на центральну сенситизацію при хронічному болю в нижній частині спини	35
---	----

Офіційна інформація

Інформаційний лист. Конференція

«Остеопороз — мультидисциплінарна проблема сьогодення» (17–18 листопада 2022 року).....	45
---	----

Вимоги до оформлення статей.....47

Contents

Editor's Page

Appeal of Editor-in-Chief	5
Letter of prof. Jean-Yves Reginster	5
Letter of prof. Edward Czerwinski	6

Original Researches

M.A. Bystriyska

Bone mineral density and its relationship with body composition indices in stroke patients	7
--	---

N.P. Masik, T.V. Stepaniuk, O.I. Masik

Skeletal muscle dysfunction, sarcopenia and sarcopenic obesity in patients with chronic obstructive pulmonary disease	13
---	----

N.V. Grygorieva, H.S. Dubetska, N.M. Koshel, A.V. Pisaruk, I.A. Antoniuk-Shcheglova

Mathematical model of the bone biological age based on the bone mineral density and quality indices and Ukrainian FRAX model	21
--	----

Reviews

Ye.D. Yehudina, S.A. Trypilka

Paraneoplastic arthritis — at the crossroads of rheumatology and oncology	28
---	----

Practical Medicine

V.I. Romanenko

Evaluation of analgetic properties of etoricoxib and lornoxicam and their effect on central sensitization in chronic low back pain	35
--	----

Official Information

Information letter.

Conference "Osteoporosis — actual multidisciplinary problem" (November 17–18, 2022)	45
---	----

Guidelines for submitting articles.....47

Шановні читачі!

Перед вами перше число журналу «Біль. Суглоби. Хребет» у цьому році.

Ми отримали його із деяким запізненням, оскільки наша країна цього року стикнулася з неймовірним викликом — російською агресією. Уся наша лікарська спільнота спрямувала свої зусилля на налагодження роботи в складних умовах війни з організацією надання медичної допомоги нашим пацієнтам, багато з яких стали вимушеними переселенцями як у своїй країні, так і за її межами. Проте Українська асоціація остеопорозу продовжує брати активну участь у міжнародних конференціях та конгресах та координувати наукові дослідження в різних регіонах України. Нас підтримують колеги з усіх куточків землі як щодо можливостей безкоштовної участі в міжнародних конгресах та конференціях для усіх українських лікарів, так і щодо практичної допомоги нашим пацієнтам, які стали вимушеними переселенцями, проте потребують продовження лікування. На наступних сторінках журналу ви знайдете звернення наших редакторів до лікарської спільноти України зі словами підтримки та віри в нашу перемогу.

Ми продовжуємо видавати наш журнал двома мовами — українською та англійською (обидві версії доступні на сайті журналу <http://pjs.zaslavsky.com.ua>) та друкувати результати досліджень, проведених в Україні та за її межами.

У першому числі журналу читайте про результати оригінальних досліджень, присвячених зв'язку стану кісткової тканини з показниками тілобудови у хворих, які перенесли мозковий інсульт, а також досліджень щодо вивчення стану скелетних м'язів та саркопенічного ожиріння у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. У сучасних умовах все більшої актуальності набуває штучний інтелект й створення моделей прогнозування темпів старіння організму, зокрема й кісткової системи. Цьому присвячена стаття щодо нової моделі біологічного віку кісткової системи на основі цілої низки анамнестичних та інструментальних показників, яка, на думку авторів, може бути корисною для оцінки старіння кісткової системи. Цінним для практичних лікарів стане літературний огляд, присвячений паранеопластичним артритам — патології, з якою стикаються не тільки ревматологи, але й лікарі інших спеціальностей. Добра обізнаність у проблемі, своєчасна діагностика патології дозволять лікарю вчасно призначити лікування і зберегти не тільки здоров'я, але й життя пацієнта. У рубриці «Практична медицина» наші автори діляться з читачем власним досвідом лікування хронічного болю в спині.

Висловлюючи слова подяки Збройним силам України за можливість продовжувати працювати, з вірою в нашу близьку перемогу дозволяю побажати вам миру, добра та творчих успіхів. Маю велику надію на подальшу співпрацю науковців та лікарів в Україні та поза її межами.

*З повагою, головний редактор журналу,
президент Української асоціації остеопорозу,
доктор медичних наук, професор Н.В. Григор'єва* ■

28.03.2022

Prof. Jean-Yves Reginster

As a Professor of Bioethics and Societal Medicine, I am absolutely horrified by what is currently happening in Ukraine. There are no words, which are strong enough, to condemn the atrocities which the Ukrainian people are currently bearing. This barbarity brings us back to the middle of the 20th century, showing pictures that we were hoping to never see again.

I would like, in this very short message, to send my utmost support to all Ukrainian citizens, including healthcare professionals and patients. I make the wish that the situation will soon improve and that all healthcare professionals from Ukraine will return, safely, to their homes and to their practice, to take care of their family, friends, and patients.

You all have my full support and all my thoughts are with you.

Warmest personal regards,

Jean-Yves Reginster

**Director, World Health Organization Collaborating Center for Public Health Aspects of Musculoskeletal Health and Aging
Director, Division of Public Health, Epidemiology and Health Economics**

Professor of Bioethics and Societal Medicine

Past President and Chair, Department of Public Health Sciences

Honorary Head, Bone and Cartilage Metabolism Unit State University of Liège, Liège, Belgium ■

Як професор біоетики та соціальної медицини, я вкрай вражений тим, що зараз відбувається в Україні. Немає слів, достатньо сильних, щоб засудити звірства, від яких зараз страждає український народ. Це варварство повертає нас у середину ХХ століття, що демонструють фотографії, які ми сподівалися більше ніколи не побачити.

У цьому дуже короткому повідомленні я хотів би висловити максимальну підтримку всім громадянам України, включаючи медичних працівників та пацієнтів. Бажаю, щоб ситуація невдовзі покращилася і щоб усі медичні працівники з України повернулися безпечно до своїх домівок і до своєї практики, щоб подбати про своїх рідних, друзів та пацієнтів! Усі ви маєте мою повну підтримку, і всі мої думки з вами!

З найщирішими особистими вітаннями,

Жан-Ів Режинстер

Директор Центру співробітництва з питань охорони здоров'я та проблем опорно-рухового апарату й старіння ВООЗ

Директор відділу охорони здоров'я, епідеміології та економіки охорони здоров'я

Почесний керівник відділу обміну речовин кісток і хрящів Державного університету м. Льєжа, Бельгія ■

POLISH OSTEOARTHROLOGY SOCIETY

Prof. Edward Czerwinski, MD, PhD
President

Prof. Nalataliia Grygorieva

President of the Ukrainian Association of Osteoporosis
crystal_ng@ukr.net

Krakow 19 March, 2020

Dear Prof. Grygorieva

We, the undersigned, forward the letter to our Ukrainian friends.

Dear friends,

When I was in high school, during the first history lesson (1964), prof. K. Zajac said: "History is science about the future. You can predict the future on the basis of documented facts". At that time, none of us understood the meaning of these words, but in the next several dozen years of my life I found out how true they are. I see it now with awe-inspiring acuity today.

We are witnessing brutal aggression against Ukraine aimed at enslaving the nation. Thousands of soldiers, women and children have already been killed in this cruel war. Young boys on both sides die, plunging their mothers and families into grief. This is because one madman wants to build an empire that he will rule without limit. Such psychopaths are deprived of human feelings such as respect and compassion for another human being. They are not interested in the fact that they cause unimaginably suffering to millions, yes millions of people, and the lasting trauma of young children that will accompany them throughout their lives.

This, in turn, is the reason that in Europe (Europe stretches from Gibraltar to the Urals) we see genocide on TV, such as the bombing of housing estates, the brutal demolition of Mariupol, in particular the hospital and the Opera House. 1000 inhabitants, mainly children, took refuge in the Opera House. To this day (March 19, 2022) the number of murdered remains unknown.

I admire the courage and heroism of the Ukrainian people. I admire young boys and girls who, independently performed, also in prestigious professions, joined up the army with full awareness that they may perish or be permanently mutilated and become an invalid.

In 1936, Hitler, also a madman, unleashed World War II, which claimed the lives of 60,000,000 people. It wiped out all of Europe and his homeland as well.

Today, wherever you live in Europe or the USA, your city may be the target of a ballistic missile, and the use of nuclear weapons will cause all living creatures to die.

That is why we cannot remain indifferent when reading the words of my history teacher. We must do this for the future of our children and grandchildren.

Long live Ukraine!

Хай живе Україна!

Prof. Edward Czerwinski

Polish Osteoarthrology Society President (czerwinski27@gmail.com) ■

Дорогі друзі!

Коли я навчався в середній школі, на першому уроці історії (1964 р.) проф. К. Заяч сказав: «Історія — це наука про майбутнє. Ви можете передбачити майбутнє на основі задокументованих фактів». На той час ніхто з нас не розумів значення цих слів, але в наступні кілька десятиріч моє життя я дізнався, наскільки вони правдиві. Сьогодні я бачу це з особливою гостротою.

Зараз ми є свідками жорстокої агресії проти України, яка має на меті поневолення нації. У цій жорстокій війні вже загинули тисячі солдатів, жінок, дітей. По обидва боки гинуть молоді хлопці, завдаючи невиліковного горя своїм матерям і родинам. І це все тому, що один божевільний хоче побудувати імперію, у якій він буде панувати без обмежень. Подібні психопати позбавлені таких людських почуттів, як повага і співчуття до іншої людини. Їх не цікавить те, що вони завдають немислимим страждань мільйонам, так, мільйонам людей і величезні травми маленьким дітям, які будуть супроводжувати їх протягом усього життя.

Це, у свою чергу, є причиною того, що в Європі (Європа простягається від Гібралтару до Уралу) ми бачимо геноцид, наприклад, бомбардування житлових масивів, жорстоке руйнування Маріуполя, зокрема лікарні та Оперного театру. 1000 жителів, переважно дітей, знайшли притулок в Оперному театрі. До сьогодні (19 березня 2022 року) кількість вбитих залишається невідомою.

Я захоплююся мужністю та героїзмом українського народу. Я захоплююся молодими хлопцями та дівчатами, які, маючи престижні професії, пішли в армію з повним усвідомленням того, що вони можуть загинути або бути назавжди понівеченими та стати інвалідами.

У 1936 році Гітлер, також божевільний, розв'язав Другу світову війну, яка забрала життя 60 000 000 людей. Це знищило всю Європу і його батьківщину.

Сьогодні, де б ви не жили, в Європі чи США, ваше місто може стати ціллю балістичної ракети, а використання ядерної зброї призведе до смерті всіх живих.

Тому ми не можемо залишатися байдужими, читаючи слова мого вчителя історії. Ми повинні зробити це заради майбутнього наших дітей та онуків.

Проф. Едвард Червінський

Президент Польського товариства остеопатології ■

Бистрицька М.А.

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

Мінеральна щільність кісткової тканини та її зв'язок з показниками тілобудови у пацієнтів, які перенесли мозковий інсульт

Резюме. Актуальність. Мозковий інсульт (МІ) та остеопороз з його ускладненнями — вікасоційовані захворювання, які вражають переважно осіб літнього віку. **Метою** дослідження було визначити показники мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ), жирової й знежиреної маси та їхній зв'язок в осіб, які перенесли МІ. **Матеріали та методи.** Було обстежено 86 пацієнтів, які перенесли МІ, та 86 осіб відповідного віку та статі без неврологічної патології, які становили групу порівняння. МЩКТ, показники знежиреної та жирової маси визначали за допомогою двофотонної рентгенівської абсорбціометрії. **Результати.** У чоловіків і жінок, які перенесли МІ, частота остеопорозу була вірогідно вищою, ніж в осіб групи порівняння (14,2 та 2,3 %; 20,5 та 4,4 % відповідно). МЩКТ у жінок після інсульту була вірогідно нижчою на рівні всіх обстежених ділянок скелета, у чоловіків відмінності зареєстровані на рівні проксимального відділу стегнової кістки та всього скелета. У чоловіків, які перенесли МІ, виявлено вірогідно нижчі показники індексу знежиреної маси ($17,9 \pm 1,5$ та $19,2 \pm 1,8$ кг/м²; $p < 0,05$) та індексу апендикулярної знежиреної маси ($7,5 \pm 0,4$ та $8,5 \pm 1,0$ кг/м²; $p < 0,05$), у жінок вірогідних відмінностей показників тілобудови не виявлено, проте частота саркопенії була вірогідно вищою як у чоловіків (28,6 та 9,5 %; $p < 0,05$), так і в жінок (15,9 та 2,3 %; $p < 0,05$). У чоловіків обох груп виявлено вірогідні позитивні зв'язки між МЩКТ усього скелета та показниками знежиреної маси. У жінок із МІ отримано залежність показників МЩКТ різної локалізації від жирової та знежиреної маси на відміну від чоловіків, у яких впливу жирової маси на показники кісткової тканини не знайдено. **Висновки.** Мозковий інсульт призводить до змін МЩКТ й знежиреної (м'язової) маси, а отже, є фактором ризику розвитку остеопорозу та саркопенії.

Ключові слова: остеопороз; мінеральна щільність кісткової тканини; жирова маса; знежирена маса; саркопенія, мозковий інсульт

Вступ

Переломи стегнової кістки є відомим ускладненням мозкового інсульту (МІ), проте дослідження зв'язку між цими двома інвалідизуючими станами тривають. На сьогодні відомо, що у пацієнтів, які перенесли МІ, ризик переломів стегнової кістки в 1,5–2 рази вищий, ніж у популяції [1, 2]. Значний вплив на підвищений ризик переломів має висока частота падінь. Більше ніж 80 % переломів стегнової кістки спровоковані падіннями [3]. У пацієнтів, які перенесли МІ, частота падінь за перші 6 місяців постінсультного періоду становила 23–50 % [4]. Причини падінь у цих пацієнтів різноманітні: рухові, координаційні, зорові порушення тощо [5]. Зараз виділяють ще одну причину падінь — інсультасоційовану саркопенію, генералізовану втрату м'язової маси внаслідок багатьох чинників, зумовлених інсультom [6].

Але не тільки збільшення частоти падінь пояснює високий ризик переломів. Інсульт та остеопороз, як основний предиктор виникнення переломів стегнової кістки, є вікасоційованими захворюваннями, патофізіологічні механізми яких потенційно збігаються. У пацієнтів, які перенесли інсульт, ризик остеопорозу вищий майже у 2 рази, а мінеральна щільність кісткової тканини (МЩКТ) нижча, ніж в популяції, причому її втрата після МІ стрімко прогресує [7–9]. Проте на сьогодні невідомо, чи зміни кісткової й м'язової тканини пов'язані і є результатом багатокomпонентних змін унаслідок інсульту, чи відбуваються незалежно.

Метою нашого дослідження було визначити показники МЩКТ, жирової та знежиреної маси та їхній зв'язок в осіб, які перенесли МІ.

© «Біль. Суглоби. Хребет» / «Pain. Joints. Spine» («Bol', sustavy, pozvonočnik»), 2022

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2022

Для кореспонденції: Бистрицька Марина Анатоліївна, доктор медичних наук, старший науковий дослідник, відділ 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: miroslava_br@ukr.net; контактний тел.: +38 (067) 418 55 73.

For correspondence: Maryna Bystrytska, PhD, MD, Senior Researcher, Department of Clinical Physiology & Pathology of Locomotor Apparatus, State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Vyshgorodska st., 67, Kyiv, 04114, Ukraine; e-mail: miroslava_br@ukr.net; phone +38 (067) 418 55 73.

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

Матеріали та методи

Об'єкт дослідження

Дослідження проведене на базі відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату Державної установи «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» відповідно до умов Гельсінської декларації та за схвалення Комісії з питань етики зазначеної установи (протокол № 4 від 12.03.2020).

У дослідження було залучено 86 пацієнтів, які перенесли ішемічний інсульт у каротидному басейні (44 жінки та 42 чоловіки), з діагнозом МІ, підтвердженим методами нейровізуалізації (КТ або МРТ), з руховими порушеннями різного ступеня й тривалістю постінсультного періоду від 2 місяців до 10 років, включаючи чоловіків старше 50 років та жінок у постменопаузальному періоді. Середня тривалість постінсультного періоду не відрізнялася у чоловіків і жінок і становила $1,9 \pm 0,3$ року та $1,7 \pm 0,3$ року ($p = 0,67$) відповідно. Серед жінок 50,0 % мали правопівкульний, 50,0 % — лівопівкульний інсульт. У чоловіків ці показники становили 55,0 та 45,0 % відповідно. Не відрізнялись також чоловіки й жінки за індексом Бартел ($62,0 \pm 14,1$ та $58,5 \pm 18,4$ бала ($p = 0,33$) відповідно).

Групу порівняння становили 86 осіб (42 чоловіки і 44 жінки) відповідного віку та з відповідними антропометричними даними без неврологічної патології (табл. 1).

У дослідження не включали хворих з будь-якими захворюваннями з доведеним впливом на кісткову тканину та осіб, які приймають будь-які фармацевтичні засоби з подібним впливом, а також осіб із вираженою спастичністю, яка б заважала проведенню чи аналізу двофотонної рентгенівської абсорбціометрії (ДРА). Обов'язковою умовою включення в дослідження була наявність добровільної інформованої згоди на участь пацієнта.

Методи дослідження

Усім пацієнтам проводили антропометричне обстеження. Вимірювання маси тіла проводилось медичними вагами з точністю 0,2 кг у день вимірювання стану кісткової тканини. Зріст пацієнтів визначали за допомогою ростоміру з точністю до 0,5 см, індекс маси тіла вираховували за формулою Кетле: $IMT = \text{маса тіла} / \text{зріст}^2$ пацієнта, піднесений до квадрата. Оцінку функціонального стану пацієнтів, які перенесли МІ, вико-

нували за індексом Бартел (Barthel Activities of Daily Living (ADL) Index) [10].

Визначення МЩКТ проводили за допомогою ДРА на приладі «Prodigy, GENC Luna», Мадісон, США, 2005. Методом ДРА обстежували такі ділянки скелета: поперековий (L_1-L_4) відділ хребта (ПВХ), проксимальний відділ стегнової кістки (ПВСК), шийку стегнової кістки (ШСК), дистальний відділ кісток передпліччя (ДВКП) та весь скелет (ВС). У результаті проведення ДРА визначали МЩКТ ($г/см^2$), Т-показник (відмінність МЩКТ окремої ділянки скелета пацієнта від показника умовно здорових дорослих осіб віком 20 років, відображена в середньоквадратичних відхиленнях); Z-показник (відмінність МЩКТ окремої ділянки пацієнта від показника умовно здорових дорослих осіб того ж віку, відображена в середньоквадратичних відхиленнях). Оцінку МЩКТ у жінок у постменопаузальному періоді та у чоловіків 50 років і старше проводили згідно із критеріями ВООЗ за значенням Т-показника на рівні ПВХ, ПВСК або ШСК (найнижчий показник). Значення Т-показника $< -2,5$ відповідає остеопорозу, у межах $> -2,5$ і < -1 — низька МЩКТ (остеопенія), > -1 відповідає нормальній МЩКТ [11].

Визначення тілобудови (жирова, знежирена маса) також проводили за допомогою ДРА. Оцінювали жирову й знежирену масу всього тіла та окремих його ділянок (кг), розраховували індекс жирової маси (жирова маса/зріст², ІЖМ, $кг/м^2$), індекс знежиреної маси (знежирена маса/зріст², ІЗМ, $кг/м^2$), апендикулярну знежирену масу (знежирену масу кінцівок) та індекс апендикулярної знежиреної маси (знежирена маса кінцівок/зріст², ІАЗМ, $кг/м^2$) [12].

Статистичний аналіз проводили із застосуванням програм Statistica 10 та MEDCALC® (інтернет-ресурс з відкритим доступом, <https://www.medcalc.org/calc>). Застосовували методи описової статистики з визначенням М — вибіркового середнього, SD — вибіркового стандартного відхилення. Нормальність розподілу визначали за критерієм Шапіро — Уїлка. Відмінності показників між групами встановлювали за допомогою t-критерію Стюдента для незалежних вибірок. Кореляційний аналіз показників виконаний із застосуванням кореляції Пірсона у разі параметричного та Спірмена — непараметричного розподілу даних. Відмінності розподілу вибірок оцінювали за допомогою

Таблиця 1. Характеристика обстежених хворих із МІ та осіб групи порівняння

Показник	Пацієнти, які перенесли МІ		Група порівняння		p_1	p_2
	Чоловіки (n = 42)	Жінки (n = 44)	Чоловіки (n = 42)	Жінки (n = 44)		
Вік, роки	$64,5 \pm 8,9$	$65,1 \pm 9,1$	$64,8 \pm 8,6$	$65,2 \pm 8,7$	0,51	0,76
Зріст, м	$1,74 \pm 0,06$	$1,60 \pm 0,06$	$1,74 \pm 0,06$	$1,61 \pm 0,06$	0,46	0,52
Маса, кг	$84,2 \pm 12,8$	$77,2 \pm 15,8$	$85,2 \pm 13,5$	$81,2 \pm 13,0$	0,23	0,59
Індекс маси тіла, $кг/м^2$	$27,9 \pm 4,7$	$29,8 \pm 5,5$	$28,0 \pm 4,1$	$30,8 \pm 5,2$	0,34	0,44

Примітки: дані наведені у вигляді $M \pm SD$; p_1 — відмінності між показниками чоловіків двох груп; p_2 — відмінності між показниками жінок двох груп; вірогідність відмінностей визначалась за допомогою критерію Стюдента для незалежних вибірок.

критерію χ^2 -тест. Результати подані як середні величини та їх стандартне відхилення ($M \pm SD$). Відмінності між показниками вважали вірогідними за $p < 0,05$.

Результати

Показники МЩКТ у жінок, які перенесли МІ, були вірогідно нижчими, ніж в осіб групи порівняння, на рівні всіх обстежених ділянок: весь скелет, ПВХ, ПВСК, ШСК та ДВКП (табл. 2).

На відміну від вищенаведеного у чоловіків МЩКТ на рівні ПВХ та ШСК не відрізнялась від показників групи порівняння, а на рівні ПВСК ($1,041 \pm 0,165$ та $1,093 \pm 0,076$ г/см², $p = 0,04$) та всього скелета ($1,213 \pm 0,113$ та $1,260 \pm 0,079$ г/см², $p = 0,02$) була вірогідно нижчою.

Відмінності МЩКТ у жінок становили на рівні ПВХ 11,3 %, на рівні ШСК — 18,3 %, на рівні ПВСК — 20,0 %. У чоловіків відмінності на рівні ПВСК — 4,9 %, всього скелета — 3,8 %. Подібні відмінності можуть бути зумовлені статевими особливостями кісткової тканини та судинної системи.

Частота остеопорозу у пацієнтів, які перенесли МІ, була вірогідно вищою, ніж у групі порівняння, як у чоловіків (14,2 та 2,3 %, $\chi^2 = 3,9$, 95% ДІ 1,5–25,6; $p < 0,05$), так і в жінок (20,5 та 4,5 %, $\chi^2 = 5,1$; 95% ДІ 1,9–30,4, $p < 0,05$, відповідно).

Отже, МІ є фактором ризику розвитку остеопорозу, більшою мірою вираженим у жінок.

Оцінка тілобудови чоловіків, які перенесли МІ, виявила вірогідно нижчі показники знежиреної маси ($54,3 \pm 7,7$ та $57,8 \pm 6,4$ кг; $p < 0,05$) та апендикулярної знежиреної маси ($22,8 \pm 3,8$ та $25,5 \pm 3,5$ кг, $p < 0,05$), ніж в осіб групи порівняння. Проте вміст жирової маси обох груп вірогідно не відрізнявся ($26,6 \pm 9,9$ та $25,2 \pm 8,3$ кг; $p > 0,05$).

У жінок вірогідних відмінностей тілобудови не зареєстровано. Не відрізнялись показники жирової ма-

си як у відсотках ($42,5 \pm 6,6$ та $43,8 \pm 4,6$ %; $p < 0,05$), так і в абсолютних цифрах ($33,4 \pm 12,8$ та $33,7 \pm 9,2$ кг; $p < 0,05$). Відмінності знежиреної ($42,6 \pm 6,6$ та $43,9 \pm 5,6$ кг; $p > 0,05$) та апендикулярної знежиреної маси ($17,3 \pm 2,9$ та $18,0 \pm 2,1$ кг; $p > 0,05$) також були невірогідними.

Саркопенію за показником індексу апендикулярної знежиреної маси ($IA3M < 7,2$ кг/м²) у чоловіків основної групи реєстрували вірогідно частіше, ніж у групі порівняння, у 28,6 та 9,5 % відповідно ($\chi^2 = 4,9$ (95% ДІ 2,15–35,16), $p = 0,03$). Саркопенію ($IA3M < 5,45$ кг/м²) реєстрували в 15,9 % жінок основної групи та лише в 1 жінки (2,3 %) групи порівняння ($\chi^2 = 4,86$ (95% ДІ 1,15–27,19), $p = 0,03$). У чоловіків основної групи реєстрували також вірогідно нижчі показники ІЗМ, АЗМ та ІАЗМ, у жінок подібні відмінності не були знайдені (табл. 3).

У чоловіків, які перенесли МІ, показники знежиреної маси були вірогідно нижчими, а в жінок відмінностей тілобудови не було зареєстровано. МЩКТ, навпаки, була вірогідно нижчою в жінок на рівні всіх обстежених ділянок, а у чоловіків на рівні ПВСК та всього скелета, також відмінності показників МЩКТ від даних групи порівняння у чоловіків були значно менші. Отже, згідно з отриманими нами даними, у жінок знижується переважно МЩКТ, а у чоловіків — знежирена маса, за відсутності статевих відмінностей щодо тривалості постінсультного періоду чи функціонального дефіциту (згідно з індексом Бартел).

Проведення кореляційного аналізу показників у чоловіків обох груп виявило вірогідні позитивні зв'язки середньої сили між МЩКТ усього скелета та показниками знежиреної маси. Будь-яких зв'язків МЩКТ та показників жирової тканини у чоловіків обох груп не знайдено. У чоловіків зв'язків МЩКТ ПВХ, проксимального відділу чи ШСК з показниками тілобудови не зареєстровано.

Таблиця 2. Показники МЩКТ у жінок, які перенесли МІ, та осіб групи порівняння

Показник	Жінки, які перенесли МІ	Група порівняння	p
МЩКТ ПВХ, г/см ²	$1,07 \pm 0,20$	$1,19 \pm 0,18$	$< 0,001$
Т-показник ПВХ, SD	$-1,1 \pm 1,6$	$0,1 \pm 1,5$	$< 0,001$
Z-показник ПВХ, SD	$0,1 \pm 1,4$	$1,0 \pm 1,5$	$< 0,001$
МЩКТ ШСК, г/см ²	$0,84 \pm 0,14$	$0,99 \pm 0,10$	$< 0,001$
Т-показник ШСК, SD	$-1,4 \pm 1,0$	$-0,3 \pm 0,7$	$< 0,001$
Z-показник ШСК, SD	$-0,2 \pm 0,6$	$0,9 \pm 0,5$	$< 0,001$
МЩКТ ПВСК, г/см ²	$0,90 \pm 0,16$	$1,08 \pm 0,12$	$< 0,001$
Т-показник ПВСК, SD	$-0,8 \pm 1,2$	$0,6 \pm 0,9$	$< 0,001$
Z-показник ПВСК, SD	$0,2 \pm 0,9$	$1,4 \pm 0,9$	$< 0,001$
МЩКТ ВС, г/см ²	$1,07 \pm 0,12$	$1,18 \pm 0,09$	$< 0,001$
Т-показник ВС, SD	$-0,7 \pm 1,6$	$0,7 \pm 1,2$	$< 0,001$
Z-показник ВС, SD	$-0,1 \pm 1,0$	$1,2 \pm 1,0$	$< 0,001$

Примітки: дані наведені у вигляді $M \pm SD$; ВС — весь скелет; ПВСК — проксимальний відділ стегнової кістки; ПВХ — поперековий відділ хребта, ШСК — шийка стегнової кістки; p — відмінності між показниками пацієнтів основної групи і групи порівняння; вірогідність відмінностей визначалась за допомогою критерію Стьюдента для незалежних вибірок.

У жінок групи порівняння зареєстровано позитивні зв'язки помірної сили між МЩКТ всього скелета та показниками знежиреної маси, а також, на відміну від чоловіків, з показниками жирової маси. У жінок із МІ отримано залежність показників МЩКТ різної локалізації від жирової та знежиреної маси (табл. 4).

Отже, у пацієнтів, які перенесли МІ, саркопенія (за показником індексу апендикулярної знежиреної маси) реєструється вірогідно частіше як у чоловіків так і у жінок, хоча вірогідні відмінності показників знежиреної маси зафіксовані лише у чоловіків.

У чоловіків не було зареєстровано зв'язків між МЩКТ та індексом Бартел, а в жінок виявлено вірогідні позитивні зв'язки помірної сили між індексом Бартел та МЩКТ ПВХ ($r = 0,42$, $p < 0,05$), ШСК ($r = 0,40$, $p < 0,05$), ПВХ ($r = 0,40$, $p < 0,05$) та всього скелета ($r = 0,42$, $p < 0,05$).

Зв'язку між індексом Бартел й показниками тілобудови у чоловіків, які перенесли МІ, нами не виявлено, а в жінок встановлено позитивний зв'язок ($r = 0,30$) між ІЗМ та індексом Бартел, тоді як для ІЖМ такого зв'язку не виявлено. У нашому дослідженні впливу тривалості постінсультного періоду на показники МЩКТ аксіального скелета чи тілобудови як у жінок, так і у чоловіків не встановлено. Отже, МІ є фактором ризику розвитку саркопенії, більшою мірою вираженим у чоловіків.

Обговорення

Зв'язок інсульту та переломів — проблема, яка досліджується вже не одне десятиліття. Поява можливості кількісної оцінки МЩКТ ввела в цей ланцюг проміжну ланку — остеопороз. Проте предикторів виникнення переломів у пацієнтів, які перенесли МІ,

значно більше, ніж в осіб без неврологічної та кардіальної патології, а отже, пояснити високий ризик переломів тільки змінами МЩКТ у цих пацієнтів на сьогодні неможливо. Не виявлено й безпосередньої залежності між тяжкістю неврологічного дефіциту та переломами, навпаки, найбільший ризик переломів мають пацієнти із легким неврологічним дефіцитом, що зумовлено більшою активністю, а отже, і більшим ризиком падінь [13]. Проте визначення МЩКТ та її корекція у разі необхідності є ефективним та перспективним способом зниження ризику переломів. Серед пацієнтів, які перенесли МІ, відмінності МЩКТ у жінок були зареєстровані на всіх обстежених ділянках, а в чоловіків тільки на рівні ПВХ та всього скелета. У літературних джерелах також зареєстровані нижчі показники МЩКТ, але ступінь відмінностей суттєво коливається [3, 14], що, на нашу думку, зумовлено гетерогенністю обстежених. Протягом року після інсульту втрата кісткової маси на рівні паретичних кінцівок зростає до 12–17 % [15], що суттєво перевищує втрату, пов'язану з віком, а отже, й збільшує ризик переломів.

Вивчення особливостей тілобудови у чоловіків, які перенесли МІ, виявило вірогідно нижчі показники знежиреної маси зі збільшеною частотою інсультасоційованої саркопенії — 28,6 % на відміну від 9,5 % у групі порівняння. У жінок частота саркопенії також була більшою (15,9 та 2,3 % відповідно), хоча вірогідних відмінностей тілобудови виявлено не було. Можливо, у жінок подібні зміни виражені меншою мірою, що зумовлено меншим відсотком знежиреної тканини в структурі тілобудови порівняно з чоловіками. У літературних джерелах пацієнти не розділялись за статеву ознакою, й частоту саркопенії наводять у меж-

Таблиця 3. Показники тілобудови у чоловіків і жінок, які перенесли МІ, та осіб групи порівняння

Показники	Пацієнти, які перенесли МІ		Група порівняння		p_1	p_2
	Чоловіки	Жінки	Чоловіки	Жінки		
АЗМ, кг	22,9 ± 2,7	17,8 ± 2,7	25,6 ± 3,3	17,7 ± 1,9	0,0003	0,36
ІЖМ, кг/м ²	8,8 ± 2,7	12,8 ± 4,5	8,4 ± 2,4	12,9 ± 2,7	0,50	0,87
ІЗМ, кг/м ²	17,9 ± 1,5	16,6 ± 2,2	19,2 ± 1,8	16,3 ± 1,5	0,004	0,45
ІАЗМ, кг/м ²	7,5 ± 0,4	6,7 ± 0,9	8,5 ± 1,0	6,8 ± 0,4	0,00003	0,49

Примітки: дані наведені у вигляді $M \pm SD$; АЗМ — апендикулярна знежирена маса; ІАЗМ — індекс апендикулярної знежиреної маси; ІЖМ — індекс жирової маси; ІЗМ — індекс знежиреної маси; p_1 — відмінності між показниками чоловіків двох груп, p_2 — відмінності між показниками жінок двох груп; порівняння середніх із застосуванням критерію Стьюдента для непов'язаних вибірок.

Таблиця 4. Кореляційні зв'язки між показниками тілобудови та МЩКТ різних ділянок скелета у жінок, які перенесли МІ, та жінок групи порівняння

Показник	Жінки групи порівняння		Жінки, які перенесли МІ	
	Жирова маса	Знежирена маса	Жирова маса	Знежирена маса
МЩКТ ПВХ	0,20	0,03	0,56*	0,31
МЩКТ ШСК	0,17	0,14	0,59*	0,55*
МЩКТ ПВХ	0,19	0,10	0,69*	0,60*
МЩКТ ВС	0,47*	0,39*	0,76*	0,60*

Примітки: дані наведені у вигляді коефіцієнта кореляції Пірсона; ВС — весь скелет; ПВХ — проксимальний відділ стегнової кістки; ПВХ — поперековий відділ хребта, ШСК — шийка стегнової кістки; * — $p < 0,05$.

ах 14–18 %, у нашому дослідженні частота саркопенії становила 22,1 %, проте тривалість постінсультного періоду та вік пацієнтів у нашому дослідженні були більшими [6].

Жирова маса, навпаки, більша у жінок. Як відомо, зниження саме жирової маси у жінок асоціюється зі збільшенням ризику переломів, проте, згідно з новими дослідженнями, ожиріння, особливо за андройдним типом, незалежно збільшує ризик як МІ, так і переломів [16, 17]. У нашому дослідженні не зареєстровано відмінностей жирової маси, а також індексу жирової маси ні у чоловіків, ні у жінок. Ймовірно, відсутність відмінностей зумовлена стандартизацією пацієнтів за масою тіла.

Окремий вплив жирової та знежиреної маси на показники МЩКТ за різної нозології на сьогодні активно досліджується, більшість дослідників схилиються до того, що переважний вплив на кісткову тканину справляє м'язова тканина.

Згідно з даними наукової літератури, для жінок у постменопаузальному періоді виявлений зв'язок між зниженням знежиреної маси та підвищенням ризику переломів незалежно від МЩКТ [18]. У нашому дослідженні не отримано відмінностей знежиреної маси у жінок групи порівняння та жінок з МІ, проте зареєстрований вірогідний зв'язок між МЩКТ стегнової кістки та показником знежиреної маси, що може зумовити опосередкований вплив знежиреної маси на ризик переломів.

Отже, у жінок, які перенесли МІ, між показниками МЩКТ, жирової та знежиреної маси зареєстровані вірогідні зв'язки, виявлені також зв'язки між МЩКТ різних ділянок, ІЗМ та функціональним дефіцитом (згідно з індексом Бартел), а у чоловіків такі зв'язки відсутні. Проте зниження знежиреної маси та вища частота саркопенії зареєстровані у чоловіків за відсутності статевих відмінностей у тривалості постінсультного періоду й тяжкості захворювання. Виявлені відмінності МЩКТ, тілобудови та їхнього зв'язку у чоловіків і жінок, які перенесли МІ, потребують подальших досліджень з акцентом на статеві особливості.

Обмеження даного дослідження: його дизайн (одномоментне й одноцентрове), гетерогенність обстежених (різний ступінь неврологічного дефіциту), невелика кількість залучених пацієнтів (86 осіб, які перенесли МІ); усе це не дозволило чітко виділити специфічні зміни чи виявити залежність певних факторів.

Висновки

Результати дослідження вказують на те, що мозковий інсульт призводить до змін мінеральної щільності кісткової тканини й знежиреної (м'язової) маси, а отже, є фактором ризику розвитку остеопорозу та саркопенії, які у разі поєднання суттєво збільшують ризик переломів.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Інформація щодо фінансування. Робота виконувалась згідно з планом наукових досліджень відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату Державної установи «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» та є частиною планової наукової теми «Саркопенія: фактори ризику, механізми розвитку, діагностика, профілактика та лікування, зв'язок із захворюваннями кістково-м'язової системи» (номер державної реєстрації 0120U102515). Установою, що фінансує дослідження, є НАМН України.

Список літератури

1. Luan L., Li R., Wang Z. et al. Stroke increases the risk of hip fracture: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos. Int.* 2016 Nov. 27(11). 3149-3154. doi: 10.1007/s00198-016-3632-5. Epub 2016 May 16. PMID: 27185402.
2. Yuan Z.C., Mo H., Guan J., He J.L., Wu Z.J. Risk of hip fracture following stroke, a meta-analysis of 13 cohort studies. *Osteoporos. Int.* 2016 Sep. 27(9). 2673-2679. doi: 10.1007/s00198-016-3603-x. Epub 2016 Apr 22. PMID: 27101998.
3. Huo K., Hashim S.I., Yong K.L., Su H., Qu Q.M. Impact and risk factors of post-stroke bone fracture. *World J. Exp. Med.* 2016 Feb 20. 6(1). 1-8. doi: 10.5493/wjem. v6.i1.1. PMID: 26929915; PMCID: PMC4759351.
4. Wei M., Lyu H., Huo K., Su H. Impact of Bone Fracture on Ischemic Stroke Recovery. *Int. J. Mol. Sci.* 2018 May 22. 19(5). 1533. doi: 10.3390/ijms19051533. PMID: 29786644; PMCID: PMC5983742.
5. Xu T., Clemson L., O'Loughlin K., Lannin N.A., Dean C., Koh G. Risk Factors for Falls in Community Stroke Survivors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2018 Mar. 99(3). 563-573.e5. doi: 10.1016/j.apmr.2017.06.032. Epub 2017 Aug 7. PMID: 28797618.
6. Ryan A.S., Ivey F.M., Serra M.C., Hartstein J., Hafer-Macko C.E. Sarcopenia and Physical Function in Middle-Aged and Older Stroke Survivors. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2017 Mar. 98(3). 495-499. doi: 10.1016/j.apmr.2016.07.015. Epub 2016 Aug 13. PMID: 27530769; PMCID: PMC5305627.
7. Lee D.H., Joo M.C. Change in Bone Mineral Density in Stroke Patients with Osteoporosis or Osteopenia. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2022 Jul 23. 19(15). 8954. doi: 10.3390/ijerph19158954. PMID: 35897324; PMCID: PMC9332617.
8. Zhang L., Zhang Z.H., Wang Q.R. et al. Stroke and osteoporosis: a Taiwan cohort study. *Postgrad. Med. J.* 2021 Apr. 97(1146). 211-216. doi: 10.1136/postgrad-medj-2019-136959. Epub 2020 Mar 12. PMID: 32165547; PMCID: PMC8005805.
9. Lam F.M., Bui M., Yang F.Z., Pang M.Y. Chronic effects of stroke on hip bone density and tibial morphology: a longitudinal study. *Osteoporos. Int.* 2016 Feb. 27(2). 591-603. doi: 10.1007/s00198-015-3307-7. Epub 2015 Sep 2. PMID: 26329101.
10. Sainsbury A., Seebass G., Bansal A., Young J. Reliability of the Barthel Index when used with older people. *Age and ageing.* 2005. 34. 228-32. doi:10.1093/ageing/afi063.

11. Official Positions 2019 ISCD (Adult). <https://iscd.org/learn/official-positions/adult-positions/Accessed> June 30, 2021.
12. Kuriyan R. Body composition techniques. *Indian J. Med. Res.* 2018 Nov. 148(5). 648-658. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_1777_18. PMID: 30666990; PMCID: PMC6366261.
13. Wang H.P., Sung S.F., Yang H.Y., Huang W.T., Hsieh C.Y. Associations between stroke type, stroke severity, and pre-stroke osteoporosis with the risk of post-stroke fracture: A nationwide population-based study. *J. Neurol. Sci.* 2021 Aug 15. 427. 117512. doi: 10.1016/j.jns.2021.117512. Epub 2021 May 28. PMID: 34082148.
14. Kim H.D., Kim S.H., Kim D.K., Jeong H.J., Sim Y.J., Kim G.C. Change of Bone Mineral Density and Relationship to Clinical Parameters in Male Stroke Patients. *Ann. Rehabil. Med.* 2016 Dec. 40(6). 981-988. doi: 10.5535/arm.2016.40.6.981. Epub 2016 Dec 30. PMID: 28119827; PMCID: PMC5256333.
15. Kapral M.K., Fang J., Alibhai S.M. et al. Risk of fractures after stroke: Results from the Ontario Stroke Registry. *Neurology.* 2017 Jan 3. 88(1). 57-64. doi: 10.1212/WNL.0000000000003457. Epub 2016 Nov 23. PMID: 27881629; PMCID: PMC5200858.
16. Crivelli M., Chain A., da Silva I.T.F., Waked A.M., Bezerra F.F. Association of Visceral and Subcutaneous Fat Mass With Bone Density and Vertebral Fractures in Women With Severe Obesity. *J. Clin. Densitom.* 2021 Jul-Sep. 24(3). 397-405. doi: 10.1016/j.jocd.2020.10.005. Epub 2020 Oct 16. PMID: 33109469.
17. Koh I.S., Minn Y.K., Suk S.H. Body Fat Mass and Risk of Cerebrovascular Lesions: The PRESENT (Prevention of Stroke and Dementia) Project. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2019 Aug 8. 16(16). 2840. doi: 10.3390/ijerph16162840. PMID: 31398929; PMCID: PMC6721138.
18. Hunnicutt J.L., Gregory C.M. Skeletal muscle changes following stroke: a systematic review and comparison to healthy individuals. *Top Stroke Rehabil.* 2017 Sep. 24(6). 463-471. doi: 10.1080/10749357.2017.1292720. Epub 2017 Mar 2. PMID: 28251861; PMCID: PMC5801663.

Отримано/Received 07.09.2022

Рецензовано/Revised 20.09.2022

Прийнято до друку/Accepted 26.09.2022 ■

Information about author

Maryna Bystrytska, MD, PhD, Doctor of Medical Sciences, associate professor, leading researcher of the department of clinical physiology and pathology of the locomotor apparatus, Dmitry F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: miroslava_BR@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-7755-1247>.

Conflicts of interests. The author declares no conflict of the interests.

Funding information. The work was performed in accordance with the scientific research plan of the Department of Clinical Physiology and Pathology of the Musculoskeletal System of the State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" and is part of the planned scientific topic "Sarcopenia: risk factors, mechanisms of development, diagnosis, prevention and treatment, connection with diseases of the musculoskeletal system" (state registration No 0120U102515). The National Academy of Sciences of Ukraine financed this research.

M.A. Bystrytska**Dmitry F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine**

Bone mineral density and its relationship with body composition indices in stroke patients

Abstract. Background. Stroke and osteoporosis with its complications are age-related diseases that mainly affect the elderly. The **aim** of the study was to determine the bone mineral density (BMD), fat and lean mass and their association in stroke patients. **Materials and methods.** Eighty-six stroke patients and 86 age- and sex-matched individuals without neurological disorders as a comparison group were examined. BMD, lean and fat mass were determined using dual-energy X-ray absorptiometry. **Results.** Men and women with stroke had a significantly higher frequency of osteoporosis than the comparison group (14.2 vs. 2.3 %; 20.5 vs. 4.4 %, respectively). BMD in women with a stroke was lower at the level of all examined areas, in men; differences were registered at the proximal femur and the total body. In men with stroke, significantly lower lean mass index (17.9 ± 1.5 and 19.2 ± 1.8 kg/m²; $p < 0.05$) and

the appendicular lean mass index (7.5 ± 0.4 and 8.5 ± 1.0 kg/m²; $p < 0.05$) were found, and in women — no significant differences in body composition indices were found, however, the frequency of sarcopenia was significantly higher in both men (28.6 vs. 9.5 %, $p < 0.05$) and women (15.9 vs. 2.3 %, $p < 0.05$). In men of both groups, positive correlations between total body BMD and lean mass were registered. The dependence of BMD of different areas on fat and lean mass was obtained in stroke women, in contrast to men, in whom the influence of fat mass on BMD was not found. **Conclusion.** The stroke leads to changes in bone mineral density and lean (muscle) mass and therefore is a risk factor for the development of osteoporosis and sarcopenia.

Keywords: osteoporosis; bone mineral density; fat mass; lean mass; sarcopenia; stroke

Масік Н.П., Степанюк Т.В., Масік О.І.

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

Порушення функції скелетних м'язів, саркопенія та саркопенічне ожиріння у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень

Резюме. Актуальність. Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) часто поєднується з порушеннями функції опорно-рухового апарату, зокрема дисфункцією скелетних м'язів, саркопенією, остеопорозом та ожирінням. **Мета:** оцінити стан скелетних м'язів та визначити поширеність саркопенії та саркопенічного ожиріння у пацієнтів із ХОЗЛ. **Матеріали та методи.** Обстежено 66 хворих на ХОЗЛ і 35 здорових осіб. Саркопенію встановлювали на основі критеріїв EWGSOP2, а саркопенічне ожиріння — за наявності саркопенії з індексом маси тіла $> 25 \text{ кг/м}^2$. **Результати.** У 59,1 % хворих на ХОЗЛ виявлено зниження сили скелетних м'язів, зокрема, на 28,2 % у жінок і на 39,1 % у чоловіків при GOLD 4 порівняно з GOLD 1 і на 40,7 і 54,3 % відповідно порівняно з контролем. Зменшення окружності гомілки (на 16,3 % у жінок і на 20,8 % у чоловіків) визначено при GOLD 4 порівняно з GOLD 1. Встановлено зниження швидкості ходи на 20 % у жінок і на 27,3 % у чоловіків при GOLD 4 порівняно з GOLD 1 та вірогідний кореляційний зворотний зв'язок між віком та швидкістю ходи ($r = -0,72$ — у жінок та $r = -0,61$ — у чоловіків). Встановлено вірогідне зниження знежиреної маси кінцівок у хворих на ХОЗЛ старше 45 років і при GOLD 2, індексів знежиреної й жирової маси — при GOLD 3, апендикулярної знежиреної маси — при GOLD 4 і у хворих старше 60 років. Встановлено прямий кореляційний зв'язок між тяжкістю ХОЗЛ і андройдним типом ожиріння ($r = 0,41$; $p < 0,05$). **Висновки.** Саркопенію діагностовано у 66,7 % хворих на ХОЗЛ та 5,7 % контрольної групи, а саркопенічне ожиріння — у 27,3 % хворих на ХОЗЛ. Зростання частки саркопенії спостерігалось з віком (з 50 % у молодих осіб до 91,7 % в осіб старше 60 років), так само, як і саркопенічного ожиріння (з 25 % осіб молодше 45 років до 55,6 % старше 60 років), та зі збільшенням тяжкості ХОЗЛ (з 20 % при GOLD 1 до 100 % при GOLD 4 і з 42,9 % з GOLD 1 до 50 % з GOLD 4 відповідно).

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень; м'язова тканина; знежирена маса; дисфункція скелетних м'язів; саркопенія; саркопенічне ожиріння; вік

Вступ

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) — патологія зі складним і до кінця не вивченим патогенезом, для якої характерною є висока частота супутньої патології [1–3] або системних проявів, зокрема зниження харчового статусу й толерантності до фізичних навантажень, дисфункція скелетних м'язів, саркопенія, остеопороз, ожиріння і, як наслідок, порушення функцій опорно-рухового апарату [4, 5].

Саркопенія, згідно з оновленими рекомендаціями Європейської робочої групи з вивчення саркопенії (European Working Group of Sarcopenia in Older People (EWGSOP2), 2018), це м'язове захворювання (м'язова недостатність), якому властиві прогресуюча

генералізована втрата сили й маси м'язів та збільшення ризику розвитку таких ускладнень, як порушення рухової активності та зниження якості життя [6–8]. Саркопенія поширена серед дорослих старшого віку й спричинена несприятливими змінами м'язів, які накопичуються впродовж життя; але сьогодні має багато інших причин, окрім старіння, для її виникнення та розвитку [7].

ХОЗЛ призводить до дисфункції м'язової складової діафрагми і може призвести до недостатності вентиляції легень, тоді як втрата маси та/або функції периферичних м'язів через ХОЗЛ обмежує фізичні можливості у повсякденному житті, що призводить до збільшення маси тіла [9]. У результаті знижується

функція легень, частіше виникають серцево-судинні та обмінні захворювання, розвивається саркопенічне ожиріння [10, 11].

На сьогодні дискусійним є питання щодо системного характеру м'язових змін та єдиних процесів у різних групах м'язів, що призводять до саркопенії. Низка авторів вважають дисфункцію скелетної мускулатури прямим наслідком запальних процесів при ХОЗЛ [9, 12, 13]. Інші припускають, що саркопенія — це незалежний процес, який робить свій внесок у системне запалення й прогресування основного захворювання [12, 14]. Наявні сучасні наукові дані обґрунтовують актуальність дослідження скелетних м'язів у хворих на ХОЗЛ.

Метою дослідження було оцінити стан скелетних м'язів та визначити поширеність саркопенії й саркопенічного ожиріння у пацієнтів із ХОЗЛ.

Матеріали та методи

Об'єкт дослідження

На клінічній базі кафедри впродовж року проведено одноцентрове відкрите дослідження, у якому взяли участь 66 пацієнтів, хворих на ХОЗЛ. У дослідження включали пацієнтів лише за умови їх добровільної інформованої згоди з метою та обсягом запланованих досліджень. Дослідження було схвалене локальним етичним комітетом Вінницького національного медичного університету. Критерії включення в дослідження: госпіталізація в стаціонар з причини загострення ХОЗЛ; діагноз ХОЗЛ встановлений не менше ніж за 6 місяців до початку дослідження; вік пацієнтів більше за 27 років. Середній вік хворих становив $53,59 \pm 12,83$ року. Особи чоловічої та жіночої статі розподілені порівну — по 50,0 % (по 33 особи). Проводили оцінку задишки за шкалою mMRC (модифікована шкала Медичної дослідницької ради) і тесту з оцінки ХОЗЛ (CAT) [2, 15]. За результатами тестування усі хворі були розподілені на клінічні групи (табл. 1).

Контрольну групу становили 35 здорових осіб (16 жінок і 19 чоловіків) віком $49,62 \pm 10,81$ року.

Методи дослідження

Для визначення ступеня розвитку жирової клітковини визначали індекс маси тіла (ІМТ). У всіх групах об-

стежених показник ІМТ відповідав надлишковій масі тіла (середній показник становив $27,77 \pm 0,16$ кг/м²).

Діагноз саркопенії встановлювали на основі критеріїв EWGSOP2, згідно з якими запропоновані «відрізні» точки для діагностики саркопенії. Виділяють наступні стадії: I — імовірна саркопенія, характеризується зниженням сили скелетних м'язів без зниження їх маси та функції; II стадія — саркопенія, характеризується зниженням сили скелетних м'язів зі зниженням їх маси або функції; III стадія — тяжка саркопенія, характеризується зниженням усіх трьох критеріїв (маси, сили та функції) [6, 7]. Саркопенічне ожиріння встановлювали у хворих з наявністю саркопенії з ІМТ > 25 кг/м² [8].

Силу скелетної мускулатури (кг) оцінювали за допомогою ручного плоскостружінного динамометра ДРП-10, який пацієнт стискає кистю витягнутої верхньої кінцівки. Зниження м'язової сили фіксували при значеннях: у чоловіків < 27 кг, у жінок < 16 кг.

За величиною окружності гомілки оцінювали задовільність критерію м'язової маси (окружність гомілки < 31 см розцінювалася як знижена м'язова маса).

Для оцінки функціональної спроможності скелетних м'язів застосовували 8-кроковий тест визначення швидкості ходи (швидкість $< 0,8$ м/с розцінювалася як знижена).

За допомогою двофотонної рентгенівської абсорбціометрії (ДРА) (Prodigy, GEHC Lunar, Madison, WI, США) розраховували індекси компонентного складу тіла:

— індекс знежиреної маси (ІЗМ) = знежирена маса (Lean) тіла (кг)/зріст (м²). Відрізна точка ІЗМ < 16 кг/м²;

— індекс апендикулярної знежиреної маси (верхніх та нижніх кінцівок) (ІАЗМ) = знежирена маса верхніх (Lean Arms) і нижніх (Lean Legs) кінцівок (кг)/зріст (м²). Відрізна точка ІАЗМ $< 7,0$ кг/м² у чоловіків, $< 6,0$ кг/м² у жінок;

— індекс жирової маси (ІЖМ) = жирова маса тіла (Fat) (кг)/зріст (м²).

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження здійснювали на основі комп'ютерної програми Statistica 6.1 (Stat Soft Inc., США). Дані подані у вигляді середніх значень і їх стандартних відхилень. Порівняння двох груп проводили за допомогою критерію Стюдента (t) для непов'язаних вибірок. Оцінку зв'язків між

Таблиця 1. Розподіл хворих на ХОЗЛ за віком і ступенем тяжкості

Групи	n	Вік, років	Клінічні характеристики
Група А, GOLD 1*	15	$42,75 \pm 0,29$	mMRC = 0–1 та/або CAT < 10 балів та до 1 загострення ХОЗЛ за минулий рік
Група В, GOLD 2	25	$55,20 \pm 0,36$	mMRC ≥ 2 та/або CAT ≥ 10 балів та/або 0–1 загострення ХОЗЛ за минулий рік
Група С, GOLD 3	20	$64,22 \pm 1,05$	mMRC = 0–1 та/або CAT < 10 балів та 2 і більше загострення ХОЗЛ за минулий рік
Група D, GOLD 4	6	$60,67 \pm 0,92$	mMRC ≥ 2 та/або CAT ≥ 10 балів та 2 і більше загострення ХОЗЛ за минулий рік

Примітка: * — класифікація ХОЗЛ за GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Настанови Глобальної ініціативи для хронічного обструктивного захворювання легень).

показниками проводили за допомогою критерію Пірсона (χ^2). Критичним рівнем значущості при перевірці статистичних гіпотез вважали $p < 0,05$.

Результати

З огляду на діагностичні критерії EWGSOP2 саркопенію діагностовано в 5,7 % осіб контрольної групи та 66,7 % хворих на ХОЗЛ.

За результатами динамометрії у 59,1 % хворих на ХОЗЛ (25 жінок та 14 чоловіків) діагностовано зниження сили скелетних м'язів. При цьому у групі жінок встановлено середній зворотний кореляційний зв'язок ($r = -0,65$; $p < 0,05$) між віком та силою кисті. Спостерігали вірогідно менші показники сили кисті на 28,15 % при GOLD 4 порівняно з показниками жінок з GOLD 1 і на 40,74 % — порівняно з контрольною групою. У чоловіків встановлено слабкий зворотний кореляційний зв'язок ($r = -0,32$; $p < 0,05$) між віком та силою кисті. Спостерігали вірогідно менші показники кистьової динамометрії (на 39,13 %) при GOLD 4 порівняно з GOLD 1 і на 54,3 % — порівняно з контрольною групою. Серед жінок контрольної групи лише у 25,0 % виявлено зменшення динамометричних показників, тоді як у жодного чоловіка не виявлено зниження показників кистьової динамометрії (табл. 2). Отже, результати дослідження м'язової сили вказують на розвиток імовірної саркопенії й засвідчують залежність розвитку дисфункції скелетної мускулатури від статі, віку й ступеня тяжкості ХОЗЛ.

Показники окружності гомілки, що відповідають діагностичним критеріям саркопенії, виявлені у 6 жінок (18,18 %) та 3 чоловіків (9,09 %), хворих на ХОЗЛ (усього 13,64 % хворих). Встановлено слабкий зворотний кореляційний зв'язок між віком та окружністю гомілки ($r = -0,17$ та $r = -0,28$ відповідно для чоловіків та жінок, $p < 0,05$). Вірогідне зменшення окружності гомілки хворих визначено при GOLD 4 порівняно з GOLD 1. Мають місце вірогідні відмінності показників як серед жінок, так і серед чоловіків контрольної групи і з GOLD 1 (табл. 3).

Дослідження функції скелетних м'язів дало такі результати: у 17 (51,5 %) жінок з-поміж тих, хто страждає на ХОЗЛ, виявлено зниження швидкості ходи та встановлено сильний зворотний кореляційний зв'язок ($r = -0,72$; $p < 0,05$) між віком та швидкістю ходи, значне зниження швидкості ходи при GOLD 4 порівняно з GOLD 1 та контрольною групою ($p < 0,05$). Натомість у контрольній групі тільки у 25,0 % жінок виявлено уповільнення швидкості ходи. Серед чоловіків, хворих на ХОЗЛ, у 15 (45,45 %) виявлено зниження швидкості ходи та встановлено зворотний кореляційний зв'язок ($r = -0,61$; $p < 0,05$) між віком та швидкістю ходи. Серед чоловіків контрольної групи лише у 15,8 % спостерігалось уповільнення швидкості ходи (табл. 4).

На основі критеріїв EWGSOP2 у результаті дослідження встановлено ймовірну саркопенію у 37,9 % осіб, саркопенію — у 13,6 % пацієнтів і тяжку саркопенію — у 15,2 % хворих на ХОЗЛ.

Таблиця 2. Показники динамометрії (сила кисті, кг) залежно від віку, статі та тяжкості ХОЗЛ ($M \pm SD$)

Групи обстежених	GOLD 1, n = 15	GOLD 2, n = 25	GOLD 3, n = 20	GOLD 4, n = 6	Контрольна група, n = 35
Жінки молодше 45 років, n = 15	19,0 $\pm$ 0,7	18,2 $\pm$ 0,4	16,7 $\pm$ 0,9*	16,0 $\pm$ 1,3*	21,0 $\pm$ 0,9
Жінки старше 45 років, n = 18	15,6 $\pm$ 2,2	15,0 $\pm$ 2,2	13,7 $\pm$ 2,2	11,0 $\pm$ 2,3*	17,0 $\pm$ 1,3
Чоловіки молодше 45 років, n = 12	32,1 $\pm$ 1,6	31,7 $\pm$ 1,3	33,0 $\pm$ 1,8	27,0 $\pm$ 0,9*	37,0 $\pm$ 1,4
Чоловіки старше 45 років, n = 21	32,0 $\pm$ 2,1	28,6 $\pm$ 2,6	24,7 $\pm$ 2,1*	19,0 $\pm$ 2,5*	34,0 $\pm$ 2,2

Примітка: * — вірогідні відмінності ($p < 0,05$) показників порівняно з GOLD 1.

Таблиця 3. Оцінка м'язової маси (за окружністю гомілки, см) залежно від віку, статі й тяжкості ХОЗЛ ($M \pm SD$)

Групи обстежених	GOLD 1, n = 15	GOLD 2, n = 25	GOLD 3, n = 20	GOLD 4, n = 6	Контрольна група, n = 35
Жінки молодше 45 років, n = 15	32,29 $\pm$ 1,40	31,30 $\pm$ 1,60	29,79 $\pm$ 1,60	28,0 $\pm$ 1,7*	39,0 $\pm$ 1,4*
Жінки старше 45 років, n = 18	29,3 $\pm$ 1,2	27,6 $\pm$ 1,7	26,9 $\pm$ 1,9	25,0 $\pm$ 1,5*	35,0 $\pm$ 1,5*
Чоловіки молодше 45 років, n = 12	38,3 $\pm$ 1,6	37,1 $\pm$ 2,3	36,2 $\pm$ 2,6	33,0 $\pm$ 2,1*	43,1 $\pm$ 0,7*
Чоловіки старше 45 років, n = 21	34,2 $\pm$ 1,9	31,2 $\pm$ 2,1	29,7 $\pm$ 2,7	27,2 $\pm$ 2,1*	39,6 $\pm$ 1,8*

Примітки: * — вірогідні відмінності ($p < 0,05$) показників порівняно з GOLD 1; * — вірогідні відмінності ($p < 0,05$) показників контрольної групи порівняно з GOLD 1.

Дослідження компонентного складу тіла за допомогою ДРА хворих на ХОЗЛ встановило вірогідне ($p < 0,05$) зниження ІЗМ, ІЖМ та ІАЗМ з віком пацієнтів (табл. 5).

У хворих починаючи з віку 45 років і старше вірогідно зменшувалась знежирена маса як верхніх, так і нижніх кінцівок та ІЖМ. У пацієнтів віком старше 60 років вірогідно знижувалася ІАЗМ. При цьому саркопенія була визначена у різних вікових групах з частотою 44,4 % у молодих осіб, 70 % в осіб віком 45–59 років і в 94,7 % — в осіб старше 60 років. Отже, з віком у пацієнтів з ХОЗЛ збільшується частота саркопенії, зменшується частка як знежиреної, так і жирової маси, причому втрата м'язової маси нерідко відбувається на тлі надлишку жирової тканини. Також встановлено вірогідне ($p < 0,05$) зниження знежиреної маси кінцівок вже при GOLD 2, ІЗМ й ІЖМ — при GOLD 3 та ІАЗМ — при GOLD 4 (табл. 6).

Саркопенію виявлено у 7 (46,7 %) осіб з GOLD 1, у 14 (56 %) — з GOLD 2, у 17 (85 %) — з GOLD 3 і у

6 (100 %) — з GOLD 4. Зростання ІЖМ одночасно зі зниженням ІАЗМ при GOLD 4 є підтвердженням розвитку саркопенічного ожиріння, яке діагностували у 3 осіб (42,9 %) з GOLD 1, у 5 (35,7 %) — з GOLD 2, у 7 (41,2 %) — з GOLD 3 і у 3 (50 %) — з GOLD 4.

Дослідження ІМТ залежно від віку хворих виявило ознаки ожиріння у 30 % осіб віком 45–59 років і у 31,6 % — старше 60 років, причому андройдний тип відкладання жирової тканини мав місце у третини осіб 45–59 років та в більшій частини хворих старше 60 років. Залежно від ступеня тяжкості ХОЗЛ ознаки ожиріння виявлені: у 13,3 % пацієнтів з GOLD 1, 24 % — з GOLD 2, 20 % — з GOLD 3 і 33,3 % — з GOLD 4 за наявності вірогідних відмінностей між групами GOLD 1, GOLD 2 і GOLD 4 ($p < 0,05$). Накопичення жирової тканини в андройдних ділянках з відносним зниженням в ділянці кінцівок діагностовано в 50 % хворих з GOLD 1, у 66,7 % — з GOLD 2 і 75 % — з GOLD 3, у 100 % — з GOLD 4. Встановлено прямий кореляційний зв'язок між тяжкістю ХОЗЛ і андройдним типом ожи-

Таблиця 4. Функціональна спроможність скелетних м'язів (за швидкістю ходи, м/с) залежно від віку, статі й тяжкості ХОЗЛ ($M \pm SD$)

Групи обстежених	GOLD 1, n = 15	GOLD 2, n = 25	GOLD 3, n = 20	GOLD 4, n = 6	Контрольна група, n = 35
Жінки молодше 45 років, n = 15	0,85 $\pm$ 0,08	0,78 $\pm$ 0,12	0,72 $\pm$ 0,10	0,70 $\pm$ 0,10	1,00 $\pm$ 0,20
Жінки старше 45 років, n = 18	0,60 $\pm$ 0,13	0,56 $\pm$ 0,16	0,53 $\pm$ 0,09*	0,50 $\pm$ 0,13*	0,80 $\pm$ 0,11
Чоловіки молодше 45 років, n = 12	0,90 $\pm$ 0,07	0,83 $\pm$ 0,06	0,78 $\pm$ 0,07	0,76 $\pm$ 0,09	1,00 $\pm$ 0,13
Чоловіки старше 45 років, n = 21	0,70 $\pm$ 0,07	0,67 $\pm$ 0,10	0,63 $\pm$ 0,13	0,55 $\pm$ 0,07*	0,82 $\pm$ 0,15

Примітка: * — вірогідні відмінності ($p < 0,05$) показників порівняно з GOLD 1.

Таблиця 5. Показники компонентного складу тіла залежно від віку хворих на ХОЗЛ ($M \pm SD$)

Показники	Молодше 45 років, n = 27	45–59 років, n = 20	60–75 років, n = 19
Знежирена маса верхніх кінцівок, г	3449,00 $\pm$ 8,59	5059,50 $\pm$ 6,03*	4358,83 $\pm$ 1,90*
Знежирена маса нижніх кінцівок, г	11720,00 $\pm$ 10,11	15004,60 $\pm$ 13,12*	13178,17 $\pm$ 3,33*
ІЗМ, кг/м ²	15,320 $\pm$ 1,037	15,48 $\pm$ 0,19	10,03 $\pm$ 0,09*
ІАЗМ, кг/м ²	5,35 $\pm$ 0,33	4,84 $\pm$ 0,20	4,45 $\pm$ 0,27*
ІЖМ, кг/м ²	11,56 $\pm$ 0,74	9,26 $\pm$ 0,47*	7,14 $\pm$ 0,20*

Примітка: * — вірогідні відмінності ($p < 0,05$) показників порівняно з групою осіб молодше 45 років.

Таблиця 6. Показники компонентного складу тіла залежно від тяжкості ХОЗЛ у групах обстежених ($M \pm SD$)

Показники	GOLD 1, n = 15	GOLD 2, n = 25	GOLD 3, n = 20	GOLD 4, n = 6
Знежирена маса верхніх кінцівок, г	5477,60 $\pm$ 10,57	4660,44 $\pm$ 3,58*	4074,75 $\pm$ 3,12*	4028,00 $\pm$ 3,71*
Знежирена маса нижніх кінцівок, г	13101,00 $\pm$ 4,08	15224,00 $\pm$ 12,72*	13961,67 $\pm$ 8,99*	12907,50 $\pm$ 4,67*
ІЗМ, кг/м ²	15,08 $\pm$ 0,42	15,49 $\pm$ 0,69	11,05 $\pm$ 0,08*	11,43 $\pm$ 0,18*
ІАЗМ, кг/м ²	5,48 $\pm$ 0,30	5,034 $\pm$ 0,18	5,068 $\pm$ 0,660	4,65 $\pm$ 0,09*
ІЖМ, кг/м ²	8,39 $\pm$ 0,33	8,82 $\pm$ 0,28	7,49 $\pm$ 0,04*	9,38 $\pm$ 0,33*

Примітка: * — вірогідні відмінності ($p < 0,05$) показників порівняно з GOLD 1.

ріння ($r = 0,41$; $p < 0,05$). Отже, у процесі прогресування ХОЗЛ спостерігається збільшення частки пацієнтів з наявністю вісцерального (абдомінального) типу ожиріння.

Серед пацієнтів з діагностованою саркопенією (66,7 % хворих на ХОЗЛ) ознаки саркопенічного ожиріння виявлено у 40,9 % обстежених, зокрема у 25 % осіб молодше 45 років, у 35,7 % — 45–59 років, у 55,6 % — старше 60 років; у 42,9 % — з GOLD 1, 35,7 % — з GOLD 2; у 41,2 % — з GOLD 3 і 50 % — з GOLD 4. Отже, прослідковується тенденція до зростання частоти саркопенічного ожиріння з віком і тяжкістю ХОЗЛ, що підтверджується встановленням нами вірогідним підвищенням ІЖМ при GOLD 4. Цей факт є підтвердженням того, що значення ІМТ не дає можливості розрізнити два найбільш значущі компоненти тіла: ІЖМ і ІЗМ, тому не відображає повною мірою стан тілобудови, а його збільшення не обов'язково свідчить про адекватну працездатність м'язів та/або їх масу у хворого на ХОЗЛ.

Обговорення

За даними літератури, поширеність саркопенії у пацієнтів з ХОЗЛ вища, ніж у здорових осіб літнього віку, тому ХОЗЛ може бути однією з її причин [16]. Частота саркопенії при стабільному ХОЗЛ становила від 15 до 25 % [8, 17, 18]. Тяжка саркопенія була виявлена приблизно у 2,5 %, і лише 0,8 % мали саркопенічне ожиріння. Факторами, пов'язаними з саркопенією, були вік, тяжкість ХОЗЛ, невідповідна госпіталізація за останні 12 місяців та ІМТ [8].

За даними метааналізів, проведених у 2019–2020 роках, поширеність саркопенії у хворих з ХОЗЛ становила 21,6 % [19] і 27,5 % [20], тоді як у нашому дослідженні вона була значно вищою і становила 66,67 %.

У проведених дослідженнях підтверджено залежність частоти саркопенії від тяжкості ХОЗЛ. Так, у хворих на ХОЗЛ із ступенем тяжкості GOLD 1–2 саркопенія виявлена в 20 %, а серед пацієнтів із GOLD 3–4 — у 40 % обстежених осіб [21]. Цей факт підтверджується встановленням прямим кореляційним зв'язком толерантності до фізичних навантажень і функції скелетних м'язів у пацієнтів з ХОЗЛ залежно від стадії GOLD [22]. Дана залежність прослідковується і в нашому дослідженні. Ними виявлено, що частота саркопенії є вірогідно вищою при тяжкому й вкрай тяжкому перебігу ХОЗЛ і становить 65 і 100,0 % при GOLD 3 і 4 відповідно.

У недавно опублікованих оглядах певну форму порушення функції м'язів, включаючи атрофію та їх слабкість, мають до третини пацієнтів з ХОЗЛ [23, 24]. Функціональні порушення сили та витривалості м'язів кінцівок, пов'язані з ХОЗЛ, призводять до низької працездатності та посилення задишки під час щоденних фізичних навантажень [25]. Автори припускають, що знежирена маса тіла, зокрема ІЗМ або ІАЗМ, відіграє важливу роль у функції легень, оскільки особи із саркопенією мали на 6,99 % нижчий ОФВ1, ніж ті, хто її не мав [26]. В іншому дослідженні наявність м'язової

дисфункції при ХОЗЛ не залежала від м'язової маси або тяжкості обструкції повітряного потоку [27]. Так, м'язова слабкість переважала у половини пацієнтів з ХОЗЛ, але слабо корелювала зі ступенем обмеження повітряного потоку [28].

У жінок з ХОЗЛ втрата м'язів кінцівок та їх слабкість більше поширена порівняно з чоловіками (36 проти 13 %, $p = 0,01$) [29]. Поширеність саркопенії у чоловіків з ХОЗЛ коливається від 20 до 40 % залежно від віку досліджуваної популяції та методів вимірювання [8]. Наведені дані узгоджуються з нашими результатами.

Поширеність саркопенічного ожиріння при ХОЗЛ у дослідженні в Бразилії була дуже низькою (0,8 %), тоді як його поширеність в Азії становить близько 15 % [8]. Згідно з результатами проспективного дослідження Національного огляду здоров'я та харчування (NHANES) III, у рамках якого протягом 14 років було обстежено 4652 літні особи, поширеність саркопенічного ожиріння становила 18,1 % у жінок і 42,9 % у чоловіків [30]. Тоді як за даними NHANES IV, поширеність саркопенічного ожиріння становила 7,6 % для чоловіків і 9,1 % для жінок [11]. Інше дослідження за участю корейців ($n = 2221$) віком старше 60 років повідомляло про таку поширеність саркопенічного ожиріння: 6,1 % для чоловіків і 7,3 % для жінок [31]. Швидко зростаюча поширеність ожиріння у світі свідчить про ймовірне відповідне збільшення й саркопенічного ожиріння у цих осіб [11, 32]. Коли розподіл жирової тканини досліджується в контексті ожиріння, абдомінальне ожиріння відіграє важливу роль у функції легень [33]. Дослідження за участю осіб старше 50 років показало, що у пацієнтів з абдомінальним ожирінням знижена функція легень. Більше того, легенева функція була ще нижчою у пацієнтів із генералізованим ожирінням [27, 34]. А оцінка ожиріння за ІМТ сьогодні є суперечливою [27], оскільки не дає можливості розрізнити два найбільш значущі компоненти композиції тіла: жирову і знежирену масу [35], що було названо парадоксом ожиріння [19] і знайшло відображення в результатах нашого дослідження. Отже, можна вважати, що м'язова дисфункція та втрата сили м'язів разом із ожирінням і змінами структури бронхолегеневого апарату замикає причинне коло взаємозв'язків при ХОЗЛ.

Висновки

У 66,67 % хворих на ХОЗЛ та 5,71 % осіб контрольної групи встановлено діагноз «саркопенія». При цьому ймовірну саркопенію було встановлено у 37,9 % осіб, саркопенію — у 13,6 % пацієнтів і тяжку саркопенію — у 15,15 % хворих на ХОЗЛ.

Залежно від віку хворих на ХОЗЛ саркопенію виявлено у 50 % молодих осіб, 40 % осіб 45–59 років і у 91,7 % — старше 60 років. Залежно від тяжкості ХОЗЛ саркопенію виявлено у 20 % за GOLD 1, 40 % осіб з GOLD 2, 65 % — з GOLD 3 та в 100 % — з GOLD 4.

Зниження знежиреної маси тіла одночасно зі зростанням жирової маси є підтвердженням розвитку сар-

копенічного ожиріння, яке діагностовано у 27,3 % хворих на ХОЗЛ.

Встановлено зростання частки саркопенічного ожиріння з віком хворих (з 25 % осіб молодше 45 років до 55,6 % осіб старше 60 років) і ступенем тяжкості ХОЗЛ (з 42,86 % з GOLD 1 до 50,0 % з GOLD 4).

Обмеження даного дослідження: дизайн дослідження (проведення його в одному центрі), включення лише 66 хворих на ХОЗЛ та нетривалий період спостереження.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Інформація щодо фінансування. Робота виконувалась згідно з планом наукових досліджень Вінницького національного медичного університету та є частиною планової наукової теми (номер державної реєстрації 0119U101281). Установою, що фінансує дослідження, є МОЗ України.

Інформація про внесок кожного автора. *Масік Н.П.* — концепція та дизайн дослідження; аналіз отриманих даних; написання й оформлення тексту; *Степанюк Т.В.* — збір та обробка матеріалів; *Масік О.І.* — обробка матеріалів та редагування тексту.

Список літератури

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: 2020 Report. Режим доступу: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19_WMV.pdf.
2. Фещенко Ю.І., Гаврисюк В.К., Дзюблик О.Я. та ін. Адаптована клінічна настанова: хронічне обструктивне захворювання легень. Український пульмонологічний журнал. 2020. 3. 5-36. doi: 10.31215/2306-4927-2020-109-3-5-36.
3. Островський М.М., Корж Н.В. Маркери системного запалення та надмірна маса тіла у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із III ступенем бронхообструкції. Астма та алергія. 2019. 2. 39-45. doi: 10.31655/2307-3373-2019-2-10-16.
4. Vieira R., Nogueira I., Queiroz N. et al. Peripheral and respiratory muscle strength in chronic obstructive pulmonary disease. Rev. Bras. Cineantropom Desempenho Hum. 2018. 20(2). 125-133. doi: 10.5007/1980-0037.2018v20n2p125.
5. Демчук А.В., Мостовой Ю.М., Побережець В.Л. Метаболічні фенотипи ХОЗЛ: особливості курачів пацієнта. Астма та алергія. 2019. 2. 39-45. doi: 10.31655/2307-3373-2019-2-39-45.
6. Поворознюк В.В., Дзерович Н.І. Саркопенія (огляд літератури). Журнал Національної академії медичних наук України. 2019. 25(3). 321-331.
7. Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J. et al.; Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. Age Ageing. 2019 Jan 1. 48(1). 16-31. doi: 10.1093/ageing/afy169. PMID: 30312372; PMCID: PMC6322506.
8. Limpawattana P., Inthasuwana P., Putraveephong S., Boonsawat W., Theerakulpisut D., Sawanyawisuth K. Sarcopenia in chronic obstructive pulmonary disease: A study of prevalence and associated factors in the Southeast Asian population. Chron. Respir. Dis. 2018 Aug. 15(3). 250-257. doi: 10.1177/1479972317743759. PMID: 29186972; PMCID: PMC6100162.
9. Gea J., Pascual S., Casadevall C., Orozco-Levi M., Barreiro E. Muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: update on causes and biological findings. J. Thorac. Dis. 2015 Oct. 7(10). E418-438. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.08.04. PMID: 26623119; PMCID: PMC4635259.
10. Kim S.H., Shin M.J., Shin Y.B., Kim K.U. Sarcopenia Associated with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. J. Bone Metab. 2019 May. 26(2). 65-74. doi: 10.11005/jbm.2019.26.2.65. PMID: 31223602; PMCID: PMC6561852.
11. Roh E., Choi K.M. Health Consequences of Sarcopenic Obesity: A Narrative Review. Front Endocrinol (Lausanne). 2020 May 21. 11. 332. doi: 10.3389/fendo.2020.00332. PMID: 32508753; PMCID: PMC7253580.
12. Geltser B.I., Kurpatov I.G., Dej A.A., Kozhanov A.G. Respiratory muscles dysfunction and respiratory diseases. Ter. Arkh. 2019 Mar 30. 91(3). 93-100. doi: 10.26442/00403660.2019.03.000108. PMID: 31094466.
13. Давузов Р.Р. Системное воспаление как предиктор саркопении у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Вестник КРСУ. 2020. Т. 20. № 9. С. 36-40. <http://vestnik.krsu.edu.kg/archive/157/6655>.
14. Lee K., Shin Y., Huh J., Sung Y.S., Lee I.S., Yoon K.H., Kim K.W. Recent Issues on Body Composition Imaging for Sarcopenia Evaluation. Korean J. Radiol. 2019 Feb. 20(2). 205-217. doi: 10.3348/kjr.2018.0479. PMID: 30672160; PMCID: PMC6342757.
15. Наказ Міністерства охорони здоров'я від 27 червня 2013 року № 555 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації. Хронічне обструктивне захворювання легень». http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2013_555_HOZL/2013_555hozl_ykpm.pdf.
16. Jang H.C. How to diagnose sarcopenia in Korean older adults. Ann. Geriatr. Med. Res. 2018. 22. 73-79. doi: 10.4235/agmr.2018.22.2.73.
17. Jones S.E., Maddocks M., Kon S.S. et al. Sarcopenia in COPD: prevalence, clinical correlates and response to pulmonary rehabilitation. Thorax. 2015. 70. 213-218. doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-206440.
18. Byun M.K., Cho E.N., Chang J., Ahn C.M., Kim H.J. Sarcopenia correlates with systemic inflammation in COPD. Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2017 Feb 20. 12. 669-675. doi: 10.2147/COPD.S130790. PMID: 28255238; PMCID: PMC5325093.
19. Benz E., Trajanoska K., Lahousse L. et al. Sarcopenia in COPD: a systematic review and meta-analysis. European respiratory review: an official journal of the European Respiratory Society. 2019. 28. 190049. doi: 10.1183/16000617.0049-2019.

20. Sepúlveda-Loyola W., Osadnik C., Phu S., Morita A.A., Duque G., Probst V.S. Diagnosis, prevalence, and clinical impact of sarcopenia in COPD: a systematic review and meta-analysis. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2020 Oct. 11(5). 1164-1176. doi: 10.1002/jcsm.12600. PMID: 32862514; PMCID: PMC7567149.
21. Vestbo J., Prescott E., Almdal T. et al. Body mass, fat-free body mass, and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a random population sample: findings from the Copenhagen City Heart Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2006. 1. 173(1). 79-83. doi: 10.1164/rccm.200506-969OC. PMID: 16368793.
22. Tashiro H., Takahashi K., Tanaka M. et al. Skeletal muscle is associated with exercise tolerance evaluated by cardiopulmonary exercise testing in Japanese patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Sci. Rep*. 2021 Aug 5. 11(1). 15862. doi: 10.1038/s41598-021-95413-9. PMID: 34354171; PMCID: PMC8342424.
23. Bui K.L., Nyberg A., Rabinovich R., Saey D., Maltais F. The Relevance of Limb Muscle Dysfunction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Review For Clinicians. *Clin. Chest Med*. 2019 Jun. 40(2). 367-383. doi: 10.1016/j.ccm.2019.02.013. PMID: 31078215.
24. Tényi Á., Cano I., Marabita F. et al. Network modules uncover mechanisms of skeletal muscle dysfunction in COPD patients. *J. Transl. Med*. 2018. 16. 34. doi: 10.1186/s12967-018-1405-y.
25. Iepsen U.W., Pedersen B.K. Development of Limb Muscle Dysfunction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Smoking, Inflammation, or Simply Disuse? *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol*. 2020 Feb. 62(2). 134-135. doi: 10.1165/rcmb.2019-0319ED. PMID: 31532223; PMCID: PMC6993543.
26. Martínez-Luna N., Orea-Tejeda A., González-Islas D. et al. Association between body composition, sarcopenia and pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm. Med*. 2022 Mar 26. 22(1). 106. doi: 10.1186/s12890-022-01907-1. PMID: 35346135; PMCID: PMC8962175.
27. Cruthirds C.L., van der Meij B.S., Wierchowska-McNew A., Deutz N.E.P., Engelen M.P.K.J. Presence or absence of skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease is associated with distinct phenotypes. *Arch. Bronconeumol. (Engl Ed)*. 2021 Apr. 57(4). 264-272. doi: 10.1016/j.arbres.2019.12.034. PMID: 32115277.
28. Goërtz Y.M.J., Spruit M.A., Van't Hul A.J. et al. Fatigue is highly prevalent in patients with COPD and correlates poorly with the degree of airflow limitation. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*. 2019. 13. 1-13. doi: 10.1177/1753466619878128.
29. Sharanya A., Ciano M., Withana S., Kemp P.R., Polkey M.I., Sathyapala S.A. Sex differences in COPD-related quadriceps muscle dysfunction and fibre abnormalities. *Chron. Respir. Dis*. 2019 Jan-Dec. 16. 1479973119843650. doi: 10.1177/1479973119843650. PMID: 31131626; PMCID: PMC6537500.
30. Batsis J.A., Mackenzie T.A., Lopez-Jimenez F., Bartels S.J. Sarcopenia, sarcopenic obesity, and functional impairments in older adults: National Health and Nutrition Examination Surveys 1999-2004. *Nutr. Res*. 2015 Dec. 35(12). 1031-9. doi: 10.1016/j.nutres.2015.09.003. PMID: 26472145; PMCID: PMC4825802.
31. Hwang B., Lim J.Y., Lee J., Choi N.K., Ahn Y.O., Park B.J. Prevalence rate and associated factors of sarcopenic obesity in Korean elderly population. *J. Korean Med. Sci*. 2012 Jul. 27(7). 748-755. doi: 10.3346/jkms.2012.27.7.748. PMID: 22787369; PMCID: PMC3390722.
32. Donini L.M., Busetto L., Bischoff S.C. et al. Definition and Diagnostic Criteria for Sarcopenic Obesity: ESPEN and EASO Consensus Statement. *Obes. Facts*. 2022. 15(3). 321-335. doi: 10.1159/000521241. PMID: 35196654; PMCID: PMC9210010.
33. Kim T.N., Park M.S. et al. Impact of visceral fat on skeletal muscle mass and vice versa in a prospective cohort study: the Korean Sarcopenic Obesity Study (KSOS). *PLoS One*. 2014 Dec 17. 9(12). e115407. doi: 10.1371/journal.pone.0115407. PMID: 25517117; PMCID: PMC4269440.
34. Pan J., Xu L., Lam T.H. et al. Association of adiposity with pulmonary function in older Chinese: Guangzhou Biobank Cohort Study. *Respir. Med*. 2017 Nov. 132. 102-108. doi: 10.1016/j.rmed.2017.10.003. PMID: 29229080.
35. Wu Z., Yang D., Ge Z., Yan M., Wu N., Liu Y. Body mass index of patients with chronic obstructive pulmonary disease is associated with pulmonary function and exacerbations: a retrospective real world research. *J. Thorac. Dis*. 2018. 10(8). 5086-5099. doi: 10.21037/jtd.2018.08.67. PMID: 30233884; PMCID: PMC6129899.

Отримано/Received 17.09.2022

Рецензовано/Revised 23.09.2022

Прийнято до друку/Accepted 27.09.2022 ■

Information about authors

Masik Nadiya, professor of the Department of Internal Medicine № 2, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsa, Ukraine, e-mail: masikoi@i.ua, contact phone (+38097) 6962631; <https://orcid.org/0000-0002-6552-2470>
 Stepaniuk Tatiana, assistant chair of Internal Medicine № 2, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsa, Ukraine, e-mail: steptatiana1004@gmail.com, contact phone (+38095) 2810394; <https://orcid.org/0000-0002-1372-8434>
 Masik Oleh, assistant professor of the Department of Psychiatry, Narcology and Psychotherapy, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsa, Ukraine, e-mail: doctor20000@i.ua, contact phone (+38097) 7637419; <https://orcid.org/0000-0002-3798-8898>

Conflicts of interests. The authors declares no conflict of the interests.

Funding information. The work was carried out in accordance with the scientific research plan of the Vinnytsia National Medical University and is part of the planned scientific topic, state registration No 0119U101281. The institution financing the research is the Ministry of Health of Ukraine.

Information about author's contribution. Masik N.P. — research concept and design, analysis of received data; writing and design of the text; Stepaniuk T.V. — collection and processing of materials; Masik O.I. — processing of materials and text editing.

N.P. Masik, T.V. Stepaniuk, O.I. Masik

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

Skeletal muscle dysfunction, sarcopenia and sarcopenic obesity in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Abstract. Background. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is often associated with musculoskeletal dysfunction, including skeletal muscle dysfunction, sarcopenia, osteoporosis, and obesity. The purpose was to assess skeletal muscle status and determine the prevalence of sarcopenia and sarcopenic obesity in patients with COPD. **Materials and methods.** 66 patients with COPD and 35 healthy subjects had been examined. Sarcopenia was established using EWGSOP2 criteria, and sarcopenic obesity was defined in the presence of sarcopenia with a body mass index $> 25 \text{ kg/m}^2$. **Results.** In 59.1 % of the patients with COPD, a decrease in skeletal muscle strength was found, in particular, by 28.2 % in women and by 39.1 % in men at GOLD 4 in comparison with GOLD 1 and by 40.7 % and 54.3 %, respectively, compared to the control. A decrease in leg circumference (by 16.3 % in women and by 20.8 % in men) was determined at GOLD 4 compared to GOLD 1. A decrease in walking speed by 20 % in women and by 27.3 % in men was determined at GOLD 4 in comparison with GOLD 1 and a reliable correlation inverse connection between age and walking speed ($r = -0.72$ — in

women and $r = -0.61$ — in men). A significant decrease in the lean mass of the limbs was established in COPD patients over 45 years old and with GOLD 2, lean and fat mass indices — with GOLD 3, appendicular lean mass — with GOLD 4 and over 60 years old. A direct correlation link was established between the severity of COPD and android type of obesity ($r = 0.41$; $p < 0.05$). **Conclusions.** Sarcopenia was diagnosed in 66.7 % of the patients with COPD and 5.7 % of the control group, and sarcopenic obesity was diagnosed in 27.3 % of the patients with COPD. An increase in the share of sarcopenia was observed with age (from 50 % among young people to 91.7 % among subjects over 60 years old) and sarcopenic obesity (from 25 % of subjects under 45 years old to 55.6 % over 60 years old) and with increasing severity of COPD (from 20 % with GOLD 1 to 100 % with GOLD 4 and from 42.9 % with GOLD 1 to 50 % with GOLD 4, respectively).

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease (COPD); muscle tissue; lean mass; skeletal muscle dysfunction; sarcopenia; sarcopenic obesity; age

Григор'єва Н.В., Дубецька Г.С., Кошель Н.М., Писарук А.В., Антонюк-Щеглова І.А.
ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ, Україна

Математична модель біологічного віку кісткової системи на основі показників її мінеральної щільності та якості й української моделі FRAX

Резюме. Актуальність. Загальновідомо, що зі старінням людини відбувається втрата кісткової маси та міцності кісткової тканини, що призводить до розвитку остеопорозу та його ускладнень. **Метою** дослідження було створити сучасну математичну модель визначення біологічного віку кісткової системи з урахуванням показників мінеральної щільності та якості кісткової тканини й опитувальника FRAX®. **Матеріали та методи.** У дослідження були включені 77 жінок та 44 чоловіки віком від 30 до 90 років без будь-якої значущої соматичної патології. Пацієнти були розподілені на 4 вікові групи: 30–44 роки — молодий, 45–59 років — зрілий, 60–74 роки — літній і 75–90 років — старечий вік. Визначали показники мінеральної щільності та якості кісткової тканини за допомогою двофотонної рентгенівської абсорбціометрії (ДРА). Оцінку ризику переломів кісток проводили за допомогою української версії опитувальника FRAX®. Статистичну обробку проводили за допомогою програми Statistica 7.0 (StatSoft Inc., США). **Результати.** Доведена залежність показників мінеральної щільності та якості кісткової тканини, ризику основних остеопоротичних переломів від віку та необхідність раннього їх визначення у молодих осіб для прогнозування ризику остеопорозу та його ускладнень. Коефіцієнт детермінації моделі R^2 становив 0,62, що вказує на те, що 62 % дисперсії показника «вік» можна пояснити за допомогою предикторів, які увійшли в модель (показники ДРА та FRAX); скоригований показник R^2 становив 0,59 ($p < 0,001$), що свідчить про високу значимість моделі. **Висновки.** Розроблена модель оцінки біологічного віку кісткової системи має високу точність і може бути застосована для оцінки ризику розвитку остеопорозу та його ускладнень у молодих осіб з метою прогнозування захворювання. **Ключові слова:** біологічний вік; математична модель; мінеральна щільність кісткової тканини; якість кісткової тканини; ризик остеопоротичних переломів; FRAX.

Вступ

За умов старіння у людини збільшується ризик розвитку різних захворювань, оскільки виникають віксоасійовані зміни різних органів і систем. Старіння кісткової системи характеризується розвитком дегенеративно-дистрофічних та метаболічних змін, які призводять до розвитку остеопорозу та його ускладнень — малотравматичних переломів, які не тільки зменшують працездатність хворих та обмежують їхні щоденні можливості, але й призводять до збільшення показників летальності внаслідок малотравматичних переломів [1–3].

На сьогодні показники мінеральної щільності та якості кісткової тканини, виміряні за допомогою двофотонної рентгенівської абсорбціометрії (ДРА), дозволяють вірогідно оцінювати міцність кісткової тканини та ризик остеопоротичних переломів. Показник

мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) визначає близько 70–75 % її міцності й згідно з рекомендаціями провідних світових товариств (ISCD, IOF) використовується для встановлення діагнозу остеопорозу [1, 2].

Показник якості трабекулярної кісткової тканини (trabecular bone score — TBS), виміряний за допомогою ДРА, на сьогодні не використовується самостійно для встановлення діагнозу остеопорозу, проте сильно корелює з 3D-параметрами трабекулярної кістки й пов'язаний з ризиком остеопоротичних переломів у постменопаузальних жінок та чоловіків старшого віку [4, 5].

Ще один сучасний метод, який дозволяє оцінювати ризик остеопоротичних переломів без використання інструментальних методів оцінки кісткової тканини, — опитувальник FRAX (Fracture Risk Assessment Tool).

© «Біль. Суглоби. Хребет» / «Pain. Joints. Spine» («Bol', sustavy, pozvonochnik»), 2022

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2022

Для кореспонденції: Дубецька Галина Сергіївна, кандидат медичних наук, ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», вул. Вишгородська, 67, Київ, 04114, Україна, e-mail: dgs_27-05@ukr.net; тел.: (+38067) 7098093.

For correspondence: Halyna Dubetska, Senior Research Fellow at the Department of Clinical Physiology and Pathology of musculoskeletal system, State Institution "Institute of Gerontology NAMS Ukraine", Vyshgorodska st., 67, Kyiv, 04114, Ukraine; e-mail: dgs_27-05@ukr.net; phone: (+38067) 7098093.

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

Метод оцінки 10-річної ймовірності основних остеопоротичних переломів (ОПП) та окремо переломів стегнової кістки (ПСК) в осіб віком 40 років і старше використовується у світі з 2008 року. Українська версія FRAX з'явилась у 2016 році, а в 2019-му з'явилися критерії для ініціації антиостеопоротичної терапії чи додаткового обстеження кісткової тканини за допомогою ДРА для українського населення [6, 7].

Для запобігання прогресуванню остеопорозу й розвитку малотравматичних переломів важливо своєчасне комплексне використання усіх показників, які оцінюють міцність кісткової тканини й ризик переломів (МЩКТ, TBS та FRAX), у зв'язку з чим виникає необхідність створення математичної моделі біологічного віку (БВ) кісткової системи та розробки методу оцінки швидкості її старіння. Результати багатьох досліджень вказують на відсутність повної відповідності між хронологічним та біологічним віком, а можливість прогнозування остеопорозу та його ускладнень на основі застосування формул для визначення БВ може підвищити ефективність профілактичних заходів в осіб з групи ризику.

Метою дослідження було розробити сучасну математичну модель визначення біологічного віку кісткової системи з урахуванням мінеральної щільності та якості кісткової тканини та показників української моделі FRAX.

Матеріали та методи

Об'єкт дослідження

В одномоментному одноцентровому дослідженні на базі ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова» НАМН України обстежені 77 жінок та 44 чоловіки (121 особа) віком від 30 до 90 років без будь-яких відомих захворювань кістково-м'язової системи в анамнезі, які амбулаторно звернулись до лікарів-терапевтів для проходження щорічного профілактичного огляду за період з 01.2020 по 12.2021 р.

Дослідження проводили відповідно до умов Гельсінської декларації за схвалення Комісії з питань етики ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова» НАМН України (протокол № 5 від 23.04.2019 р). Усі обстежені підписали добровільну інформовану згоду на участь у даному дослідженні.

Пацієнти були розподілені на 4 вікові групи: 30–44 роки — молодий, 45–59 років — зрілий, 60–74 роки — літній і 75–90 років — старечий вік.

Методи дослідження

Оцінку мінеральної щільності та якості кісткової тканини проводили методом ДРА за допомогою приладу «Prodigy, GENC Lunag» (Мадісон, США, 2005). Контроль якості процедури проводили відповідно до рекомендацій виробника із щоденним калібруванням приладу та використанням фантому.

Мінеральну щільність кісткової тканини (г/см²) визначали на рівні поперекового відділу хребта (ПВХ), шийки стегнової кістки (ШСК), проксимального відділу стегнової кістки (ПВСК), дистального відділу кісток передпліччя (ДВКП). Автоматично визначали

показники T (віدображає, на яку частку середнього квадратичного відхилення відрізняється індекс міцності кісткової тканини обстеженого порівняно з дорослими особами віком 20 років) та Z (відображає, на яку частку середнього квадратичного відхилення відрізняється індекс міцності обстеженого порівняно з віковою нормою практично здорових осіб).

Для оцінки мікроархітектури трабекулярної кісткової тканини визначали показник TBS за допомогою інсталюваної на ДРА програми «TBS iNsight® software» (Med-Imaps, Pessac, Франція). При оцінці показника пряме фізичне вимірювання кісткової мікроархітектури не проводять, а обчислення здійснюється за проєкцією 3D-структури на 2D-площині. Метод оцінки якості трабекулярної кісткової тканини надає можливість аналізувати трабекулярну структуру відповідно до різних статистичних властивостей пікселів щодо щільності, унаслідок чого вираховується показник, який сильно корелює з 3D-параметрами проєктованої трабекулярної кістки [4, 5].

Оцінку ризику остеопоротичних переломів проводили за допомогою української версії опитувальника FRAX (Fracture Risk Assessment Tool), яка вимірює 10-річну ймовірність (ризик) основних остеопоротичних переломів, до яких відносять переломи стегнової та плечової кісток, кісток передпліччя й клінічно значущі переломи тіл хребців, а також окремо ризик переломів стегнової кістки в осіб віком 40 років і старше. Розрахунок проводили на офіційному інтернет-ресурсі FRAX (<https://www.sheffield.ac.uk/FRAX>) без показників МЩКТ [6, 7].

Основні антропометричні показники (зріст, маса тіла) вимірювали за допомогою рутинних методів перед проведенням ДРА.

Статистичну обробку даних виконували у програмі Statistica 7.0 (StatSoft Inc., США). Усі дані перевіряли на відповідність нормальному розподілу (за критерієм Шапіро — Уїлка). Для статистичного опрацювання отриманих результатів застосовували однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA) та метод множинної регресії. Статистичну значущість показників визначали за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA) із подальшими апостеріорними зіставленнями (Tukey HSD post hoc tests) груп. Варіаційна статистика для даних подана у вигляді середнього значення $\pm$ стандартна похибка ($M \pm m$). Відмінності вважали значущими за умови $p < 0,05$. Модель визначення біологічного віку розроблено із застосуванням методу множинної регресії. Для якісної оцінки моделі розраховували коефіцієнт множинної кореляції R і детермінації R².

Результати

За віковими групами розраховано середні величини антропометричних показників, параметрів ДРА (МЩКТ і TBS), 10-річного ризику основних остеопоротичних переломів та переломів стегнової кістки (FRAX) й виявлено вірогідний вплив фактора «вік» на всі показники, крім показників маси тіла та МЩКТ поперекового відділу хребта ($p > 0,05$) (табл. 1).

Для комплексної оцінки БВ кісткової системи при моделюванні було використано основні антропометричні показники, параметри мінеральної щільності та якості кісткової тканини, а також 10-річної ймовірності основних остеопоротичних переломів. Методом множинного регресійного аналізу побудовано модель визначення біологічного віку кісткової системи (табл. 2).

У результаті застосування методу множинної регресії отримали формулу БВ кісткової системи:

$$Y = 0,03 \times \text{маса тіла} - 0,12 \times \text{зріст} + 15,42 \times \text{МЩКТ-ПВХ} - 39,98 \times \text{МЩКТ-ШСК-пр.} + 24,17 \times \text{МЩКТ-ПВСК-пр.} - 28,05 \times \text{МЩКТ-ШСК-л.} + 11,41 \times \text{МЩКТ-ПВСК-л.} + 0,39 \times \text{МЩКТ-ДВКП} - 2,73 \times \text{FRAX-ОПП} + 8,77 \times \text{FRAX-ПСК} - 29,98 \times \text{TBS} + 120,5,$$

де Y — біологічний вік кісткової системи, років;

МЩКТ-ПВХ — мінеральна щільність кісткової тканини поперекового відділу хребта, г/см²;

МЩКТ-ДВКП — мінеральна щільність кісткової тканини дистального відділу кісток передпліччя, г/см²;

МЩКТ-ШСК-пр. та МЩКТ-ШСК-л. — мінеральна щільність шийки стегнової кістки (справа й зліва відповідно), г/см²;

МЩКТ-ПВСК-пр. та МЩКТ-ПВСК-л. — мінеральна щільність проксимального відділу стегнової кістки (справа й зліва відповідно), г/см²;

FRAX-ОПП — 10-річний ризик основних остеопоротичних переломів без урахування мінеральної щільності кісткової тканини, %;

FRAX-ПСК — 10-річний ризик переломів шийки стегнової кістки без урахування мінеральної щільності кісткової тканини, %;

TBS — показник якості трабекулярної кісткової тканини, од.

Коефіцієнт кореляції показників з моделлю (R) становив 0,79; коефіцієнт детермінації моделі (R²) — 0,62; скоригований показник R² (із урахуванням кількості предикторів у моделі) — 0,58; критерій Фішера F (11,108) — 15,9; значущість моделі була оцінена як висока (p < 0,001) зі стандартною похибкою (SE) 8,24. Коефіцієнт множинної кореляції (R) предикторів із залежним показником «вік» 0,79 означає високий кореляційний зв'язок між ними, при цьому коефіцієнт детермінації моделі (R² = 0,62) вказує, що 62 % дисперсії показника «вік» можна пояснити за допомогою предикторів, які увійшли в модель, що дозволяє з точністю 62 % визначити БВ кісткової системи. Скоригований R² є більш точною мірою для оцінки адекватності моделі; він має досить високе значення (R² = 0,58). Критерій Фішера F (11,108) становив 15,9 (p < 0,001), що свідчить про високу значимість моделі.

Для зменшення кількості предикторів при розрахунку БВ було проведено покрокове виключення малоінформативних змінних. Після виключення малоінформативних змінних із 11 предикторів залишилось 8, точність моделі знизилась на 0,5 % (табл. 3).

У результаті проведеного регресійного аналізу отримали формулу:

$$Y = 16,37 \times \text{МЩКТ-ПВХ} - 40,88 \times \text{МЩКТ-ШСК-пр.} + 26,83 \times \text{МЩКТ-ПВСК-пр.} - 29,71 \times \text{МЩКТ-ШСК-л.} + 10,40 \times \text{МЩКТ-ПВСК-л.} - 2,61 \times \text{FRAX-ОПП} + 8,65 \times \text{FRAX-ПСК} - 32,04 \times \text{TBS} + 105,35,$$

де Y — біологічний вік кісткової системи, років;

Таблиця 1. Вплив фактора «вік» на дисперсію показника

Показник	Вік				F	p
	Молодий (30–44 роки)	Зрілий (45–59 років)	Літній (60–74 роки)	Старечий (75–90 років)		
Зріст, см	173,2 ± 1,9	168,2 ± 1,3	165,5 ± 1,4	162,8 ± 3,9	4,31	0,006
Маса тіла, кг	83,5 ± 4,6	77,4 ± 2,5	78,7 ± 2,2	71,3 ± 2,9	1,28	0,28
МЩКТ-ПВХ, г/см ²	1,13 ± 0,02	1,02 ± 0,03	1,03 ± 0,03	1,03 ± 0,09	2,67	0,051
МЩКТ-ШСК-пр., г/см ²	0,93 ± 0,03	0,82 ± 0,02	0,77 ± 0,02	0,68 ± 0,03	9,92	0,0007
МЩКТ-ПВСК-пр., г/см ²	1,05 ± 0,03	0,97 ± 0,02	0,98 ± 0,02	0,82 ± 0,04	5,63	0,001
МЩКТ-ШСК-л., г/см ²	0,95 ± 0,03	0,81 ± 0,02	0,77 ± 0,02	0,66 ± 0,03	14,36	0,0001
МЩКТ-ПВСК-л., г/см ²	1,08 ± 0,02	0,96 ± 0,02	0,98 ± 0,02	0,83 ± 0,04	7,14	0,0002
МЩКТ-ДВКП, г/см ²	0,75 ± 0,01	0,70 ± 0,01	0,67 ± 0,02	0,59 ± 0,05	6,91	0,0003
TBS, од.	1,44 ± 0,02	1,35 ± 0,01	1,31 ± 0,01	1,31 ± 0,04	8,60	0,0001
FRAX-ОПП, %	2,36 ± 0,25	4,02 ± 0,46	4,60 ± 0,36	8,10 ± 1,38	7,52	0,0001
FRAX-ПСК, %	0,14 ± 0,03	0,61 ± 0,12	1,21 ± 0,15	3,94 ± 0,71	31,87	0,0001

Примітки: результати подано у вигляді $M \pm m$; аналіз виконано за допомогою однофакторного аналізу ANOVA (F — критерій Фішера; p — вірогідність впливу фактора «вік»). Тут і в табл. 2 і 3: МЩКТ-ПВХ — мінеральна щільність кісткової тканини поперекового відділу хребта; МЩКТ-ШСК-пр. та МЩКТ-ШСК-л. — мінеральна щільність кісткової тканини шийки стегнової кістки (справа та зліва відповідно); МЩКТ-ПВСК-пр. та МЩКТ-ПВСК-л. — мінеральна щільність проксимального відділу стегнової кістки (справа та зліва відповідно); МЩКТ-ДВКП — мінеральна щільність кісткової тканини дистального відділу кісток передпліччя; TBS — показник якості кісткової тканини; FRAX-ОПП — 10-річна ймовірність основних остеопоротичних переломів без урахування мінеральної щільності кісткової тканини; FRAX-ПСК — 10-річна ймовірність переломів шийки стегнової кістки без урахування мінеральної щільності кісткової тканини.

МЩКТ-ПВХ — мінеральна щільність кісткової тканини поперекового відділу хребта, г/см²;

МЩКТ-ДВПК — мінеральна щільність кісткової тканини дистального відділу кісток передпліччя, г/см²;

МЩКТ-ШСК-пр. та МЩКТ-ШСК-л. — мінеральна щільність шийки стегнової кістки (справа й зліва відповідно), г/см²;

МЩКТ-ПВСК-пр. та МЩКТ-ПВСК-л. — мінеральна щільність проксимального відділу стегнової кістки (справа й зліва відповідно), г/см²;

FRAX-ОПП — 10-річна ймовірність основних остеопоротичних переломів без урахування мінеральної щільності кісткової тканини, %;

FRAX-ПСК — 10-річна ймовірність переломів шийки стегнової кістки без урахування мінеральної щільності кісткової тканини, %;

TBS — показник якості трабекулярної кісткової тканини, од.

Коефіцієнт кореляції показників з моделлю (R) становив 0,78; коефіцієнт детермінації моделі (R²) —

0,615; скоригований показник R² (із урахуванням кількості предикторів у моделі) — 0,588; критерій Фішера F (8,111) — 22,2; значущість моделі була оцінена як висока (p < 0,001) зі стандартною похибкою (SE) 8,16. Подальше виключення з моделі показників МЩКТ-ПВСК призводило до зниження чутливості моделі щонайменше на 3,5 %.

На рис. 1 подано кореляційну залежність між розрахованим (біологічним) та хронологічним віком обстежених осіб. Встановлено, що дисперсія точок навколо лінії регресії невелика, коефіцієнт множинної кореляції предикторів із залежним показником Y (вік) високий (r = 0,78, p < 0,001), що свідчить про високу точність створеної моделі.

Коефіцієнт детермінації моделі R² 0,615 свідчить про те, що 61,5 % дисперсії показника Y (вік) можна пояснити за допомогою предикторів, що увійшли в модель. Скоригований R² становив для розробленої моделі 0,59, а показник F (8,11) — 22,2 (p < 0,001), що свідчить про високу її значимість. Стандартна похибка оцінки (SE of estimate) дорівнювала 8,16 року.

Таблиця 2. Результати розрахунку рівняння множинної регресії в програмі Statistica 7.0 для залежної змінної «хронологічний вік» (модель 1)

Показники	b*	SE of b*	b	SE of b	t (108)	p
Вільний член	—	—	120,50	20,87	5,78	0,0001
Зріст, см	−0,09	0,11	−0,12	0,14	−0,85	0,395
Маса тіла, кг	0,05	0,12	0,03	0,09	0,38	0,706
МЩКТ-ПВХ, г/см ²	0,22	0,10	15,42	7,11	2,17	0,03
МЩКТ-ШСК-пр., г/см ²	−0,47	0,21	−39,98	17,69	−2,26	0,03
МЩКТ-ПВСК-пр., г/см ²	0,29	0,28	24,17	23,42	1,03	0,304
МЩКТ-ШСК-л., г/см ²	−0,33	0,20	−28,05	16,53	−1,70	0,092
МЩКТ-ПВСК-л., г/см ²	0,14	0,28	11,41	22,98	0,50	0,620
МЩКТ-ДВКП, г/см ²	0,00	0,11	0,39	13,40	0,03	0,977
FRAX-ОПП, %	−0,62	0,15	−2,73	0,64	−4,23	0,0001
FRAX-ПСК, %	0,89	0,14	8,77	1,36	6,43	0,0001
TBS, од.	−0,26	0,10	−29,98	11,08	−2,71	0,008

Примітки: тут і в табл. 3: b* — стандартизований коефіцієнт регресії; SE of b* — стандартизована похибка коефіцієнта, SE of b — стандартна похибка оцінки; b — коефіцієнт регресії; t — критерій Стьюдента; p — оцінка значущості моделі.

Таблиця 3. Результати розрахунку рівняння множинної регресії з покроковим виключенням малоінформативних предикторів у програмі Statistica 7.0 для залежної змінної «хронологічний вік» (модель 2)

Показники	b*	SE of b*	B	SE of b	t (111)	p
Вільний член	—	—	105,35	11,32	9,31	0,000001
МЩКТ-ПВХ, г/см ²	0,23	0,10	16,37	6,79	2,41	0,02
МЩКТ-ШСК-пр., г/см ²	−0,48	0,21	−40,88	17,38	−2,35	0,02
МЩКТ-ПВСК-пр., г/см ²	0,33	0,28	26,83	22,79	1,18	0,24
МЩКТ-ШСК-л., г/см ²	−0,35	0,19	−29,71	16,30	−1,82	0,07
МЩКТ-ПВСК-л., г/см ²	0,13	0,27	10,40	22,67	0,46	0,64
FRAX-ОПП, %	−0,59	0,14	−2,61	0,62	−4,24	0,00005
FRAX-ПСК, %	0,87	0,13	8,65	1,33	6,52	0,000001
TBS, од.	−0,28	0,07	−32,04	8,33	−3,85	0,0002

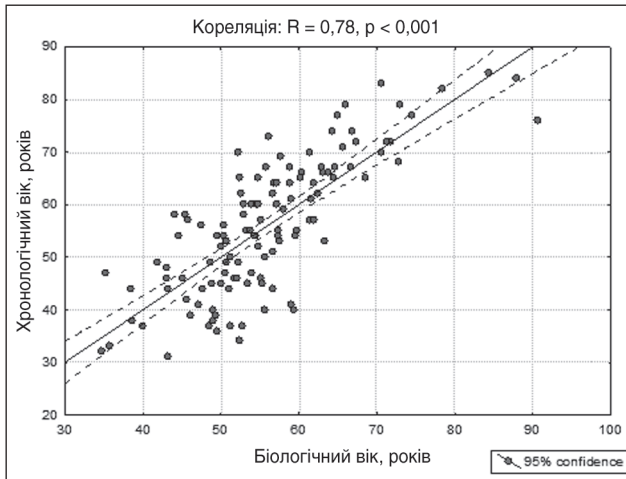


Рисунок 1. Кореляція між розрахованим (біологічним) та хронологічним віком обстежених

Таким чином, розроблена нами модель дозволяє з достатньою точністю оцінити ступінь вікових змін кісткової системи шляхом визначення БВ обстеженого, використовуючи вісім найбільш інформативних показників, які були відібрані методом виключення в процедурі множинної регресії.

Обговорення

В іноземній літературі можна зустріти термін «silent disease», що означає «тиха хвороба», так науковці говорять про остеопороз [1, 8, 9]. Літній та старечий вік — це критичні періоди для розвитку остеопорозу та його ускладнень — низькоенергетичних остеопоротичних переломів, серед яких найтяжчим є перелом проксимального відділу стегнової кістки, виникнення якого призводить до пролонгованої інвалідизації та смерті пацієнтів [2, 8–10]. Крім цього, наявність інших остеопоротичних переломів, а саме вертебральних, часто призводить до болю в спині та зниження працездатності хворих. Сумарний ризик остеопоротичних переломів у віці 50 років становить 39,7 % для жінок та 13,1 % для чоловіків; ризик перелому стегнової кістки становить 17,5 та 6 %, хребців — 15,6 та 5,0 %, дистального відділу передпліччя — 16,0 та 2,5 % відповідно [8, 10, 11]. Тому раннє прогнозування ризику переломів може допомогти пацієнту зберегти здоров'я та перешкодити втраті працездатності.

Про актуальність вивчення процесів старіння та розвитку остеопорозу свідчить велика кількість наукових публікацій [3, 9, 12–16]. У дослідженнях, проведених ще в 1935 році Д.Г. Рохліним та співавторами, зроблено спробу вирахування «кісткового віку» людини на основі проведення рентгенологічних досліджень кісткової тканини. Вивчення БВ кісткової системи вчені проводять вже багато років, проте сучасні методи математичного моделювання створюють нові можливості для отримання нових моделей БВ та більш точних результатів їх прогнозування.

У 1993 році на базі Інституту геронтології України були вперше описані формули БВ кісткової тканини

для чоловіків і жінок з урахуванням показників ультразвукової денситометрії [8, 15]. Результати цих досліджень демонструють, що ступінь постаріння кісткової системи у жінок з переломами шийки стегнової кістки значно перевищував популяційний стандарт на 8,5 року у віковій групі 60–69 років та на 10,3 року у віковій групі 70–79 років. Прискорене старіння кісткової системи призводило до вірогідного збільшення частки хворих з тяжкою формою остеопорозу серед хворих з переломами шийки стегнової кістки (60–69 років — 90 %; 70–79 років — 100 %) [16].

У 2015 році в ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» досліджено особливості БВ кісткової системи в жінок старших вікових груп з вертебральним больовим синдромом залежно від стану МЩКТ [12]. Обстежених 257 постменопаузальних жінок віком 50–89 років поділили на групи: основна група ($n = 154$) з остеопорозом та остеопенією, група порівняння ($n = 103$) з нормальною МЩКТ. Визначення БВ проводили з використанням «амбулаторної» батареї тестів за методикою В.П. Войтенка [17]. Авторами встановлено вірогідні зв'язки між показником БВ та індексом маси тіла, показниками мінеральної щільності та якості кісткової тканини. Результати досліджень продемонстрували, що в жінок старших вікових груп показники БВ вірогідно погіршуються серед осіб як з нормальною, так і з низькою МЩКТ. У жінок із остеопорозом та без вертебральних переломів показник БВ у віці 60–69 років був значно більшим порівняно з особами без остеопорозу. Цей показник також вірогідно збільшувався в осіб віком 70–79 років. Результати авторів [12] продемонстрували, що серед жінок старших вікових груп з нормальною МЩКТ при погіршенні БВ істотну роль відіграють вікові зміни, а у пацієток з остеопорозом процеси, пов'язані з віком, нівелюються наявністю самого захворювання. Отримані нами результати також підтверджують вірогідний вплив віку на показники ДРА, що проявляється у зменшенні як МЩКТ, так і показників якості кісткової тканини.

Широке впровадження в практику оцінки ризику остеопоротичних переломів опитувальника FRAX, поява його української версії та межових значень щодо ініціації антиостеопоротичного лікування чи додаткового рентгеноденситометричного дослідження дозволили підвищити ефективність прогнозування остеопоротичних переломів. Можливість використання трьох основних показників міцності кісткової тканини й ризику малотравматичних переломів (МЩКТ, TBS та FRAX) стало підґрунтям для розробки нових моделей БВ, що й було метою даного дослідження.

Отримані результати демонструють залежність показників МЩКТ, TBS та FRAX від віку та визначають необхідність раннього їх визначення у молодих осіб для прогнозування розвитку остеопорозу та його ускладнень. Важливою знахідкою є те, що до моделі з високою точністю ввійшли не тільки показники інструментальної оцінки стану кісткової тканини (МЩКТ і TBS), а й показники FRAX, які є відображенням клінічних фак-

торів ризику остеопорозу. Покрокове моделювання БВ кісткової тканини методом множинного регресійного аналізу з включенням спочатку 11, а потім 8 показників дозволило нам запропонувати модель визначення БВ, яка має високу точність для прогнозування ($R = 0,78$; $R^2 = 0,615$; $p < 0,001$).

Таким чином, практичні лікарі можуть рекомендувати молодим особам з факторами ризику остеопорозу обстеження кісткової системи за допомогою ДРА з визначенням показників МЩКТ та TBS, а також оцінку 10-річної ймовірності остеопоротичних переломів за допомогою опитувальника FRAX, які, за результатами проведених нами досліджень, є високоінформативними в прогнозуванні ризику остеопорозу та його ускладнень. Це допоможе своєчасно виявити захворювання та запобігти розвитку остеопорозу у старшому віці.

Обмеження дослідження. Отримана нами математична модель біологічного віку кісткової системи має високу точність, проте для отримання більш вірогідних результатів необхідне обстеження на більшій вибірці пацієнтів, особливо молодого віку. Крім цього, при проведенні таких досліджень важливо також враховувати інші фактори ризику остеопорозу та його ускладнень, не включені в опитувальник FRAX. Важливим є проведення проспективних досліджень протягом десятиліть на великих когортах осіб з метою оцінки інформативності даної моделі.

Висновки

У дослідженні продемонстровано залежність показників мінеральної щільності та якості кісткової тканини й ризику остеопоротичних переломів від віку та необхідність раннього їх визначення у молодих осіб для запобігання розвитку остеопорозу та його ускладнень.

61,5 % дисперсії показника «вік» можна пояснити за допомогою предикторів, що увійшли в модель (МЩКТ хребта та стегнової кістки, TBS та FRAX) за умови високої значимості моделі ($p < 0,001$).

Таким чином, розроблений нами спосіб оцінки БВ кісткової системи має високу точність і може бути застосований для оцінки ризику розвитку остеопорозу та його ускладнень. Впровадження запропонованого методу дозволить не лише виявляти осіб з ризиком розвитку остеопорозу, але й підвищити ефективність прогнозування ризику переломів.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Інформація щодо фінансування. Робота виконувалась згідно з планом наукових досліджень Державної установи «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» та є частиною планової наукової теми «Розробити технологію діагностики темпу і профілю старіння людини з використанням нейромережових алгоритмів» (номер державної реєстрації 0119U103980). Установою, що фінансує дослідження, є НАМН України.

Інформація про внесок кожного автора в підготовку статті. Григор'єва Н.В. — концепція та дизайн

дослідження, аналіз отриманих даних, корекція тексту; Дубецька Г.С. — збір та обробка матеріалу, аналіз даних літературних джерел, написання тексту; Кошель Н.М. — статистична обробка, написання тексту; Писарук А.В. — концепція та дизайн дослідження; аналіз отриманих даних, корекція тексту; Антонюк-Щеглова І.А. — відбір пацієнтів.

Список літератури

1. Curtis E.M., Dennison E.M., Cooper C., Harvey N.C. Osteoporosis in 2022: Care gaps to screening and personalised medicine. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2022 Jun 9. 101754. doi: 10.1016/j.berh.2022.101754. PMID: 35691824.
2. Jakob F. Osteoporosis-Update 2021. *Dtsch Med. Wochenschr.* 2021 Apr. 146(7). 437-440. German. doi: 10.1055/a-1213-2245. PMID: 33780987.
3. Collino S., Martin F.P., Karagounis L.G. et al. Musculoskeletal system in the old age and the demand for healthy ageing biomarker. *Mech. Ageing Dev.* 2013. 134(11-12). 541-547. doi: 10.1016/j.mad.2013.11.003. PMID: 24269882.
4. Warzecha M., Czerwiński E., Amarowicz J., Berweczka M. Trabecular Bone Score (TBS) in Clinical Practice — Review. *Ortop. Traumatol. Rehabil.* 2018 Oct 31. 20(5). 347-359. doi: 10.5604/01.3001.0012.7281. PMID: 30648658.
5. Поворознюк В.В., Ханс Д., Дзерович Н.І. Показник якості трабекулярної кісткової тканини в клінічній практиці. *Біль. Суглоби. Хребет.* 2014. 4(16). 14-22. Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/prost_2014_17_2_3.
6. Kanis J.A., Harvey N.C., Johansson H. et al. A decade of FRAX: how has it changed the management of osteoporosis? *Aging Clin. Exp. Res.* 2020 Feb. 32(2). 187-196. doi: 10.1007/s40520-019-01432-y. PMID: 32043227.
7. Поворознюк В.В., Григор'єва Н.В., Kanis J.A., McCloskey E.V., Johansson H. Українська версія FRAX: критерії діагностики й лікування остеопорозу. *Біль. Суглоби. Хребет.* 2019. 3(23). 11-20. doi: <http://dx.doi.org/10.22141/2224-1507.3.23.2016.85000>.
8. Поворознюк В.В. Захворювання кістково-м'язової системи в людей різного віку (вибрані лекції, огляди, статті). У 3 томах. Т. 1. Київ, 2004. 480 с.
9. Goltzman D. The Aging Skeleton. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2019. 1164. 153-160. doi: 10.1007/978-3-030-22254-3_12. PMID: 31576547.
10. Clynes M.A., Harvey N.C., Curtis E.M., Fuggle N.R., Dennison E.M., Cooper C. The epidemiology of osteoporosis. *Br. Med. Bull.* 2020 May 15. 133(1). 105-117. doi: 10.1093/bmb/ldaa005. PMID: 32282039; PMCID: PMC7115830.
11. Cauley J.A. Osteoporosis: fracture epidemiology update 2016. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2017 Mar. 29(2). 150-156. doi: 10.1097/BOR.0000000000000365. PMID: 28072591.
12. Поворознюк В.В., Орлик Т.В. Біологічний вік жінок у постменопаузальному періоді з низькою мінеральною щільністю кісткової тканини і вертебральним больовим синдромом. *Вісник наукових досліджень.*

2015. (1). 38–41. Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/vndt_2015_1_12.

13. Jylhävä J., Nancy Pedersen L., Hägg S.: Biological Age Predictors. *EBioMedicine*. 2017. (21). 29–36. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.03.046. PMID: 28396265; PMCID: PMC5514388.

14. Lara J., Cooper R., Nissan J. et al. A proposed panel of biomarkers of healthy ageing. *BMC Med*. 2015. (13). 222. doi: 10.1186/s12916-015-0470-9.

15. Поворознюк В.В. Захворювання кістково-м'язової системи в людей різного віку (вибрані

лекції, огляди, статті). У 3 томах. Т. 1. Київ, 2009. 664 с.

16. Войтенко В.П. Здоров'я здорових. Київ: Health, 1991. 248 с.

17. Войтенко В.П., Токар А.В., Полюхов А.М. Методика определения биологического возраста человека. *Геронтология и гериатрия*. 1984. 133–137.

Отримано/Received 11.09.2022

Рецензовано/Revised 21.09.2022

Прийнято до друку/Accepted 26.09.2022 ■

Information about authors

N.V. Grygorieva, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Clinical Physiology and Pathology of musculoskeletal system, State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: crystal_ng@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-4266-461X>.

H.S. Dubetska, PhD (Medicine), Senior 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", Kyiv, Ukraine; e-mail: dgs_27_05@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-7977-0312>.

N.M. Koshel, PhD (Biology), Researcher of the Laboratory for Mathematical Modeling of Aging Processes; State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: nkoshel11@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1429-2326>.

A.V. Pisaruk, DSc (Medicine), Head of the Laboratory for Mathematical Modeling of Aging Processes; State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: avpisaruk54@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5522-0172>.

I.A. Antoniuk-Shcheglova, Doctor of Medical Sciences, leading researcher of the division of Clinica Physiology and Pathology of Internal Organs of the State Enterprise. State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; anivanna@ukr.net, <https://orcid.org/0000-0003-2606-6975>.

Conflicts of interests. The authors declare no conflict of the interest.

Funding information. The work was carried out in accordance with the scientific research plan of the State Institution "D.F. Chebotaryov Institute of Gerontology of the National Academy of Sciences of Ukraine" and is part of the planned scientific topic "Develop technology for diagnosing the pace and profile of human aging using neural network algorithms" (state registration No 0119U103980). The institution that finances the research is the National Academy of Sciences of Ukraine.

Information about the contribution of each author to the preparation of the article. N.V. Grygorieva — research concept and design, data analysis, editing the text; H.S. Dubetska — collection and processing of material, analysis of literary sources data, writing the text; N.M. Koshel — statistical processing, writing the text; A.V. Pisaruk — research concept and design; analysis of received data, editing the text; I.A. Antoniuk-Shcheglova — selection of patients.

N.V. Grygorieva, H.S. Dubetska, N.M. Koshel, A.V. Pisaruk, I.A. Antoniuk-Shcheglova

Dmitry F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Mathematical model of the bone biological age based on the bone mineral density and quality indicex and Ukrainian FRAX model

Abstract. Background. It is well-known that with aging there is a loss of bone mass and its strength, which leads to the development of osteoporosis and its complications. The aim of the study was to create a modern mathematical model for determining the biological age of the bone system, taking into account indices of bone mineral density (BMD) and quality and the FRAX® questionnaire.

Materials and methods. 77 women and 44 men aged 30 to 90 years without any significant somatic pathology were included in the study. Patients were divided into 4 age groups: 30–44 years old — young, 45–59 years — mature, 60–74 years — old age and 75–90 years — senile age. We measured the parameters of BMD in the different areas of the skeleton by means of the dual-photon X-ray absorptiometry (DXA, "Prodigy"). The 10-year probability of major osteoporotic and hip fractures was measured using the Ukrainian version of the FRAX®. Statistical analysis was performed in the

Statistica 7.0 program (StatSoft Inc., USA). **Results.** The dependence of the indices of BMD and bone quality, risk of osteoporotic fractures on age and the need for their early determination in young people to predict the risk of osteoporosis and its complications have been proven. The coefficient of determination of the R² model was 0.62, which indicates that 62 % of the variance of the "Age" can be explained by the predictors included in the model (DXA and FRAX indices); adjusted R² index was 0.59 (p < 0.001), which indicates high significance of the model. **Conclusions.** The developed model for estimating the bone biological age has high accuracy and can be used to assess the risk of osteoporosis and its complications in young people for the purpose of predicting the disease.

Keywords: biological age; mathematical model; bone mineral density; trabecular bone score; risk of osteoporotic fractures; FRAX

Єгудіна Є.Д.¹, Трупілка С.А.²¹Клініка сучасної ревматології, м. Київ, Україна²Комунальне некомерційне підприємство Харківської обласної ради «Обласна клінічна лікарня», м. Харків, Україна

Паранеопластичний артрит — на перехресті ревматології та онкології

Резюме. Паранеопластичні артрити (ПА) являють собою групу запальних артропатій, асоційованих з прихованим або явним злоякісним новоутворенням, що локалізовані у віддаленому місці щодо первинного вогнища та викликані імуніопосередкованими механізмами. Хоча патогенез ПА невідомий, імуніопосередковані механізми можуть викликати паранеопластичний синдром із домінантною ознакою — поліартритом. Артрит може бути як початковим проявом захворювання, так і виявлятися за деякий час до маніфестації онкологічного процесу. Поширені форми ПА включають паранеопластичний оліго-/поліартрит; гіпертрофічну остеоартропатію; ремітуючий серонегативний симетричний синовіт з подушкоподібним набряком, при натисканні на який утворюється ямка; долонний фасціїт та панкреатичний панікуліт, асоційований з карциномою підшлункової залози. Метою цієї оглядової статті було надати клінічні характеристики, діагностичну оцінку та обговорити лікування ПА, а також виділити проблеми, з якими можуть зіткнутися медичні працівники, щоб відрізнити ці стани від інших автоімунних ревматичних захворювань. Необхідні подальші дослідження для розуміння механізмів, асоційованих з ПА, та розробки нових діагностичних біомаркерів.

Ключові слова: паранеопластичний артрит; поліартрит; гіпертрофічна остеоартропатія; долонний фасціїт; панікуліт

Вступ

Паранеопластичні артрити (ПА) являють собою групу запальних артропатій, асоційованих із прихованим або явним злоякісним новоутворенням, що локалізовані у віддаленому місці щодо первинного вогнища та викликані імуніопосередкованими механізмами [1]. Термін «паранеопластичний артрит» відноситься до клінічного синдрому, який проявляється болем у суглобах, їх припухлістю та скутістю й може імітувати інші ревматичні захворювання, такі як ревматоїдний артрит або спондилоартрит. ПА не зумовлений самими пухлинними масами, метастазами, метаболічними порушеннями чи побічними ефектами лікування раку. Артрит може бути як початковим проявом захворювання, так і виявлятися за якийсь час до онкологічного процесу [2]. Найчастіше паранеопластичний синдром перебігає паралельно зі злоякісним новоутворенням. Поширеність паранеопластичних ревматичних синдромів становить 2,65 % [3]. Опублікованих досліджень, присвячених поширеності чи частоті виникнення саме ПА, немає.

Синдроми, що відповідають визначенню ПА, включають паранеопластичний оліго-/поліартрит,

гіпертрофічну остеоартропатію, ремітуючий серонегативний симетричний синовіт з подушкоподібним набряком, при натисканні на який утворюється ямка, долонний фасціїт і панкреатичний панікуліт, асоційований з карциномою підшлункової залози. **Метою** даного огляду літератури було підсумувати останню інформацію про вищезгадані синдроми, описуючи їх клінічні та лабораторні особливості, підходи до діагностики та лікування.

Огляд літератури складено на основі електронних баз даних PubMed, MedLine та Scopus. Ключові слова для пошуку («паранеопластичний артрит», «паранеопластичний поліартрит» та «паранеопластичні ревматичні захворювання») використовували для визначення статей англійською мовою, опублікованих до листопада 2021 року. Було проаналізовано шістнадцять великих досліджень, включаючи оригінальні дослідження, описові огляди, серії випадків та звіти про випадки.

Паранеопластичний оліго-/поліартрит — рідкісна нозологічна форма, що характеризується болем у суглобах, набряком та наявністю синовіту під час огляду. Симптоми паранеопластичного поліартриту нагадують

прояви автоімунних ревматичних синдромів і можуть бути початковою клінічною ознакою злоякісного новоутворення. Серія випадків паранеопластичного поліартрити показала, що пацієнти були переважно чоловіками із співвідношенням чоловіків та жінок 1,7 : 1 та мали середній вік 54 роки [4]. Хоча кілька солідних і гематологічних злоякісних новоутворень були пов'язані з паранеопластичним поліартритом, рак легень був найчастішим солідним злоякісним новоутворенням, зокрема аденокарцинома, за якою йдуть рак молочної залози, лімфома, лейкомія та мієлодиспластичний синдром (табл. 1) [4, 5].

Загалом симптоми артрити у пацієнтів із злоякісними новоутвореннями можуть виникати внаслідок кількох механізмів, включаючи пряме проростання пухлини в синовіальну оболонку, м'які тканини чи кістку [6]. Проте артрит, спричинений синовіальною інфільтрацією лейкомічними клітинами, не належить до групи паранеопластичних синдромів [22]. Незважаючи на те, що патогенез паранеопластичного поліартрити невідомий, вважають, що імунологічні механізми відіграють важливу роль. Повідомлення про пацієнта з олігоартритом, викликаним нирковоклітинною карциномою, продемонструвало, що пухлиноспецифічні Т-лімфоцити інфільтрували не тільки карциному, але й синовіальну оболонку, що вказує на перехресну реактивність як потенційний механізм паранеопластичного артрити [23].

Проведені дослідження показали, що артрити може передувати діагнозу злоякісного новоутворення загалом на 10 місяців. Однак слід зазначити, що обидва стани можуть виникати одночасно з широким спектром симптомів [24]. Моноартрит — рідкісний прояв паранеопластичного артрити, але він може бути першим проявом з частою локалізацією у великих суглобах, включаючи колінний, плечовий та ліктьовий [5]. Найчастіше ПА проявляється як олігоартрит або поліартрит, що часто помилково діагностується як периферичний спондилоартрит або ревматоїдний артрит, який проявляється болем, набряком суглобів з наявністю скутості. При ПА у процес можуть залучатися як

дрібні, так і великі суглоби з симетричною або асиметричною маніфестацією.

Основні клінічні характеристики пацієнтів з паранеопластичним поліартритом включають літній вік, гострий початок симптомів, асиметричний характер ураження суглобів, переважно ураження суглобів нижніх кінцівок та високий рівень болю, несумісний з результатами фізикального обстеження (табл. 2) [25]. Рідкісним клінічним проявом ПА є біль у нижній частині спини, частіше асоційований з гострим лейкозом. Н. Gur та співавт. [26] виявили, що у 5,8 % пацієнтів з гострим лейкозом розвивається асиметричний артрит великих суглобів і болі в попереково-крижовому відділі, що клінічно дуже схожі зі спондилоартритом.

Хоча більшість опублікованих клінічних випадків паранеопластичного поліартрити були описані як серонегативні, існують серії випадків пацієнтів з позитивними антитілами, включаючи ревматоїдний фактор (РФ) та антитіла до циклічного цитрулінового пептиду (АССР) у пацієнтів з ПА [27–30]. Крім того, у серії клінічних випадків показано, що 27,2 % пацієнтів з ПА були серопозитивними щодо РФ і 19 % мали антинуклеарні антитіла у сироватці, хоча інформації щодо титрів антитіл та їхньої значущості немає. АССР були позитивними у 7 (10,7 %) та РФ — у 15 (23 %) з 65 пацієнтів з паранеопластичним поліартритом [5]. Також у пацієнтів з паранеопластичним поліартритом абсолютно зрозумілі підвищені рівні запальних маркерів, таких як швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) та С-реактивний білок (СРБ).

На відміну від більшості пацієнтів із запальним артритом пацієнти з паранеопластичним поліартритом погано реагують на глюкокортикоїди (ГК) та протиревматичні препарати, що модифікують захворювання [11]. Виявлення та лікування основного злоякісного новоутворення часто призводить до регресу суглобових симптомів. Зазначено, що у разі рецидиву пухлини після лікування ПА не рецидивує [28, 29].

Гіпертрофічна остеоартропатія — це форма паранеопластичного артрити, яка насамперед асоційована з раком легень [8]. Цей вид ПА характеризується дефор-

Таблиця 1. Паранеопластичні артрити та асоційовані злоякісні новоутворення

Паранеопластичні артрити	Злоякісні новоутворення
Паранеопластичний оліго-/поліартрит [2, 4–7]	Рак легень (найпоширеніша аденокарцинома), гематологічні злоякісні новоутворення (лімфоми, лейкомії, мієлодиспластичний синдром), рак молочної залози, аденокарцинома шлунка та товстої кишки
Гіпертрофічна остеоартропатія [8, 9]	Рак легень (найпоширеніший), метастази в легенях, лімфома Ходжкіна, рак носоглотки, рак стравоходу
Ремітуючий серонегативний симетричний синовіт з подушкоподібним набряком [10–13]	Рак сечостатевої системи (рак сечового міхура, простати, яєчників), гематологічні злоякісні новоутворення (лімфома, мієлодиспластичний синдром, лейкомія), рак шлунково-кишкового тракту (товстої кишки, шлунка), рак легень
Долонний фасціїт і поліартрит [14, 15]	Рак яєчників (найпоширеніший), рак сечостатевої системи (матка, сечовий міхур, простата), рак молочної залози, рак легень, гематологічні злоякісні новоутворення (лімфома, лейкомія, множинна мієлома), рак шлунково-кишкового тракту (підшлункової залози)
Поліартрит і панкреатичний панікуліт, асоційовані з карциномою підшлункової залози [16–21]	Ацинарно-клітинна карцинома підшлункової залози

мацією пальців на кшталт барабаних паличок, періоститом та артритом з широким спектром суглобових симптомів від поліартралгії до тяжкого симетричного поліартрититу із синовіальним випотом.

Існує 2 форми гіпертрофічної остеоартропатії: первинна, або ідіопатична, та вторинна форма. Декілька злоякісних новоутворень були пов'язані з вторинними формами, такими як аденокарцинома легень, дрібно-клітинна карцинома легень, легеневі метастази та лімфома Ходжкіна (табл. 1) [9]. Первинні форми зумовлені не злоякісним станом, таким як хронічні легеневі інфекції, вроджені вади серця «синього» типу, муковісцидоз, і можуть бути основною причиною гіпертрофічної остеоартропатії [9].

Патогенез гіпертрофічної остеоартропатії залишається погано вивченим, і на сьогодні запропоновано кілька гіпотез її розвитку. Підвищені рівні фактора росту ендотелію судин (VEGF) були виявлені у пацієнтів з гіпертрофічною остеоартропатією та раком легень, а також у пацієнтів із хронічною гіпоксією [31]. VEGF є сигнальним білком, який бере участь в ангіогенезі і належить до родини тромбоцитарного фактора росту [32]. Підвищення продукції може бути індуковане станами, асоційованими як з гіпоксією, наприклад бронхіальною астмою, так і зі злоякісними новоутвореннями, за рахунок механізмів росту пухлини та метастазування [33]. Надекспресія VEGF пухлиною може викликати проліферацію судин, набряк та розвиток нової кісткової тканини — ознаки, що відображають гістологічні особливості гіпертрофічної остеоартропатії [33].

Клінічні ознаки гіпертрофічної остеоартропатії включають біль у суглобах, в основному у колінних, гомілковостопних та променево-зап'ясткових, що супроводжується незапальною ексудацією суглобів та деформацією пальців на кшталт барабаних паличок, які зазвичай перебігають безсимптомно. Наявність барабаних паличок при фізикальному огляді, що з'явилися протягом короткого періоду часу, має спонукати лікаря оцінити пацієнта за допомогою візуалізаційних досліджень щодо раку легень [34].

Основою лікування гіпертрофічної остеоартропатії є лікування основної пухлини та полегшення симптомів за допомогою аналгетиків, таких як нестероїдні протизапальні засоби. У деяких випадках біфосфонати можуть бути ефективними у пацієнтів з рефрактерним болем завдяки зниженню рівня VEGF у плазмі [35, 36].

Ремітуючий серонегативний симетричний синовіт з подушкоподібним набряком, при натисканні на який утворюється ямка (RS3PE), — це запальний артрит невідомої етіології з маніфестацією в літньому віці, що виявляється синовітом, тендинітами та набряком обох кистей і рідше стоп. Уперше RS3PE був описаний у 1985 році й може відрізнитись від ревматоїдного артриту відсутністю РФ у плазмі, ревматоїдних вузликів та ерозій на рентгенограмах [38]. З моменту початкового опису захворювання кілька повідомлень про випадки продемонстрували, що RS3PE може бути першою ознакою прихованої неоплазії [10]. У систематичному огляді Р. Karmacharya та співавт. [10] показали, що у 16,31 % пацієнтів з RS3PE (54 з 331) розвинулося злоякісне новоутворення. Зокрема, злоякісні новоутворення солідних органів сечостатевої системи (рак сечового міхура, простати, яєчників) були найчастішими видами раку, за ними йшли гематологічні маніфестації (неходжкінська лімфома, мієлодиспластичний синдром, лейкемія), рак шлунково-кишкового тракту (товстої кишки, шлунка) і карциноми легень (табл. 1) [10]. Крім того, пацієнти з основною пухлиною та RS3PE з більшою ймовірністю потребували більш високих доз ГК для зменшення суглобового синдрому і частіше мали рецидив захворювання.

VEGF бере участь у патогенезі RS3PE, а підвищені рівні VEGF можуть сприяти підвищенню проникності судин та синовіальної гіперваскуляризації, що призводить до синовіту, теносиновіту згиначів та набряку м'яких тканин [12, 13]. Більше того, невелике дослідження 6 пацієнтів з RS3PE та солідною пухлиною показало, що рівні інтерлейкіну-6 були підвищені, а імуносупресивна терапія призвела до зниження рівнів цитокіну [39]. Рентгенограми кистей при RS3PE часто

Таблиця 2. Характерні риси, що дозволяють відрізнити паранеопластичний артрит від ревматоїдного артриту

Клінічні ознаки	Паранеопластичний артрит	Ревматоїдний артрит
Вік початку захворювання	Літній вік	20–50 років
Тип ураження суглобів	Асиметричний артрит	Симетричний артрит
Поширення ураження суглобів	Переважно ураження нижніх кінцівок	Верхні та нижні кінцівки
Ревматоїдні вузлики	Відсутність ревматоїдних вузликів при фізикальному огляді	Наявність ревматоїдних вузликів у пацієнтів з хронічним неконтрольованим захворюванням
Лабораторні дані	Найчастіше відсутність підвищених титрів РФ або АССР	Найчастіше підвищені титри РФ або АССР
Рентгенологічні дані	Відсутність ерозій чи звуження суглобової щілини на рентгенограмах	Наявність ерозій чи звуження суглобової щілини на рентгенограмах
Відповідь на глюкокортикоїди	Незначна	Добра відповідь у більшості пацієнтів
Особливості лікування	Поліпшення артриту з лікуванням основного злоякісного новоутворення	Хворобомодифікуючі протиревматичні препарати

Примітки: РФ — ревматоїдний фактор; АССР — антитіла до циклічного цитрулінового пептиду.

нічим не примітні, а лабораторне дослідження може виявити підвищені рівні ШОЕ та СРБ із негативними РФ та АССР. Основна мета терапії — полегшити симптоми за допомогою ГК, а лікування основного злоякісного новоутворення вважається важливим для клінічного покращення.

Синдром долонного фасціїту та поліартриту — рідкісна форма запального артрити, що вражає в основному жінок і характеризується болем у дрібних та великих суглобах та набряком, потовщенням долонної фасції та згинальними контрактурами, що нагадують контрактури Дюпюїтрена.

У початковому описі синдрому в 1982 р. повідомлялося про 6 жінок у постменопаузі, у яких розвинувся долонний фасціїт та синдром поліартриту на тлі раку яєчників [40]. Хоча рак яєчників залишається провідним злоякісним новоутворенням, пов'язаним з долонним фасціїтом і поліартритом, деякі солідні злоякісні новоутворення, такі як рак підшлункової залози, шлунка, товстої кишки, легень, молочної залози чи простати, також можуть бути асоційовані з даним симптомокомплексом [40].

Хоча патофізіологія синдрому залишається неясною, імунітопосередковані механізми, мабуть, відіграють важливу роль з огляду на наявність відкладень імуноглобуліну та комплекменту у долонній фасції [41]. Клінічні характеристики синдрому долонного фасціїту та поліартриту включають симетричний поліартрит кистей, що супроводжується синовітом, скутістю та обмеженням рухливості пальців через швидкий розвиток згинальних контрактур в обох кистях.

Не дивно, що раковий антиген 125 (CA-125), асоційований з аденокарциномою яєчників, був найчастіше підвищеним пухлинним маркером (у 19 осіб) у серії з 22 пацієнтів з долонним фасціїтом та синдромом поліартриту [14]. Лікування основної пухлини може полегшити симптоми поліартриту та зупинити прогресування фіброзу долонь.

Поліартрит і панкреатичний панікуліт, асоційовані з карциномою підшлункової залози, є паранеопластичним синдромом, що рідко зустрічається, маніфестує із суглобового болю і набряку, з частим залученням гомілковостопних, колінних і променево-зап'ясткових суглобів, що супроводжується еритематозними боліс-

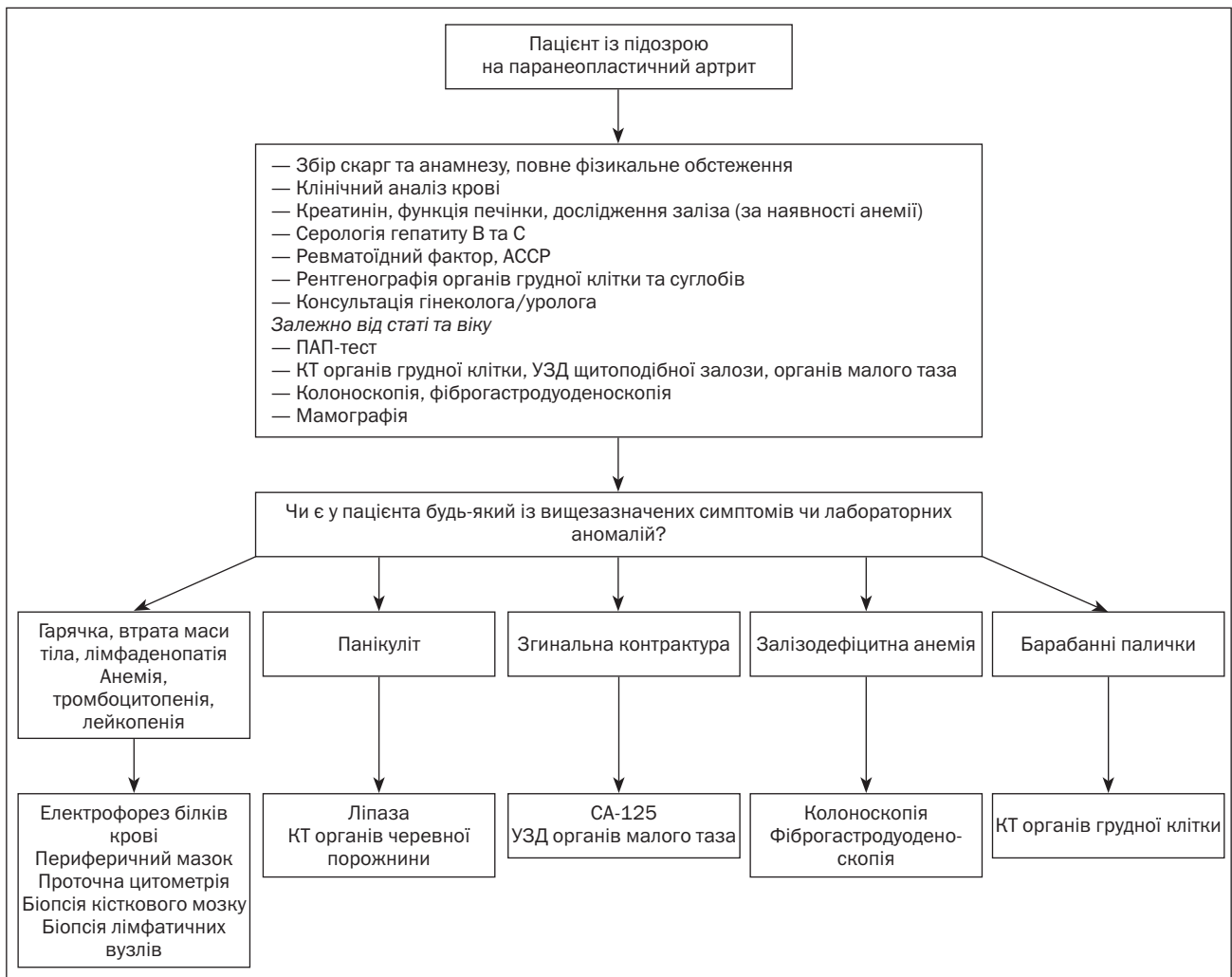


Рисунок 1. Підхід до діагностики пацієнта з підозрою на паранеопластичний артрит

Примітки: АССР — антитіла до циклічного цитрулінового пептиду; КТ — комп'ютерна томографія; ПАП-тест — тест Папаніколау; УЗД — ультразвукове дослідження.

ними вузликами на шкірі, в основному в претибіальній ділянці, а також у ділянці кісточок та колінних суглобів. Біль у животі може бути відсутнім, що ускладнює діагностику основного злоякісного новоутворення [16, 17]. Ацинарно-клітинна карцинома підшлункової залози є найбільш поширеною формою супутнього раку підшлункової залози, асоційованою з поліартритом та панкреатичним панікулітом, і може бути первинною або ектопічною (табл. 1) [18].

Хоча точний механізм синдрому невідомий, надходження підвищених рівнів ферментів підшлункової залози з кровотоку у віддалені тканини, такі як синовіальна оболонка та підшкірно-жирова клітковина, може спровокувати навколосуглобовий та підшкірний некроз жирних кислот із навколосуглобових тканин внаслідок ліполізу в суглобову щілину може сприяти запаленню суглобів та поліартриту. Лабораторні дослідження часто показують, що підвищені рівні ферментів підшлункової залози, включаючи ліпазу, амілазу та рідкі кристали ліпідів, можуть бути присутніми в синовіальній рідині. Хірургічне лікування ацинарно-клітинного раку залишається основним методом лікування, а полегшення симптомів може бути досягнуто за допомогою нестероїдних протизапальних засобів та ГК [16, 19].

Діагностична оцінка паранеопластичних артритів

Надзвичайно важливо розуміти, що злоякісні новоутворення можуть імітувати різні форми запальних артритів і можуть бути початковим проявом захворювання. Раннє розпізнавання та лікування раку може сприятливо вплинути на результат та покращити якість життя пацієнтів. Диференціальна діагностика ПА включає ревматоїдний артрит, остеоартрит, системний червоний вовчак, системний склероз, ревматичну поліміалгію та вірусні інфекції, такі як гепатит В та С [42]. На особливу увагу заслуговує проведення диференціальної діагностики з ревматичною поліміалгією, тому що це особливий пул пацієнтів: літні пацієнти з наявністю м'язової слабкості та болів у суглобах з високою лабораторною активністю. Оцінка пацієнта починається з ретельного збору скарг та анамнезу, фізикального огляду, включаючи обстеження грудей та таза, а також лабораторних досліджень (рис. 1). Характерні ознаки, виявлені при початковій оцінці, можуть допомогти відрізнити ПА від інших автоімунних ревматичних станів, наприклад:

1. Літні пацієнти з поліартритом та системними скаргами на лихоманку, втрату маси тіла та нічну пітливість.
2. Пацієнти з поліартритом і насторожуючими ознаками злоякісного новоутворення, що лежить в основі, наприклад з лімфаденопатією, деформацією пальців за типом барабанних паличок і долонними контрактурами.
3. Літні пацієнти із стійким або резистентним до лікування артритом, наприклад з відсутністю відповіді на помірну або високу дозу ГК та/або на модифікуючі хворобу протиревматичні препарати, негативними

імунологічними серологічними маркерами та відсутністю характерних ознак на рентгенограмах.

Початкове лабораторне дослідження має включати клінічний аналіз крові та сечі, визначення рівня креатиніну, функціональних проб печінки, серологічні дослідження на гепатити В та С, а також рентгенограми грудної клітки та суглобів. Наявність анемії, тромбоцитопенії, лейкопенії чи значного лейкоцитозу, підвищеного середнього корпускулярного обсягу еритроцитів може свідчити про можливе гематологічне злоякісне новоутворення, таке як лейкемія, лімфома або мієлодиспластичний синдром. Крім того, патологічні зміни в клінічному аналізі крові повинні спонукати до подальшого дослідження — рівні заліза та феритину, периферичний мазок, електрофорез сироваткових білків, проточна цитометрія, біопсія кісткового мозку та лімфатичних вузлів для встановлення діагнозу основного злоякісного новоутворення [42]. Рівні запальних маркерів, ШОЕ та СРБ можуть бути підвищені у пацієнтів з ПА, але вони неспецифічні та не дозволяють відрізнити ревматичні захворювання від паранеопластичних синдромів. Високі титри РФ та АССР можуть підтвердити діагноз ревматоїдного артриту, хоча низький титр можна побачити і у пацієнтів із ПА.

Рентгенограми суглобів можуть бути корисними у диференціальній діагностиці для оцінки ерозій кісток та/або звуження суглобових щілин, ознак, що відповідають ревматоїдному артритові або іншому запальному артритові, однак не виключають ПА.

Безумовно, усі пацієнти повинні пройти відповідний віку та статі онкоскринінг, включаючи маммографію, колоноскопію, тест Папаніколау, дослідження стану передміхурової й щитоподібної залоз та рентгенографію органів грудної клітки. У кожному конкретному випадку слід розглядати додаткове обстеження за допомогою візуалізаційних досліджень, наприклад комп'ютерну томографію (КТ) органів грудної клітки, черевної порожнини та органів малого таза. Наприклад, пацієнтам старше 50 років із залізодефіцитною анемією необхідно провести езофагогастродуоденоскопію, колоноскопію, а за наявності хронічного куріння (> 30 пачко-років) слід розглянути можливість проведення КТ органів грудної клітки. Дослідження СА-125 та трансвагінальне ультразвукове дослідження можуть допомогти виключити рак яєчників у пацієнтів з долонним фасціїтом та поліартритом. За наявності поліартриту та панкреатичного панікуліту слід провести КТ черевної порожнини, щоб виключити карциному підшлункової залози.

Висновки

Паранеопластичні артрити є групою запальних артритів, викликаних злоякісними новоутвореннями, які можуть маскуватися під системні ревматичні захворювання та виявлятися неспецифічними симптомами. Підвищення обізнаності щодо ПА, асоційованих зі злоякісним новоутворенням, допоможе своєчасно встановити діагноз та покращити результат. Для встановлення діагнозу у пацієнтів з ПА необхідні ретельний

збір скарг та анамнезу, фізикальне обстеження, лабораторна та візуалізаційна оцінка. Як зазначалося раніше, лікування основного злоякісного новоутворення може призвести до регресу симптомів та покращення якості життя. Необхідні подальші дослідження для розробки біомаркерів, автоантитіл, які дозволять відрізнити ПА від інших системних ревматичних станів та нададуть більш глибоке розуміння патогенезу захворювання та потенційних цілей лікування.

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

Інформація про внесок кожного автора. Євдіна Є.Д. — концепція та дизайн дослідження; аналіз та інтерпретація даних; написання статті; *Трунілка С.А.* — концепція та дизайн дослідження; збір даних; аналіз та інтерпретація даних; редагування статті.

Список літератури

- Manger B., Schett G. Rheumatic paraneoplastic syndromes — a clinical link between malignancy and autoimmunity. *Clin. Immunol.* 2018. 186. 67–70. doi: 10.1016/j.clim.2017.07.021.
- Rast F., Parperis K., Amar S., Al-Charakh M. Paraneoplastic inflammatory arthritis. *Cureus.* 2018. 10(5). e2663. doi: 10.7759/cureus.2663.
- Rugienė R., Dadonienė J., Aleknavičius E., et al. Prevalence of paraneoplastic rheumatic syndromes and their antibody profile among patients with solid tumours. *Clin. Rheumatol.* 2011. 30(3). 373–80. doi: 10.1007/s10067-010-1676-z.
- Manger B., Schett G. Paraneoplastic syndromes in rheumatology. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2014. 10(11). 662–670. doi: 10.1038/nrrheum.2014.138.
- Kisacik B., Onat A.M., Kasifoglu T., et al. Diagnostic dilemma of paraneoplastic arthritis: case series. *Int. J. Rheum. Dis.* 2014. 17(6). 640–645. doi: 10.1111/1756-185X.12277.
- Butler R.C., Thompson J.M., Keat A.C. Paraneoplastic rheumatic disorders: a review. *J. R. Soc. Med.* 1987. 80(3). 168–172.
- Daneshpouy M., Bataille D., Rivet J., et al. Peripheral T-cell lymphoma with eosinophilia presenting as monoarthritis: a case study. *Leuk Lymphoma.* 2002. 43(9). 1875–1879. doi: 10.1080/1042819021000006358.
- Ito T., Goto K., Yoh K., et al. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy as a paraneoplastic manifestation of lung cancer. *J. Thorac. Oncol.* 2010. 5(7). 976–980. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181dc1f3c.
- Pineda C., Martinez-Lavin M. Hypertrophic osteoarthropathy: what a rheumatologist should know about this uncommon condition. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 2013. 39. 383–400. doi: 10.1016/j.rdc.2013.02.008.
- Karmacharya P., Donato A.A., Aryal M.R., et al. RS3PE revisited: a systematic review and meta-analysis of 331 cases. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2016. 34(3). 404–415. PMID: 27050250.
- Li H., Altman R.D., Yao Q. RS3PE: clinical and research development. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2015. 17(8). 49. doi: 10.1007/s11926-015-0525-0.
- Arima K., Origuchi T., Tamai M., et al. RS3PE syndrome presenting as vascular endothelial growth factor associated disorder. *Ann. Rheum. Dis.* 2005. 64(11). 1653–1655. doi: 10.1136/ard.2004.032995.
- Tabeya T., Sugaya T., Suzuki C., et al. A case of angioimmunoblastic T-cell lymphoma with high serum VEGF preceded by RS3PE syndrome. *Mod. Rheumatol.* 2016. 6(2). 281–285. doi: 10.3109/14397595.2013.857836.
- Manger B., Schett G. Palmar fasciitis and polyarthritides syndrome-systematic literature review of 100 cases. *Semin Arthritis Rheum.* 2014. 44(1). 105–111. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.03.005.
- Di Battista J., Cipolletta E., Di Carlo M., et al. Palmar Fasciitis and Polyarthritides Syndrome Associated With Ovarian Cancer. A Case Report JCR: Journal of Clinical Rheumatology. 2020. 26(6). e193–e196. doi: 10.1097/RHU.0000000000001062.
- Arbeláez-Cortés A., Vanegas-García A.L., Restrepo-Escobar M., Correa-Londoño L.A., González-Naranjo L.A. Polyarthritides and pancreatic panniculitis associated with pancreatic carcinoma: review of the literature. *J. Clin. Rheumatol.* 2014. 20(8). 433–436. doi: 10.1097/RHU.0000000000000181.
- Narváez J., Bianchi M.M., Santo P., et al. Pancreatitis, panniculitis, and polyarthritides. *Semin Arthritis Rheum.* 2010. 39(5). 417–23. doi: 10.1016/j.semarthrit.2008.10.001.
- Borowicz J., Morrison M., Hogan D., Miller R. Subcutaneous fat necrosis/panniculitis and polyarthritides associated with acinar cell carcinoma of the pancreas: a rare presentation of pancreatitis, panniculitis and polyarthritides syndrome. *J. Drugs Dermatol.* 2010. 9(9). 1145–1150. PMID: 20865849.
- Zundler S., Erber R., Agaimy A., et al. Pancreatic panniculitis in a patient with pancreatic-type acinar cell carcinoma of the liver — case report and review of literature. *BMC Cancer.* 2016. 16. 130. doi: 10.1186/s12885-016-2184-6.
- Yamashita Y., Joshita S., Ito T., Maruyama M., Wada Sh., Umemura T. A case report of pancreatic panniculitis due to acute pancreatitis with intraductal papillary mucinous neoplasm. *BMC Gastroenterol.* 2020. 24. 20(1). 286. doi: 10.1186/s12876-020-01430-9.
- Kim E.J., Park M.S., Son H.-G., et al. Pancreatitis, Panniculitis, and Polyarthritides Syndrome Simulating Cellulitis and Gouty Arthritis. *The Korean Journal of Gastroenterology.* 2019. 74(3). 175–182. doi: 10.4166/kjg.2019.74.3.175.
- Adu-Gyamfi K.O., Patri S., Boapimp P., Gyamfi R. Leukemic Arthritis in Chronic Lymphocytic Leukemia Mimicking Both Gout and Septic Arthritis. *J. Clin. Rheumatol.* 2021. 27(6). e238–e240. doi: 10.1097/RHU.0000000000001376.
- Schultz H., Krenn V., Tony H.P. Oligoarthritis mediated by tumor-specific T lymphocytes in renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 1999. 341(4). 290–291. doi: 10.1056/NEJM199907223410415.
- Bojinca V., Janta I. Rheumatic Diseases and Malignancies. *Maedica (Bucur).* 2012 Dec. 7 (4). 364–371.
- Naschitz J.E. Rheumatic syndromes: clues to occult neoplasia. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2001. 13(1). 62–66. doi: 10.1097/00002281-200101000-00010.

26. Gur H., Koren V., Ehrenfeld M., Ben-Bassat I., Sidi Y. Rheumatic manifestations preceding acute leukemia: characteristics and implication in the course and prognosis. *Acta Haematol.* 1999. 101(1). 1-6. doi: 10.1159/000040913.
27. Yamashita H., Ueda Y., Ozaki T., et al. Characteristics of 10 patients with paraneoplastic rheumatologic musculoskeletal manifestations. *Mod. Rheumatol.* 2014. 24(3). 492-498. doi: 10.3109/14397595.2013.843762.
28. Morel J., Deschamps V., Toussiot E., et al. Characteristics and survival of 26 patients with paraneoplastic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2008. 67(2). 244-247. doi: 10.1136/ard.2007.070086.
29. Hakkou J., Rostom S., Bahiri R., Hajjaj-Hassouni N. Paraneoplastic rheumatic syndromes: report of eight cases and review of literature. *Rheumatol. Int.* 2012. 32(6). 1485-1489. doi: 10.1007/s00296-011-2252-9.
30. Larson E., Etwaru D., Siva C., Lawlor K. Report of anti-CCP antibody positive paraneoplastic polyarthritis and review of the literature. *Rheumatol. Int.* 2011. 31(12). 1635-1638. doi: 10.1007/s00296-009-1294-8.
31. Silveira L.H., Martínez-Lavín M., Pineda C., Fonseca M.C., Navarro C., Nava A. Vascular endothelial growth factor and hypertrophic osteoarthropathy. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2000. 18(1). 57-62. PMID: 10728444.
32. Atkinson S., Fox S.B. Vascular endothelial growth factor (VEGF)-A and platelet-derived growth factor (PDGF) play a central role in the pathogenesis of clubbing. *J. Pathol.* 2004. 203(2). 721-728. doi: 10.1002/path.1565.
33. Olán F., Portela M., Navarro C., et al. Circulating vascular endothelial growth factor concentrations in a case of pulmonary hypertrophic osteoarthropathy. Correlation with disease activity. *J. Rheumatol.* 2004. 31(3). 614-616. PMID: 14994415.
34. Yao Q., Altman R.D., Brahn E. Periostitis and hypertrophic pulmonary osteoarthropathy: report of 2 cases and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2009. 38(6). 458-466. doi: 10.1016/j.semarthrit.2008.07.001.
35. Slobodin G., Rosner I., Feld J., et al. Pamidronate treatment in rheumatology practice: a comprehensive review. *Clin. Rheumatol.* 2009. 28(12). 1359-1364. doi: 10.1007/s10067-009-1256-2.
36. King M.M., Nelson D.A. Hypertrophic osteoarthropathy effectively treated with zoledronic acid. *Clin. Lung Cancer.* 2008. 9(3). 179-182. doi: 10.3816/CLC.2008.n.027.
37. Lakhmalla M., Dahiya D.S., Kichloo A., Fatima T., Edigin E., Wani F. Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema: a review. *Journal of Investigative Medicine.* 2021. 69(1). 86-90. doi: 10.1136/jim-2020-001613.
38. McCarty D.J., O'Duffy J.D., Pearson L., Hunter J.B. Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema. RS3PE syndrome. *JAMA.* 1985. 254(19). 2763-2767.
39. Sibilia J., Friess S., Schaeffer T., et al. Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema (RS3PE): a form of paraneoplastic polyarthritis? *J. Rheumatol.* 1999. 26(1). 115-120. PMID: 9918251.
40. Medsger T.A., Dixon J.A., Garwood V.F. Palmar fasciitis and polyarthritis associated with ovarian carcinoma. *Ann. Intern. Med.* 1982. 96(4). 424-431. doi: 10.7326/0003-4819-96-4-424.
41. Kajikawa H., Sobajima N., Koiwai C., Ichigo S., Takagi H., Imai A. Palmar fasciitis with polyarthritis-associated ovarian cancer: Case report and literature review. *Mol. Clin. Oncol.* 2018. 8(2). 292-295. doi: 10.3892/mco.2017.1509.
42. Parperis K., Constantinidou A., Panos G. Paraneoplastic Arthritides: Insights to Pathogenesis, Diagnostic Approach, and Treatment. *J. Clin. Rheumatol.* 2021. 27(8). e505-e509. doi: 10.1097/RHU.0000000000001202.

Отримано/Received 05.09.2022

Рецензовано/Revised 15.09.2022

Прийнято до друку/Accepted 19.09.2022

Information about authorsYehudina Yelyzaveta, MD, PhD in medicine, professor, Head of the Educational Center, Clinic of Modern Rheumatology, Kyiv; <https://orcid.org/0000-0001-8702-5638>.Trypilka Svitlana, MD, PhD in medicine, Associate Professor, Rheumatologist of the Communal Non-Commercial Enterprise of Kharkiv Regional Council "Regional Clinical Hospital", Kharkiv; <https://orcid.org/0000-0001-6630-9893>.**Conflicts of interests.** Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.**Information about the contribution of each author.** Yehudina Ye.D. — research concept and design, data analysis and interpretation, writing the article; Trypilka S.A. — research concept and design, data collection, data analysis and interpretation, editing the article.**Ye.D. Yehudina¹, S.A. Trypilka²**¹*Clinic of Modern Rheumatology, Kyiv, Ukraine*²*Rheumatologist of the Communal Non-Commercial Enterprise of Kharkiv Regional Council "Regional Clinical Hospital", Kharkiv, Ukraine***Paraneoplastic arthritis — at the crossroads of rheumatology and oncology**

Abstract. Paraneoplastic arthritides (PA) are a group of inflammatory arthropathies associated with latent or manifest malignancy, localized in a distant site in relation to the primary focus and caused by immune-mediated mechanisms. Although the pathogenesis of PA is unknown, immune-mediated mechanisms can cause paraneoplastic syndrome with a dominant feature of polyarthritis. Arthritis can be both the initial manifestation of the disease, and it can manifest itself some time before the oncological process. Common forms of PA include paraneoplastic oligo/polyarthritis; hypertrophic osteoarthropathy; remitting seronegative symmetric

synovitis with pitting edema; palmar fasciitis and pancreatic panniculitis associated with pancreatic carcinoma. The purpose of this review article was to describe the clinical characteristics, diagnostic assessment and treatment of paraneoplastic arthritis, and highlight the challenges that healthcare professionals may face in order to distinguish these conditions from other autoimmune rheumatic diseases. Further research is needed to understand the mechanisms associated with PA and to develop new diagnostic biomarkers.

Keywords: paraneoplastic arthritis; polyarthritis; hypertrophic osteoarthropathy; palmar fasciitis; panniculitis

Романенко В.І.

Медичний центр «Віта Медікал», м. Київ, Україна

Оцінка аналгетичної активності еторикоксибу та лорноксикаму та їх впливу на центральну сенситизацію при хронічному болі в нижній частині спини

Резюме. Актуальність. Хронічний біль у нижній частині спини є серйозною проблемою охорони здоров'я у світі. Феномени периферичної та центральної сенситизації відіграють важливу роль у переході гострого болю в хронічний, а також у підтримці хронічного болю. Одним із низхідних інгібуючих механізмів, який модулює сприйняття болю, є умовна його модуляція. Активація цього механізму зменшує нейрональну активність на рівні задніх рогів спинного мозку, що призводить до зменшення больових відчуттів і пригнічення гіпералгезії. Для патогенетичної терапії хронічного болю в нижній частині спини рекомендовані препарати з груп антидепресантів і антиконвульсантів, але на практиці частіше використовують препарати з групи нестероїдних протизапальних засобів. **Мета дослідження:** оцінити аналгетичну активність еторикоксибу та лорноксикаму та їх вплив на центральну сенситизацію при хронічному болі в нижній частині спини. **Матеріали та методи.** У дослідження увійшло 60 чоловіків та жінок з хронічним болем у нижній частині спини. Пацієнти були випадковим чином розподілені на 2 рівні групи: 1-ша група — особи, які приймали еторикоксиб у дозі 90 мг перорально один раз на добу протягом 21 дня; 2-га група — пацієнти, які приймали лорноксикам у дозі 8 мг перорально двічі на добу протягом 21 дня. Усі пацієнти були обстежені неврологом, застосовували опитувальник rainDETECT та опитувальник з центральної сенситизації, проводили кількісне сенсорне тестування з визначенням порогу болю та проведенням тесту умовної модуляції болю. **Результати.** Еторикоксиб і лорноксикам продемонстрували вірогідне зниження болю за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ), але вираженість динаміки в групі еторикоксибу була більшою: 7,47 бала у 1-шу добу і 3,73 бала у 21-шу добу, тоді як у групі лорноксикаму динаміка відповідала 6,80 і 5,10 бала. У групі еторикоксибу на 21-шу добу лікування кількість пацієнтів з алодинією зменшилась порівняно з першою добою з 18 до 4 осіб, а в групі лорноксикаму — з 18 до 15. Динаміка площі зони алодинії: у групі еторикоксибу на 21-шу добу площа алодинії зменшилась порівняно з першою добою з 15,11 до 6 см², а в групі лорноксикаму — з 17,5 до 9,4 см². Динаміка показників за опитувальником центральної сенситизації на 21-шу добу: у групі еторикоксибу ці зміни були більш виражені — зниження з 54,13 до 33,67 бала, що відповідало легкому ступеню вираженості центральної сенситизації, тоді як у групі лорноксикаму показники знизились до помірного рівня — з 54,80 до 46,00 бала. Невропатичні прояви за опитувальником rainDETECT у групі еторикоксибу статистично вірогідно знижувались протягом усього періоду лікування, досягнувши майже двократного зменшення на 21-шу добу (з 12,40 у першу добу до 6,67), тоді як у групі лорноксикаму вірогідне покращення спостерігалось на 7-му добу лікування, а в подальшому, на 14-ту й 21-шу добу, результати майже повернулись до попереднього рівня. На 14-ту добу терапії еторикоксибом поріг болю в ділянці нігтя після тесту умовної модуляції болю був вірогідно вищим, ніж до тесту, що на 21-шу добу відзначалося вже в ділянці нігтя та спини, чого не спостерігалось у групі лорноксикаму. **Висновки.** Еторикоксиб і лорноксикам продемонстрували різний ступінь впливу на зниження інтенсивності болю та прояви центральної сенситизації. Еторикоксиб продемонстрував більш виражене зниження болю за ВАШ, зменшення алодинії та бала за опитувальником центральної сенситизації на 21-шу добу лікування порівняно з початковим рівнем. Додатково на фоні застосування еторикоксибу спостерігалось зменшення невропатичних проявів за опитувальником rainDETECT, а також збільшення порогів болю до та після тесту умовної модуляції болю.

Ключові слова: хронічний біль у нижній частині спини; центральна сенситизація; алометрія; поріг болю; умовна модуляція болю

© «Біль. Суглоби. Хребет» / «Pain. Joints. Spine» («Bol', sustavy, pozvonocnik»), 2022

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2022

Для кореспонденції: Романенко Володимир Ігорович, кандидат медичних наук, консультант з неврології Медичного центру «Віта Медікал». А/с 60, Київ, 04212, Україна. e-mail: vladimir.romanenko@pain.in.ua

For correspondence: Volodymyr Romanenko, MD, PhD, Consultant in neurology at Medical center "Vita Medical", PO box 60, Kyiv, 04212, Ukraine; e-mail: vladimir.romanenko@pain.in.ua

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

Вступ

Хронічний біль у нижній частині спини є серйозною проблемою охорони здоров'я у світі [1]. Від 85 до 90 % пацієнтів з хронічним болем у нижній частині спини класифікуються як неспецифічні, що вказує на неможливість визначення конкретної першопричини болю [2]. Результати візуалізації поперекового відділу хребта погано корелюють з тяжкістю болю й порушенням функцій, що часто призводить до нецільових методів лікування з незадовільними результатами в цій когорті пацієнтів [3]. Ця когорта досить неоднорідна й включає кілька підгруп, що представляють різні та/або співіснуючі базові механізми [4].

Феномени периферичної та центральної сенситизації відіграють важливу роль у переході гострого болю в хронічний, а також у підтримці хронічного болю [5]. Підвищена збудливість центральної нервової системи є одним з найважливіших феноменів, які спостерігаються в людей з хронічним болем у спині й іншими хронічними больовими станами [6, 7]. Одним із низхідних інгібуючих механізмів, який модулює сприйняття болю у тварин, є дифузний гальмівний контроль больової афферентації (diffuse noxious inhibitory controls), а в людей — умовна модуляція болю (conditioned pain modulation) [8, 9]. Активація системи умовної модуляції болю зменшує нейрональну активність на рівні задніх рогів спинного мозку, що призводить до зменшення больових відчуттів та пригнічення гіпералгезії [10].

Часто феномени центральної сенситизації клінічно проявляються наявністю зон алодинії та гіпералгезії, невропатичними дескрипторами болю та тривалим больовим синдромом високої інтенсивності [11, 12]. Для патогенетичної терапії хронічного болю в нижній частині спини рекомендовані препарати з груп антидепресантів і антиконвульсантів, але на практиці частіше використовують препарати з групи нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) [13]. Традиційно вважається, що НПЗЗ впливають лише на периферичні механізми болю й запалення, усуваючи таким чином прояви периферичної сенситизації. У 2016 році вперше було показано, що один з представників групи НПЗЗ — високоселективний інгібітор ЦОГ-2 еторикоксид ефективно усуває як периферичну, так і центральну сенситизацію при остеоартриті колінного суглоба. При цьому вплив на периферичну й центральну сенситизацію оцінювали, зокрема, за допомогою кількісного сенсорного тестування (рівні больових порогів), тесту умовної модуляції болю, опитувальника painDETECT та ін. Зокрема, було показано, що 4-тижневе застосування еторикоксибу в дозі 60 мг/д у пацієнтів з остеоартритом колінного суглоба вірогідно зменшувало як локальну (периферичну), так і розширену (центральну) сенситизацію, а також ефект часової сумачі болю, що також є ознакою зменшення центральної сенситизації. Це супроводжувалося поліпшенням клінічних показників, причому клінічне поліпшення було сильніше у пацієнтів з більш вираженими ознаками центральної сенситизації, що не є типовим для традиційних НПЗЗ [14].

В іншому дослідженні оцінювали вплив 14-добового застосування еторикоксибу 60 мг/д на рівень болю при остеоартриті колінного суглоба, зокрема вплив на холодову та розширену механічну гіпералгезію. У цьому дослідженні для оцінки впливу на центральну сенситизацію (яка зумовлює, зокрема, й невропатичні прояви болю) використовували кількісне сенсорне тестування (оцінка рівнів больових порогів), опитувальник painDETECT та опитувальник з якісної оцінки болю (PQAS). Було показано, що еторикоксид вірогідно зменшував інтенсивність та якісний рівень суглобового болю та зменшував, на додаток до локальної, розширену гіпералгезію [15].

З огляду на те, що при хронічному болі в нижній частині спини центральна сенситизація є одним з базових механізмів, а також на велику частоту застосування НПЗЗ, є потреба у вивченні впливу препаратів цієї групи на центральну сенситизацію при хронічному болі в нижній частині спини.

Мета дослідження: оцінити анальгетичну активність еторикоксибу та лорноксикаму та їх вплив на центральну сенситизацію при хронічному болі в нижній частині спини.

Матеріали та методи

У дослідження увійшло 60 пацієнтів з хронічним болем у нижній частині спини. Пацієнти були випадковим чином розподілені на 2 групи: 1-ша група (30 осіб) — особи, які приймали еторикоксид у дозі 90 мг перорально один раз на добу протягом 21 доби; 2-га група (30 осіб) — хворі, які приймали лорноксикам у дозі 8 мг перорально двічі на добу протягом 21 доби.

Кожен пацієнт був поінформований про мету прийому препарату, можливі побічні ефекти терапії та підписав інформовану згоду. Усі пацієнти були обстежені й лікувались амбулаторно. Обстеження починалося з клініко-неврологічного огляду, за результатами якого проводився відбір пацієнтів згідно з критеріями включення і виключення.

Критерії включення:

- вік пацієнтів від 18 до 65 років;
- наявність хронічного болю у нижній частині спини неспецифічної етіології;
- тривалість захворювання ≥ 3 міс.;
- інтенсивність болю за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) ≥ 4 бали;
- наявність проявів центральної сенситизації (бал за опитувальником центральної сенситизації ≥ 40 , або наявність зони алодинії, або позитивний тест умовної модуляції болю).

Критерії виключення:

- ішемічна хвороба серця;
- порушення ритму і провідності, небезпечні для життя;
- стійка, з високими цифрами, артеріальна гіпертензія;
- перенесений менше ніж 1 рік тому інфаркт міокарда;
- серцева недостатність 2–3-го ступеня;

- ниркова недостатність;
- виразкова хвороба шлунка в анамнезі;
- цукровий діабет (декомпенсація або нестабільний перебіг);
- злоякісні новоутворення і хвороби крові;
- вагітність і годування груддю.

Кожен пацієнт проходив обстеження за єдиною схемою. Неврологічне обстеження включало детальне сенсорне тестування з метою виявлення зон алодинії. У випадку виявлення зон алодинії проводилося вимірювання їх площі в квадратних сантиметрах. Інтенсивність болю визначалася в балах за ВАШ.

Для визначення наявності невропатичного компонента болю застосовували опитувальник painDETECT, який було розроблено спеціально для визначення невропатичного компонента при хронічному болі в нижній частині спини. Опитувальник складається з семи запитань, що стосуються якісних характеристик невропатичних симптомів болю, які оцінюються за п'ятибальною шкалою. Також опитувальник включає визначення характерного патерну болю й наявності іррадіації болю, яка сама по собі є дуже явною невропатичною ознакою. Максимальна кількість балів, можлива за опитувальником, — 38. Результат від 0 до 12 балів свідчить про малу (< 15 %) імовірність невропатичного компонента, значення від 13 до 18 балів є невизначеним, однак не виключає наявності невропатичного компонента болю. Результат від 19 до 38 балів є позитивним і свідчить про високу (> 90 %) імовірність наявності невропатичного компонента болю.

Для визначення наявності ознак центральної сенситизації використовувався опитувальник з центральної сенситизації, який складається з двох частин. Частина А включає 25 запитань, пов'язаних з клінічними проявами центральної сенситизації. На кожне запитання можна дати 1 з 5 варіантів відповідей за шкалою Лікєрта: ніколи (0 балів), рідко (1 бал), іноді (2 бали), часто (3 бали) або завжди (4 бали). Центральна сенситизація вважається вираженою при результаті 40 балів і більше [16]. Частина В опитувальника не враховується при підрахунку балів, проте в ній пацієнт може вказати, чи встановлювалися йому раніше діагнози (фіброміалгія, синдром хронічної втоми, дисфункція скронево-нижньощелепного суглоба, синдром подразненої кишки, мігрень чи головний біль напруження, множинна хімічна чутливість чи синдром неспокійних ніг), які так чи інакше пов'язані з явищами центральної сенситизації.

Для кількісного визначення порогу болю проводили кількісне сенсорне тестування, яке складалось з вимірювання порогу болю та проведення тесту умовної модуляції.

Вимірювання порогу болю (алгометрія) проводили за допомогою цифрового алгометра в двох анатомічних ділянках: 1 — ніготь великого пальця домінантної руки пацієнта; 2 — середня лінія нижньої частини спини в проміжку між п'ятим поперековим (L_5) і першим крижовим хребцем (S_1). Алгометр має круглу насадку з наконечником площею 1 см², який розміщується перпендикулярно в кожній ділянці тіла. Тиск наноситься з

кроком 0,5 кг у секунду. Пацієнти інструктуються так, що вони вказують момент, коли відчуття тиску стає болючим. У момент, коли пацієнт говорить про те, що став відчувати біль, дослідник негайно прибирає алгометр і фіксує ступінь тиску (кг/см²), який викликав відчуття болю. Перед фактичним проведенням тестування проводиться ознайомлення пацієнта з процедурою тесту на домінантній руці. Протягом виконання тесту проводиться 3 вимірювання порогу болю на кожній ділянці тіла з 30-секундним інтервалом відпочинку. Усереднений результат 3 вимірювань записується й використовується в подальшому для аналізу даних.

Тест умовної модуляції болю (ТУМБ) використовували для оцінки функціонального стану низхідних гальмівних шляхів. Даний тест оцінює, чи змінюється больова чутливість основної ділянки тіла, що становить інтерес, при нанесенні спеціального больового стимулу на віддаленій ділянці тіла. У здорових осіб відповідь на спеціальний больовий подразник викликає нормальну нейрофізіологічну відповідь — вивільнення ендогенних опіоїдів і активацію низхідної аналгетичної системи, що призводить до зниження больової чутливості (підвищення больового порогу). У цьому дослідженні спеціальний больовий стимул створювався за допомогою сильної механічної компресії плеча домінантної руки манжетою тонометра шириною 12 см, що викликало тимчасовий ішемічний біль. Манжета накачувалася до 260 мм рт.ст., після чого пацієнту було потрібно піднімати гантель вагою 1 кг для жінок і 2 кг — для чоловіків шляхом згинання — розгинання недомінантної руки в зап'ястку до тих пір, поки учасник або не виконає 45 підйомів або не повідомить про інтенсивність болю в руці ≥ 7 балів за ВАШ. Як тільки учасник виконав вправу з підняттям важких предметів, повторно оцінювали поріг болю на нігті великого пальця домінантної руки і в ділянці нижньої частини спини (по середній лінії між хребцями L_5 і S_1). Вимірювання порогу болю проводили повторно 3 рази з інтервалом 30 секунд, після чого значення порогу болю усереднювалося. Відмінності між значеннями порогу болю до й після тесту умовної модуляції болю використовувались для аналізу даних. Тест умовної модуляції болю є перевіреним методом для визначення наявності центральної сенситизації у пацієнтів з хронічним боєм у нижній частині спини [17].

Обстеження пацієнтів проводилося в першу добу, через 7, 14 та через 21 добу від початку лікування. Детальний дизайн дослідження наведені в табл. 1.

Статистичну обробку матеріалу проводили за допомогою комп'ютерної програми SPSS 17. Нормальність розподілу даних кількісного типу визначали за допомогою критерію Шапіро — Вілка. Кількісні дані описували середнім значенням і стандартним відхиленням, для їх визначення використовувалася програма описової статистики. Якісні змінні описувалися частотою та відсотком представленості. Вірогідність відмінностей між вибірками з нормальним розподілом визначали за допомогою критерію Стюдента для незалежних вибірок, для вибірок з ненормальним

розподілом використовувався непараметричний критерій Манна — Уїтні для незалежних вибірок. Для порівняння даних пов'язаних вибірок з нормальним розподілом використовували критерій Стюдента для пов'язаних вибірок, для вибірок з ненормальним розподілом використовували критерій Вілкоксона. Рівень статистичної вірогідності при всіх розрахунках був встановлений як $p < 0,05$.

Результати

Середній вік пацієнтів у групі еторикоксибу становив $48,60 \pm 6,90$ року, кількість чоловіків — 11 (36,7 %), кількість жінок — 19 (63,3 %). Середня інтенсивність болю за ВАШ становила $7,47 \pm 1,82$ бала, що відповідало вираженому рівню болю. У 18 (60 %) пацієнтів були наявні ділянки алодинії — зони, ніжний дотик до яких викликав відчуття болю. Площа цих ділянок коливалась від 4 до 20 cm^2 , середня площа становила $15,11 \pm 8,65 \text{ cm}^2$. Середній бал за опитувальником rainDETECT у групі становив $12,40 \pm 4,54$ бала. Середній бал за опитувальником центральної сенситизації становив $54,13 \pm 6,74$ бала, що відповідало вираженому рівню центральної сенситизації.

Середній вік пацієнтів у групі лорноксикаму становив $52,23 \pm 7,27$ року, кількість чоловіків — 8 (26,67 %),

кількість жінок — 22 (73,33 %). Середня інтенсивність болю за ВАШ становила $6,80 \pm 2,48$, що відповідало вираженому рівню болю. У цій групі також були наявні зони алодинії, які відмічали 18 (60 %) пацієнтів. Площа ділянок алодинії коливалась від 10 до 30 cm^2 , середня площа становила $15,50 \pm 9,86 \text{ cm}^2$. Середній бал за опитувальником rainDETECT у групі становив $13,90 \pm 5,75$ бала. Середній бал за опитувальником центральної сенситизації становив $54,80 \pm 10,44$ бала, що також відповідало вираженому рівню центральної сенситизації.

При проведенні в першу добу кількісного сенсорного тестування (алгометрії) у групі еторикоксибу були отримані такі дані: до ТУМБ поріг болю в ділянці нігтя (ПБН) великого пальця домінантної верхньої кінцівки становив $1,52 \pm 0,46 \text{ кг/см}^2$; поріг болю по середній лінії нижньої частини спини (ПБС) в проміжку між п'ятим поперековим і першим кризовим хребцем — $1,83 \pm 0,98 \text{ кг/см}^2$. Після ТУМБ ПБН зменшився і становив $1,14 \pm 0,53 \text{ кг/см}^2$, ПБС також зменшився і становив $1,21 \pm 0,40 \text{ кг/см}^2$.

У групі лорноксикаму в першу добу до ТУМБ ПБН становив $1,30 \pm 0,25 \text{ кг/см}^2$, ПБС — $1,31 \pm 0,50 \text{ кг/см}^2$. Після ТУМБ ПБН зменшився до $1,08 \pm 0,19 \text{ кг/см}^2$, ПБС — до $1,20 \pm 0,49 \text{ кг/см}^2$.

Таблиця 1. Дизайн дослідження

Доба 1 Обстеження і розподіл пацієнтів у групі. Початок прийому препаратів	План обстеження 1. Неврологічне обстеження з сенсорним тестуванням 2. Визначення інтенсивності болю за ВАШ 3. Опитувальник rainDETECT 4. Опитувальник з центральної сенситизації 5. Кількісне сенсорне тестування: 5.1. Алгометрія — визначення порогу болю 5.2. Тест умовної модуляції болю
Доба 7 Контрольне обстеження. Контроль переносимості лікування та побічних явищ	План обстеження 1. Неврологічне обстеження з сенсорним тестуванням 2. Визначення інтенсивності болю за ВАШ 3. Опитувальник rainDETECT 4. Опитувальник з центральної сенситизації 5. Кількісне сенсорне тестування: 5.1. Алгометрія — визначення порогу болю 5.2. Тест умовної модуляції болю
Доба 14 Контрольне обстеження. Контроль переносимості лікування та побічних явищ	План обстеження 1. Неврологічне обстеження з сенсорним тестуванням 2. Визначення інтенсивності болю за ВАШ 3. Опитувальник rainDETECT 4. Опитувальник з центральної сенситизації 5. Кількісне сенсорне тестування: 5.1. Алгометрія — визначення порогу болю 5.2. Тест умовної модуляції болю
Доба 21 Контрольне обстеження. Контроль переносимості лікування та побічних явищ	План обстеження 1. Неврологічне обстеження з сенсорним тестуванням 2. Визначення інтенсивності болю за ВАШ 3. Опитувальник rainDETECT 4. Опитувальник з центральної сенситизації 5. Кількісне сенсорне тестування: 5.1. Алгометрія — визначення порогу болю 5.2. Тест умовної модуляції болю

Таким чином, в обох групах у першу добу відмічались початково знижені пороги болю, які ще більше знижувались після ТУМБ.

Загалом групи лікування еторикоксибом і лорноксикамом були порівнянними і значно не відрізнялись за своїми характеристиками ($p < 0,05$). Початкова характеристика груп пацієнтів наведена в табл. 2, дані кількісного сенсорного тестування — у табл. 3.

На 7-му добу від початку лікування у групі еторикоксибу відмічалось вірогідне ($p < 0,05$) порівняно з початковим значенням зниження інтенсивності болю за ВАШ з $7,47 \pm 1,82$ до $6,60 \pm 1,31$ бала, яке було більш виражене на 14-ту добу — $5,00 \pm 2,00$ бала та на 21-шу добу — $3,73 \pm 1,81$ бала.

У групі лорноксикаму також відмічалось вірогідне ($p < 0,05$) порівняно з початковим значенням зниження інтенсивності болю за ВАШ на 7-му добу від початку лікування з $6,80 \pm 2,48$ до $5,40 \pm 1,91$ бала, на 14-ту добу — до $5,50 \pm 1,02$ бала, на 21-шу добу — до $5,10 \pm 1,04$ бала. Динаміка показників інтенсивності болю за ВАШ в обох групах наведена на рис. 1.

Через 7 діб від початку лікування в групі еторикоксибу відмічалось зниження кількості пацієнтів з алодинією від 18 (60,0 %) до 16 (53,3 %), через 14 діб — вірогідне ($p < 0,05$) порівняно з початковим значенням зниження до 6 (20,0 %), через 21 добу — вірогідне зниження до 4 (13,3 %) пацієнтів. Через 7 діб від початку лікування в групі лорноксикаму відмічалось вірогідне ($p < 0,05$) зниження кількості пацієнтів з алодинією від 18 (60,0 %) до 15 (50,0 %). Через 14 діб їх кількість

вірогідно знизилась до 12 (40,0 %), проте через 21 добу — підвищилась до 15 (50,0 %) пацієнтів. Динаміка кількості пацієнтів з алодинією в обох групах наведена на рис. 2.

Через 7 діб від початку лікування в групі еторикоксибу відмічалось вірогідне ($p < 0,05$) порівняно з початковим значенням зниження площі зони алодинії з $15,11 \pm 8,65$ см² до $11,38 \pm 6,20$ см², через 14 діб — до $9,00 \pm 6,00$ см², через 21 добу — до $6,00 \pm 2,04$ см². У групі лорноксикаму через 7 діб відмічалось вірогідне ($p < 0,05$) порівняно з початковим значенням зниження площі зони алодинії з $17,50 \pm 9,86$ см² до $12,00 \pm 6,63$ см², через 14 діб — до $11,75 \pm 6,64$ см², через 21 добу — до $9,40 \pm 4,78$ см². Динаміка площі зони алодинії в обох групах наведена на рис. 3.

Через 7 діб від початку лікування у групі еторикоксибу відмічалось вірогідне ($p < 0,05$) порівняно з початковим значенням зниження бала за опитувальником painDETECT з $12,40 \pm 4,54$ до $9,07 \pm 6,06$, через 14 діб — до $7,87 \pm 6,90$, через 21 добу — до $6,67 \pm 6,50$. У групі лорноксикаму через 7 діб відмічалось вірогідне ($p < 0,05$) порівняно з початковим значенням зниження бала за опитувальником painDETECT з $13,90 \pm 5,75$ до $11,00 \pm 2,76$. Через 14 діб бал за опитувальником painDETECT підвищився до $12,40 \pm 2,24$, а через 21 добу — до $12,50 \pm 5,08$, що не мало вірогідної різниці з початковим значенням. Динаміка бала за опитувальником painDETECT в обох групах наведена на рис. 4.

У групі еторикоксибу відмічались вірогідні ($p < 0,05$) порівняно з початковим значенням зміни в сторону

Таблиця 2. Початкова характеристика груп пацієнтів

Показники	Група лікування еторикоксибом	Група лікування лорноксикамом
Кількість чоловіків, n (%)	11 (36,7)	8 (26,7)
Кількість жінок, n (%)	19 (63,3)	22 (73,3)
Вік, років	$48,60 \pm 6,90$	$52,23 \pm 7,27$
Інтенсивність болю за ВАШ, бали	$7,47 \pm 1,82$	$6,80 \pm 2,48$
Кількість пацієнтів з алодинією, n (%)	18 (60,0)	18 (60,0)
Середня площа зон алодинії, см ²	$15,11 \pm 8,65$	$17,50 \pm 9,86$
Середній бал за опитувальником painDETECT	$12,40 \pm 4,54$	$13,90 \pm 5,75$
Середній бал за опитувальником з центральної сенситизації	$54,13 \pm 6,74$	$54,80 \pm 10,44$

Таблиця 3. Дані кількісного сенсорного тестування в групах пацієнтів у першу добу

Показники	Група лікування еторикоксибом	Група лікування лорноксикамом
ПБН до ТУМБ, кг/см ²	$1,52 \pm 0,46$	$1,30 \pm 0,25$
ПБН після ТУМБ, кг/см ²	$1,14 \pm 0,53$	$1,07 \pm 0,19$
ПБС до ТУМБ, кг/см ²	$1,83 \pm 0,98$	$1,31 \pm 0,50$
ПБС після ТУМБ, кг/см ²	$1,21 \pm 0,40$	$1,20 \pm 0,49$

Примітки: ПБН — поріг болю в ділянці нігтя великого пальця домінантної руки; ПБС — поріг болю по середній лінії нижньої частини спини в проміжку між п'ятим поперековим і першим крижовим хребцем; ТУМБ — тест умовної модуляції болю.

зменшення кількості балів за опитувальником з центральної сенситизації з $54,13 \pm 6,74$ бала до $44,00 \pm 12,14$ бала через 7 діб від початку лікування. Через 14 діб відмічалось невелике підвищення до $44,20 \pm 19,85$ бала, а через 21 добу — зниження до $33,67 \pm 12,38$ бала. У групі лорноксикаму через 7 діб також відмічалось вірогідне ($p < 0,05$) порівняно з початковим значенням зниження бала за опитувальником з центральної сенситизації з $54,80 \pm 10,44$ бала до $48,00 \pm 10,60$ бала, через 14 діб — до $47,80 \pm 9,34$ бала, а через 21 добу — до $46,00 \pm 14,55$ бала. Динаміка бала за опитувальником з центральної сенситизації в обох групах наведена на рис. 5.

На фоні лікування в обох групах відмічались зміни у ПБН та ПБС до та після ТУМБ. Так, через 7 діб від

початку лікування в групі еторикоксибу ПБН до ТУМБ становив $1,34 \pm 0,54$ кг/см², ПБС — $1,99 \pm 1,02$ кг/см²; після ТУМБ ПБН становив $1,36 \pm 0,52$ кг/см², ПБС — $1,87 \pm 0,91$ кг/см². У групі еторикоксибу після ТУМБ показники ПБН на 14-ту та 21-шу добу від початку лікування і ПБС на 21-шу добу були вірогідно більші від аналогічних показників до ТУМБ. Так, через 14 діб від початку лікування ПБН до ТУМБ становив $1,69 \pm 1,11$ кг/см², ПБС — $2,20 \pm 1,08$ кг/см²; після ТУМБ ПБН становив $2,28 \pm 1,21$ кг/см², ПБС — $2,52 \pm 0,98$ кг/см². Через 21 добу від початку лікування до ТУМБ ПБН становив $2,02 \pm 1,33$ кг/см², ПБС — $2,22 \pm 1,06$ кг/см²; після ТУМБ ПБН становив $2,64 \pm 1,47$ кг/см², ПБС — $2,94 \pm 1,25$ кг/см². Динаміка

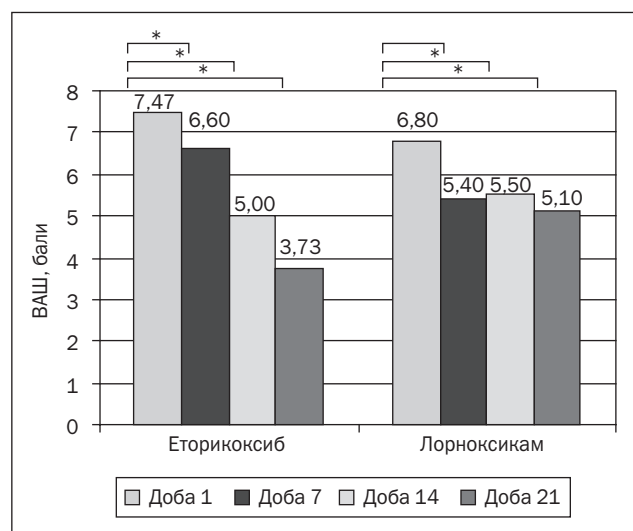


Рисунок 1. Динаміка показників інтенсивності болю за ВАШ у групах еторикоксибу та лорноксикаму

Примітка: * — вірогідні відмінності ($p < 0,05$) порівняно з вихідними показниками.

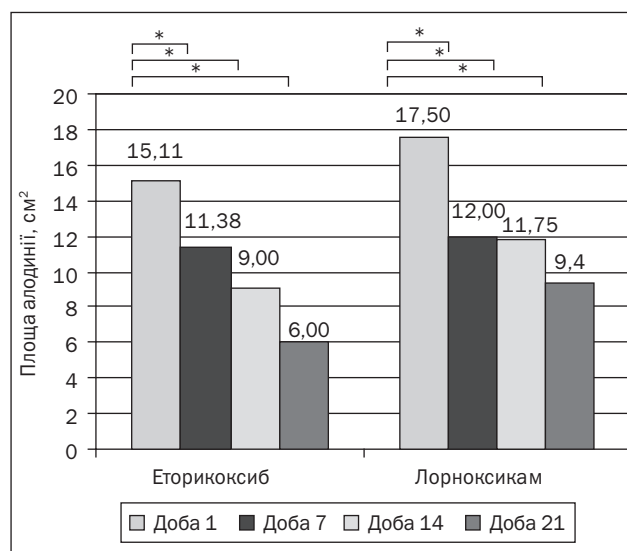


Рисунок 3. Динаміка площі зони алодинії в групах еторикоксибу та лорноксикаму

Примітка: * — вірогідні відмінності ($p < 0,05$) порівняно з вихідними показниками.

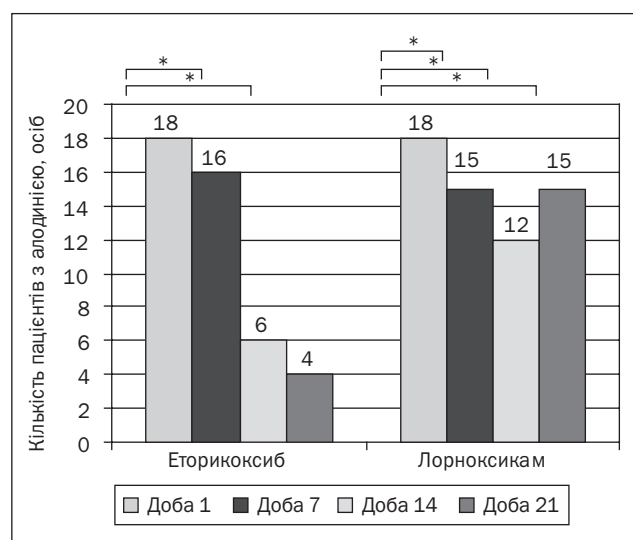


Рисунок 2. Динаміка кількості пацієнтів з алодинією в групах еторикоксибу та лорноксикаму

Примітка: * — вірогідні відмінності ($p < 0,05$) порівняно з вихідними показниками.

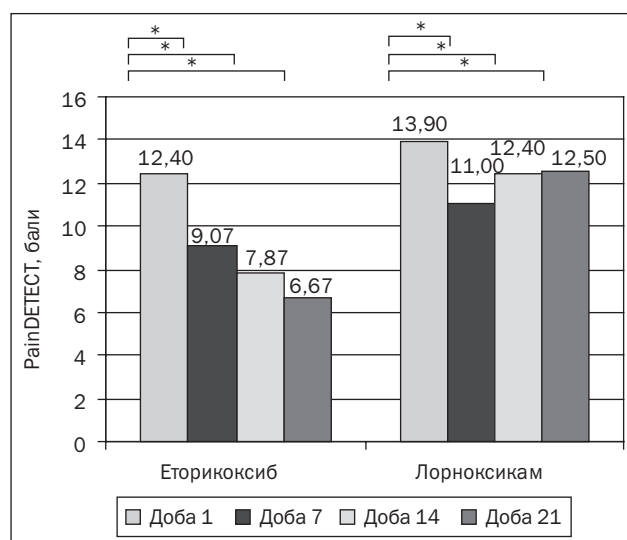


Рисунок 4. Динаміка бала за опитувальником painDETECT у групах еторикоксибу та лорноксикаму

Примітка: * — вірогідні відмінності ($p < 0,05$) порівняно з вихідними показниками.

показників ПБН до та після ТУМБ у групі еторикоксибу наведена на рис. 6, динаміка показників ПБС до та після ТУМБ у групі еторикоксибу наведена на рис. 7.

У групі лорноксикаму через 7 діб від початку лікування ПБН до ТУМБ становив $1,65 \pm 0,38$ кг/см², ПБС — $1,72 \pm 0,732$ кг/см²; після ТУМБ ПБН становив $1,44 \pm 0,39$ кг/см², ПБС — $1,64 \pm 0,63$ кг/см². Через 14 діб від початку лікування ПБН до ТУМБ становив $1,67 \pm 0,40$ кг/см², ПБС — $1,79 \pm 0,63$ кг/см²; після ТУМБ ПБН становив $1,56 \pm 0,39$ кг/см², ПБС — $1,62 \pm 0,45$ кг/см². Через 21 добу від початку лікування до ТУМБ ПБН становив $1,75 \pm 0,51$ кг/см², ПБС — $1,96 \pm 0,74$ кг/см²; після ТУМБ ПБН становив

$1,61 \pm 0,41$ кг/см², ПБС — $1,78 \pm 0,63$ кг/см². Вірогідних змін у показниках порогу болю в групі на фоні лікування лорноксикамом не відмічалось. Динаміка показників ПБН до та після ТУМБ у групі лорноксикаму наведена на рис. 8, динаміка показників ПБС до та після ТУМБ у групі лорноксикаму наведена на рис. 9.

Під час лікування деякі пацієнти відмічали побічні дії препаратів. Так, у групі еторикоксибу 6 пацієнтів відмічали гіркоту в роті, 2 пацієнти — дискомфорт у ділянці епігастрія. У групі лорноксикаму 3 пацієнти відмічали печію, 2 пацієнти — дискомфорт у ділянці епігастрія. Усі побічні дії препаратів були виражені незначно і не впливали на курс лікування.

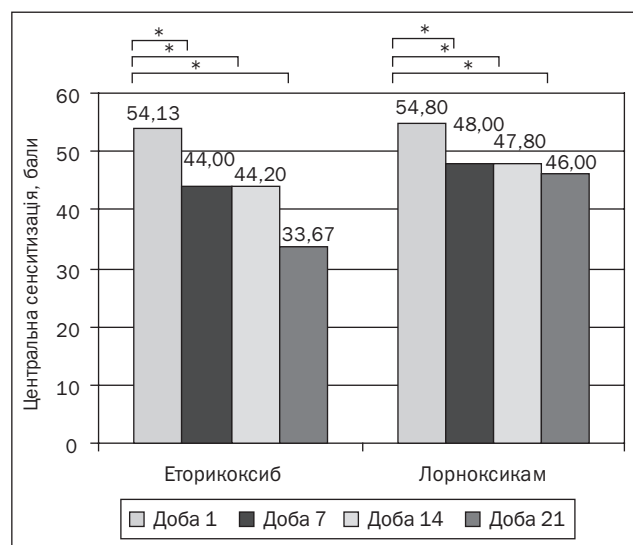


Рисунок 5. Динаміка бала за опитувальником з центральної сенситизації в групах еторикоксибу та лорноксикаму

Примітка: * — вірогідні відмінності ($p < 0,05$) порівняно з вихідними показниками.

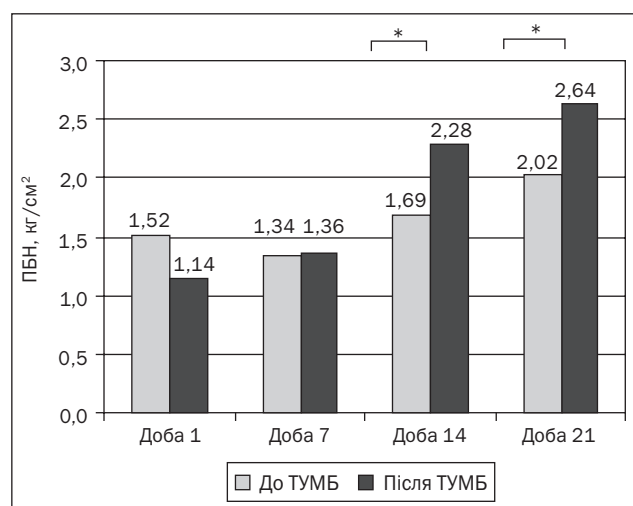


Рисунок 6. Динаміка показників порогу болю в ділянці нігтя великого пальця домінуючої руки (ПБН) до та після тесту умовної модуляції болю (ТУМБ) у групі еторикоксибу

Примітка: * — вірогідні відмінності ($p < 0,05$) порівняно з вихідними показниками.

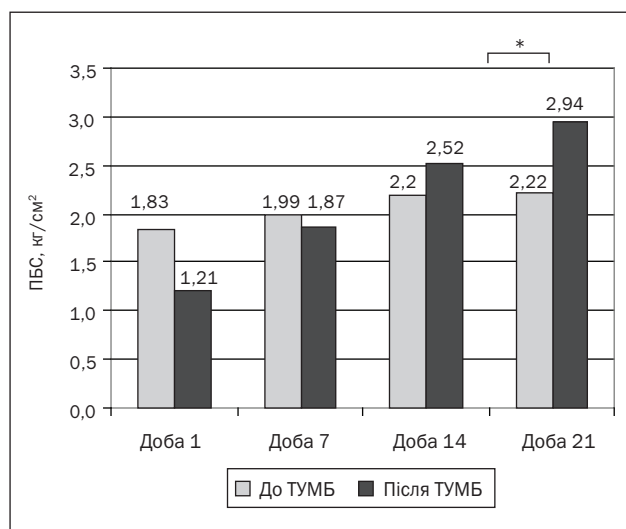


Рисунок 7. Динаміка показників порогу болю по середній лінії нижньої частини спини в проміжку між п'ятим поперековим і першим крижовим хребцем (ПБС) до та після тесту умовної модуляції болю (ТУМБ) у групі еторикоксибу

Примітка: * — вірогідні відмінності ($p < 0,05$) порівняно з вихідними показниками.

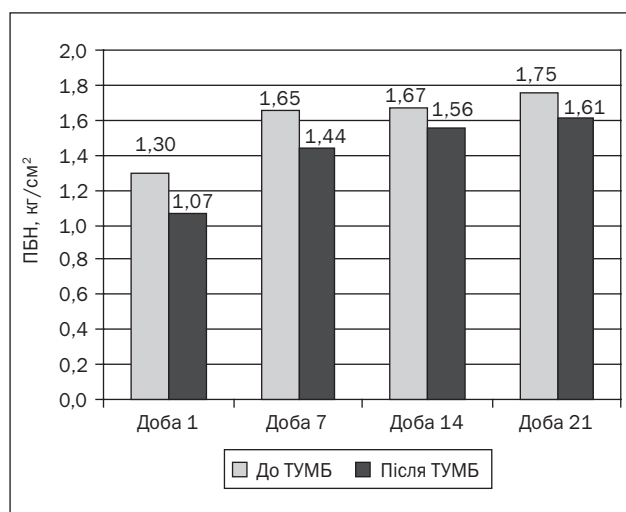


Рисунок 8. Динаміка показників порогу болю в ділянці нігтя великого пальця домінуючої руки (ПБН) до та після тесту умовної модуляції болю (ТУМБ) в групі лорноксикаму

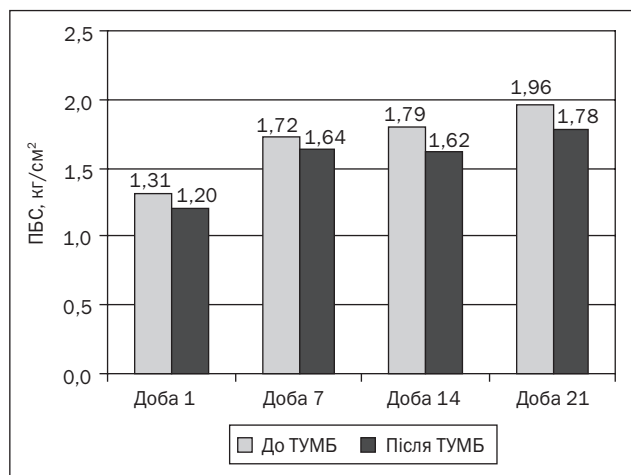


Рисунок 9. Динаміка показників порогу болю по середній лінії нижньої частини спини в проміжку між п'ятим поперековим і першим крижовим хребцем (ПБС) до та після тесту умовної модуляції болю (ТУМБ) у групі лорноксикаму

Обговорення

У цьому дослідженні група пацієнтів з хронічним боєм у нижній частині спини характеризувалася високою інтенсивністю больового синдрому, високою представленістю зон алодинії, високими балами за опитувальником painDETECT та опитувальником з центральної сенситизації. Тривала персистенція хронічного болю та неефективність попереднього лікування, імовірно, зумовлює виснаження ендогенних опіоїдних систем, розвиток центральної сенситизації та появу невропатичних ознак.

Виявлені під час кількісного сенсорного тестування в першу добу знижені пороги болю, а також ще більше їх зниження (на відміну від підвищення у здорових осіб) у відповідь на тест умовної модуляції болю підтверджують факт наявності центральної сенситизації та виснаження ендогенних опіоїдних систем контролю болю.

Обидва препарати продемонстрували вірогідне зниження болю за ВАШ, але вираженість динаміки була різною: еторикоксиб продемонстрував більш виражене зниження на 21-шу добу лікування порівняно з початковим рівнем — з 7,47 до 3,73 бала (–50 %), тоді як лорноксикам — з 6,80 до 5,10 бала (–25 %).

Динаміка показників алодинії, центральної сенситизації та невропатичних проявів за painDETECT між групами лікування теж була різною. У групі еторикоксибу на 21-шу добу лікування кількість пацієнтів з алодинією зменшилася порівняно з першим днем з 18 до 4 пацієнтів (–77,8 %), а в групі лорноксикаму — з 18 до 15 пацієнтів (–16,7 %). Схожою була й динаміка площі зони алодинії: у групі еторикоксибу на 21-шу добу площа алодинії зменшилася порівняно з першим днем з 15,11 до 6 см² (–60,3 %), а в групі лорноксикаму — з 17,5 до 9,4 см² (–46,3 %).

Динаміка ознак за опитувальником центральної сенситизації також відрізнялась. У групі еторикоксибу ці зміни були більш виражені — зниження з 54,13 бала

у 1-шу добу до 33,67 бала (–37,8 %) на 21-шу добу, що відповідало легкому ступеню вираженості центральної сенситизації, тоді як у групі лорноксикаму показник знизився лише до помірного рівня — з 54,80 до 46,00 бала (–16 %).

Невропатичні прояви за опитувальником painDETECT у групі еторикоксибу статистично вірогідно знижувались протягом усього періоду лікування, досягнувши майже двократного зменшення на 21-шу добу (з 12,40 у 1-шу добу до 6,67 у 21-шу добу), тоді як у групі лорноксикаму вірогідне покращення спостерігалось лише на 7-му добу лікування, а в подальшому, на 14-ту та 21-шу добу, результати повернулись майже до попереднього рівня, вірогідна різниця з початковим значенням була відсутня.

Визначення порогів болю під час проведення алгометрії як одного з методів кількісного сенсорного тестування показало їх базове зниження в усіх пацієнтів. Проведення тесту умовної модуляції болю й повторне визначення порогів болю продемонструвало ще більше їх зниження після тесту. Це може свідчити про виснаження ендогенних опіоїдних систем, які в нормі пригнічують біль, унаслідок тривало персистуючого болю.

На 14-ту добу терапії еторикоксибом поріг болю в ділянці нігтя після тесту умовної модуляції болю був вірогідно вищим, ніж до тесту, що на 21-шу добу відзначалося вже в ділянці нігтя та спини. У групі лорноксикаму такі зміни не спостерігались.

Отримані результати можуть свідчити про наявність певних центральних механізмів дії еторикоксибу [18], який чинить принаймні частину своєї дії безпосередньо в центральній нервовій системі і здатен усувати прояви центральної сенситизації, а також невропатичні прояви.

Висновки

Пацієнти з хронічним боєм у нижній частині спини характеризуються високою інтенсивністю больового синдрому та наявністю проявів центральної сенситизації (наявність зон алодинії, високі бали за опитувальником painDETECT та опитувальником з центральної сенситизації, низькі пороги болю до та після тесту умовної модуляції болю).

Еторикоксиб і лорноксикам показали різний вплив на зниження інтенсивності болю та проявів центральної сенситизації. Еторикоксиб продемонстрував більш виражене зниження болю за ВАШ, зменшення алодинії та бала за опитувальником центральної сенситизації порівняно з початковим рівнем через 21 добу лікування. Додатково на фоні застосування еторикоксибу спостерігалось зменшення невропатичних проявів за опитувальником painDETECT, а також збільшення порогів болю до та після тесту умовної модуляції болю, що може свідчити про деяке відновлення ендогенних опіоїдних систем, тобто збільшення активності антиноцицептивної системи, зазвичай зниженої при хронічних больових станах.

Необхідне проведення додаткових досліджень з метою вивчення механізмів визначених змін, а також уточнення доз, режимів і оптимальної тривалості терапії.

Обмеження дослідження. До обмежень дослідження можна віднести відсутність контрольної групи з числа здорових випробовуваних. У цій групі може проводитись дослідження показників кількісного сенсорного тестування з метою контролю їх динаміки. Розширений дизайн дослідження з включенням контрольної групи може бути запропонований для майбутніх досліджень.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Інформація щодо фінансування. Дослідження підтримано необмеженим грантом Української асоціації з вивчення болю (№ 4 від 02.04.2021).

Список літератури

1. Stubbs B., Schofield P., Patchay S. Mobility Limitations and Fall-Related Factors Contribute to the Reduced Health-Related Quality of Life in Older Adults With Chronic Musculoskeletal Pain. *Pain Pract.* 2016 Jan. № 16(1). P. 80-9.
2. Krismer M., van Tulder M. Low back pain (non-specific). *Best Practice & Research Clinical Rheumatology.* 2007 Feb. № 21(1). P. 77-91.
3. Beattie K.A., Boulos P., Pui M., O'Neill J., Inglis D., Webber C.E. et al. Abnormalities identified in the knees of asymptomatic volunteers using peripheral magnetic resonance imaging. *Osteoarthritis and Cartilage.* 2005 Mar. № 13(3). P. 181-6.
4. Clauw D.J. Diagnosing and treating chronic musculoskeletal pain based on the underlying mechanism(s). *Best Practice & Research Clinical Rheumatology.* 2015 Feb. № 29(1). P. 6-19.
5. Nijs J., Lahousse A., Kapreli E., Bilika P., Saraçoğlu İ., Malfliet A. et al. Nociceptive Pain Criteria or Recognition of Central Sensitization? Pain Phenotyping in the Past, Present and Future. *JCM.* 2021 Jul 21. № 10(15). P. 3203.
6. Aoyagi K., Sharma N.K. Correlation Between Central Sensitization and Remote Muscle Performance in Individuals With Chronic Low Back Pain. *Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics.* 2021 Jan. № 44(1). P. 14-24.
7. Serrano-Ibáñez E.R., Esteve R., Ramírez-Maestre C., Ruiz-Párraga G.T., López-Martínez A.E. Chronic pain in the time of COVID-19: Stress aftermath and central sensitization. *Br. J. Health Psychol.* 2021 May. № 26(2). P. 544-52.
8. Bruehl S., France C.R., Stone A.L., Gupta R., Buvanendran A., Chont M. et al. Greater Conditioned Pain

Modulation Is Associated With Enhanced Morphine Analgesia in Healthy Individuals and Patients With Chronic Low Back Pain. *The Clinical Journal of Pain.* 2021 Jan. № 37(1). P. 20-7.

9. Chapman K.B., Roosendaal B., Yousef T.A., Visser K.C., Helmond N. Dorsal Root Ganglion Stimulation Normalizes Measures of Pain Processing in Patients with Chronic Low-Back Pain: A Prospective Pilot Study using Quantitative Sensory Testing. *Pain Pract.* 2021 Jun. № 21(5). P. 568-77.

10. Villanueva L. Diffuse Noxious Inhibitory Control (DNIC) as a tool for exploring dysfunction of endogenous pain modulatory systems. *Pain.* 2009 Jun. № 143(3). P. 161-2.

11. Ji R.-R., Nackley A., Huh Y., Terrando N., Maixner W. Neuroinflammation and Central Sensitization in Chronic and Widespread Pain. *Anesthesiology.* 2018 Aug 1. № 129(2). P. 343-66.

12. Романенко В.І., Романенко І.В., Романенко Ю.І. Клінічні профілі пацієнтів із хронічними больовими синдромами попереково-крижової локалізації. *Травма.* 2016. № 17(2). С. 78-85.

13. Schreijenberg M., Koes B.W., Lin C.-W.C. Guideline recommendations on the pharmacological management of non-specific low back pain in primary care — is there a need to change? *Expert Review of Clinical Pharmacology.* 2019 Feb. № 12(2). P. 145-57.

14. Arendt-Nielsen L. et al. Evidence for a central mode of action for etoricoxib (COX-2 inhibitor) in patients with painful knee osteoarthritis. *Pain.* 2016. № 157. P. 1634-1644.

15. Moss P., Benson H.A.E., Will R., Wright A. Fourteen days of etoricoxib 60 mg improves pain, hyperalgesia and physical function in individuals with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Osteoarthritis and Cartilage.* 2017. doi: 10.1016/j.joca.2017.07.009.

16. Neblett R. The central sensitization inventory: A user's manual. *J. Appl. Behav. Res.* 2018 Jun. № 23(2). e12123.

17. Aoyagi K., He J., Nicol A.L., Clauw D.J., Kluding P.M., Jernigan S. et al. A Subgroup of Chronic Low Back Pain Patients With Central Sensitization. *The Clinical Journal of Pain.* 2019 Nov. № 35(11). P. 869-79.

18. Wen Z., Lin Y., Chang Y., Tang C., Hsieh S., Lee H. et al. The COX-2 inhibitor etoricoxib reduces experimental osteoarthritis and nociception in rats: The roles of TGF- β 1 and NGF expressions in chondrocytes. *Eur. J. Pain.* 2020 Jan. № 24(1). P. 209-22.

Отримано/Received 21.07.2022

Рецензовано/Revised 02.08.2022

Прийнято до друку/Accepted 05.08.2022 ■

Information about author

Volodymyr Romanenko, MD, PhD, Consultant in neurology at Medical center "Vita Medical", Kyiv, Ukraine; e-mail: vladimir.romanenko@pain.in.ua; <https://orcid.org/0000-0002-0014-9660>

Conflicts of interests. None.

Information about funding. The study was supported by the grant (No 4, dated 02.04.2021) from the Ukrainian Association for the Study of Pain.

V.I. Romanenko

Medical Center "Vita Medical", Kyiv, Ukraine

Evaluation of analgetic properties of etoricoxib and lornoxicam and their effect on central sensitization in chronic low back pain

Abstract. Introduction. Chronic low back pain is a serious health problem in the world. The phenomena of peripheral and central sensitization play an important role in the transition of acute pain to chronic, as well as in the maintenance of chronic pain. One of the descending inhibitory mechanisms that modulates the perception of pain is conditioned pain modulation. Activation of this mechanism reduces neuronal activity at the level of the dorsal horn of the spinal cord, which leads to a decrease in pain and inhibition of hyperalgesia. For pathogenetic therapy of chronic low back pain drugs from the groups of antidepressants and anticonvulsants are indicated, but in practice, drugs from the group of nonsteroidal anti-inflammatory drugs are more often used. The purpose of the study: to evaluate the analgesic activity of etoricoxib and lornoxicam and their effect on central sensitization in chronic low back pain. **Materials and methods.** The study included 60 men and women with chronic low back pain. Patients were randomly divided into 2 even groups: 1st group — patients who took etoricoxib at a dose of 90 mg orally once a day for 21 days; 2nd group — patients who took lornoxicam at a dose of 8 mg orally twice a day for 21 days. All patients were examined neurologically, painDETECT questionnaire and central sensitization inventory were used, quantitative sensory testing along with conditioned pain modulation test was performed to determine pain thresholds. **Results.** Etoricoxib and lornoxicam have shown a significant pain reduction on the visual analog scale (VAS), but its dynamics in the etoricoxib group was higher: 7.47 points on the first day and 3.73 points on the 21st day, while in the lornoxicam group dynamics corresponded to 6.80 and 5.10 points, respectively. The number of patients with allodynia compared with the 1st day decreased on the 21st day of treatment from 18 to 4 patients in the etoricoxib group,

and from 18 to 15 patients in the lornoxicam group. Dynamics of allodynia area: in the etoricoxib group on 21st day the allodynia area decreased compared to the 1st day from 15.11 to 6 cm² and in the lornoxicam group — from 17.5 to 9.4 cm². Dynamics of central sensitization inventory scores on day 21: in the etoricoxib group changes were more significant (decrease from 54.13 to 33.67 points) and corresponded to a mild degree of central sensitization, while in the lornoxicam group it decreased to a moderate level — from 54.80 to 46.00 points. The neuropathic signs in the painDETECT questionnaire were statistically significantly reduced throughout the treatment period in the etoricoxib group, reaching almost a 2-fold decrease on day 21st (from 12.40 on the first day to 6.67), while in the lornoxicam group a significant improvement was observed on day 7th of treatment, and later, on days 14th and 21st, the results almost returned to previous level. On the 14th day of therapy with etoricoxib the pain threshold of the nail area significantly improved after the conditioned pain modulation test, the same was also observed on the 21st day both in the nail and back area. Both improvements were not observed in the lornoxicam group. **Conclusions.** Etoricoxib and lornoxicam have shown different impact on pain reduction and central sensitization. Etoricoxib has shown better level of pain reduction by VAS, better allodynia and central sensitization questionnaire score reduction after 21 days of treatment compared to baseline. In addition, the use of etoricoxib was accompanied by a decrease in neuropathic signs by the painDETECT questionnaire, as well as an increase in pain thresholds before and after the conditioned pain modulation test.

Keywords: chronic low back pain; central sensitization; algometry; pain threshold; conditioned pain modulation



Шановні колеги!

ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» та Українська асоціація остеопорозу запрошують вас до участі в науково-практичній конференції з міжнародною участю **«Остеопороз — мультидисциплінарна проблема сьогодення»**, яка відбудеться 17–18 листопада 2022 року *online* на платформі *OsteoHub* (<https://osteohub.info>).

Пріоритетні програмні питання:

1. Остеопороз: фактори ризику та механізми розвитку.
2. Сучасні підходи до діагностики остеопорозу й визначення ризику переломів.
3. Остеопороз і біль у спині.
4. Остеопороз та остеоартрит: наскільки тісний зв'язок?
5. Лікування та профілактика остеопорозу в осіб різного віку — сучасне бачення.
6. Вітамін D — скелетні та позаскелетні ефекти.
7. Менеджмент остеопорозу в умовах COVID-19, особливості дистанційного ведення пацієнтів.
8. Остеопороз і ревматичні захворювання.
9. Глюкокортикоїдіндукований остеопороз.
10. Остеопороз ендокринного генезу.
11. Остеопороз і хронічна хвороба нирок.
12. Остеопороз у практиці педіатра; критерії встановлення діагнозу та початку остеотропної терапії.
13. Остеопороз в умовах соматичної патології — індивідуалізовані стратегії менеджменту.

Запрошуємо взяти участь у роботі конференції ортопедів-травматологів, ревматологів, терапевтів, сімейних лікарів, невропатологів, геронтологів, ендокринологів, кардіологів, рентгенологів, педіатрів, стоматологів, гінекологів, фізичних терапевтів тощо.

Серед доповідачів — провідні вчені з України та світу.

Робочі мови: українська та англійська.

Конференція проводиться згідно з «Реєстром з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій...», які заплановані на 2022 рік (№ 652). Усі учасники отримають сертифікати на 10 балів БПР за участь у конференції, 20 балів — за стендову доповідь, 30 балів — за усну доповідь для атестації на присвоєння/підтвердження лікарської категорії відповідно до наказу МОЗ України від 22.02.2019 № 446 «Деякі питання безперервного професійного розвитку лікарів».

Стенові доповіді будуть подані на конференції в електронному вигляді, у зв'язку з чим їх електронний варіант слід надіслати на адресу оргкомітету до 15.10.2022.

Реєстрація учасників за посиланням:

https://docs.google.com/forms/d/18sS3lv_s33mkOSEMNDptUAe9Efp0VR0Hu75EXc0WyEg/edit#responses

Для участі в конференції як доповідача необхідно заповнити реєстраційну форму **до 1 вересня 2022 р.** Назви доповідей із зазначенням авторів та установи, від якої подається робота, а також тези доповідей просимо **надсилати до 15 вересня 2022 р. на електронну адресу оргкомітету:** osteosconf@ukr.net. Тези доповідей будуть опубліковані в журналі «Біль. Суглоби. Хребет» (№ 3–4, 2022 р.).

За додатковою інформацією просимо звертатися до оргкомітету: Бистрицька Марина Анатоліївна, Мусієнко Анна Сергіївна. Тел.: (044) 355-60-60; (094) 855-60-60; e-mail: osteosconf@ukr.net; адреса: вул. Вишгородська, 67, м. Київ, 04114. ■



«Аксімед»
завжди
попереду!

НА БАЗІ КЛІНІКИ «АКСІМЕД» ВІДКРИТО СУЧАСНИЙ

ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

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

ПРОВДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



ЛІКУВАННЯ
ХРАПУ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55

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 А4 (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 англійською мовами. Метадані статті публікуються двома мовами (українською та англійською). При наборі тексту латиницею важливо використовувати тільки англійську розкладку клавіатури. Наприклад, неприпустимо замінювати латинську букву «i» українською літерою «і», незважаючи на візуальну ідентичність.

1.4. Відправка рукопису. До розгляду приймаються рукописи, раніше ніде не опубліковані і не направлені для публікації в інші видання. Стаття надсилається через форму надання рукопису на сайті <http://pjs.zaslavsky.com.ua> (пункт меню «Про нас»/«Подання»/«Надсилання статей»). Перед цим необхідно зареєструватися на сайті як автор (головне 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), rain.mif-ua@ukr.net у вигляді єдиного файла, 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 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 (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 двома мовами (українською та 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 вдавайтеся до дослівного перекладу 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 україномовному варіанті: «Актуальність»; «Мета дослідження»; «Матеріали та методи»; «Результати»; «Висновок» — і 4 ру-

брики 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, PINЦ тощо.

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

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

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

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

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

2.6. Вимоги до оформлення пристатежного 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 самоцитовування 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 статті — 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 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 програми Advego plagiatus або інших сервісів. 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 електронну адресу:

medredactor@i.ua

(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»). ■

ІНФЛАМАФЕРТИН

(inflamafertin) *Відновлення репродуктивного здоров'я*



Профілактика та лікування



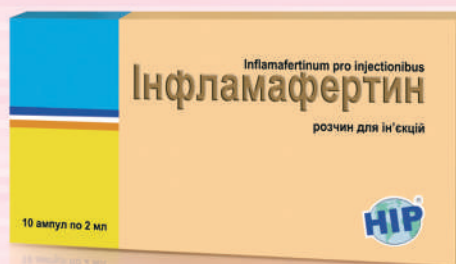
запобігає розвитку хронічного запалення та утворенню спайок



знищує патогени, посилює ефективність етіотропної терапії



сприяє відновленню пошкодженого ендометрія



Склад: діюча речовина: 1 мл розчину містить не менше 5 мг інфламафертину (регуляторних пептидів, отриманих із плацентарної тканини великої рогатої худоби); допоміжні речовини: натрію хлорид, вода для ін'єкцій, хінозол. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Імуностимулятори. Код АТХ L03A X. **Фармакологічні властивості.** **Фармакодинаміка.** Лікарський засіб має імунотропну дію: стимулює функціональну здатність фагоцитів слизових оболонок і крові, посилює синтез протизапальних цитокінів, впливає на регуляторну активність субпопуляцій лімфоцитів. При аутоімунноагресивних захворюваннях або синдромах зменшує прояви імунозалежного запалення, збільшує кількість CD4+/25+ та CD8+/25+ клітин, особливо рівня IL-10 у сироватці крові. Препарат має значну протизапальну та розсмоктувальну дію, зменшує інтенсивність деструктивних, інфільтративних та проліферативних процесів у вогнищі запалення. Прискорює процеси епітелізації, регенерації, попереджає розвиток спайкового процесу. Зменшення явищ набряку та спайкоутворення забезпечує попередження розвитку трубного безпліддя. За впливом на проліферативну та екскретивну фазу запалення суттєво перевищує екстракт плаценти. **Формоутворення.** Інфламафертин® – складний комплекс регуляторних пептидів, частка з яких присутня у вільному стані або у вигляді високомолекулярних білків-попередників в організмі людини та тварин, тому вивчення фармакокінетичних властивостей не є можливим. **Клінічні характеристики.** **Показання.** Профілактика та лікування жіночого безпліддя, причиною якого є хронічні запаленні захворювання (сальпінгіт, оофорит, періоофорит, сальпінгоофорит, параметрит), а також вказаних патологічних станів, що виникають після абортів. Профілактика та терапія спайкового процесу після операцій на органах малого таза. Лікування початкових стадій аутоімунних системних захворювань, зокрема склеродермії та ревматоїдного артриту. Застосовувати у комплексній терапії захворювань, в основі яких є запальний компонент. **Протипоказання.** Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Гострі інфекції, наявність в анамнезі алергії до тваринних білків. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Жодної взаємодії не спостерігалося. **Особливості застосування.** Через потенційну можливість виникнення алергічних реакцій лікарський засіб слід з обережністю призначати особам, в анамнезі яких є відомості про схильність до алергії на тваринні білки. Бажане моніторне імунологічне спостереження при лікуванні аутоімунних захворювань. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Препарат протипоказано застосовувати жінкам у період вагітності або годування груддю. Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами не вивчали впливу препарату на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами. **Спосіб застосування та дози.** Препарат вводити дорослим внутрішньом'язово по 2 мл (1 ампула) через день. Усього на курс лікування – 10 ін'єкцій. При лікуванні аутоімунних системних захворювань рекомендовано після кожних 5 щоденних ін'єкцій робити 1–2-тижневі перерви. З інтервалом в 1 місяць можна повторити кілька курсів. **Діти.** Досвід застосування дітям відсутній, тому препарат не слід застосовувати у педіатричній практиці. **Передозування.** Випадки передозування препарату не спостерігалися. **Побічні реакції.** Найпоширенішими побічними реакціями, що спостерігаються після 3–4-ї ін'єкції, є зміни в місці введення, включаючи гіперемію, набряк, свербіж, які пов'язують з ефектом препарату через розвиток протизапальних реакцій. У поодиноких випадках можливе підвищення температури до субфебрильної, а саме – 37–37,2 °C. Ці реакції не вимагають спеціального лікування, однак коли вони спричиняють занепокоєння, бажано припинити лікування на 3–5 днів, потім курс закінчити. Така перерва не впливає на результат лікування. Після припинення введення препарату усі побічні реакції зникають самі по собі протягом 2–5 днів. В осіб із підвищеною гіперчутливістю можливі алергічні реакції. **Термін придатності.** 2 роки. **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаківці при температурі від +2 °C до +8 °C у недоступному для дітей місці. Не заморозувати! **Несумісність.** Несумісність не виявлена. Не змішувати в одному шприці з іншими лікарськими засобами. **Упаковка.** По 2 мл в ампулах № 10 у картонній коробці з полімерною шаруноквою вкладкою. **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.

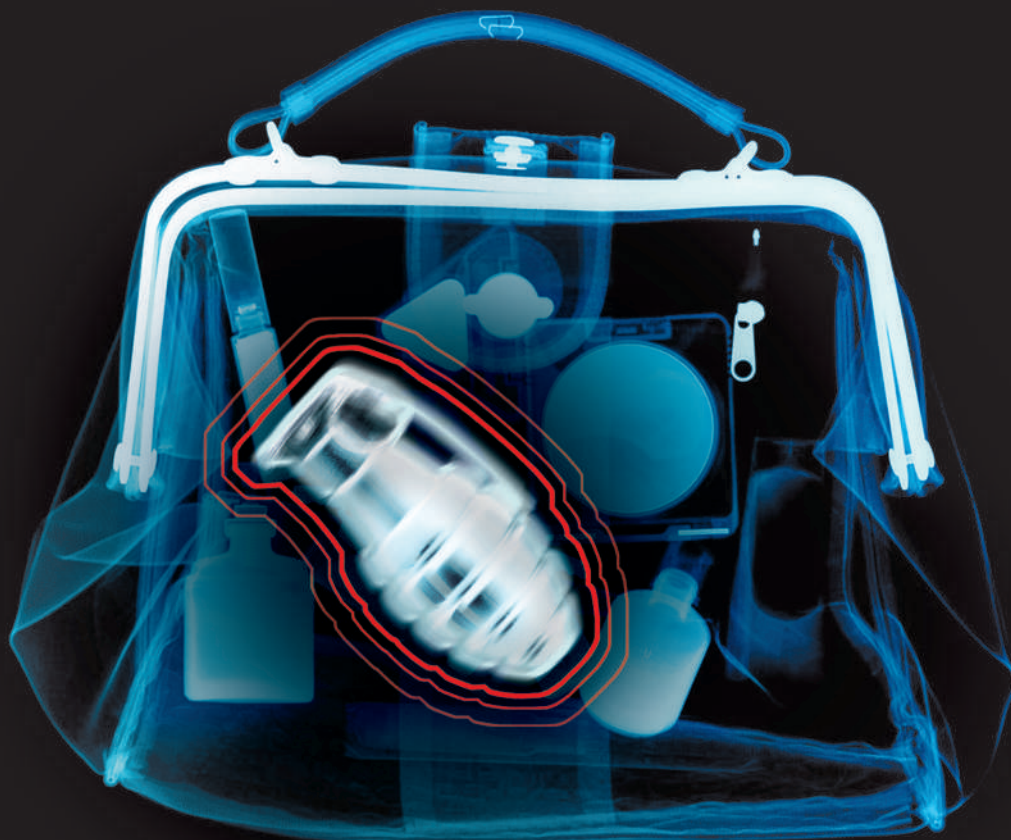
www.immunologs.com.ua

IGP
pharm



ПРОПЕС[®]

ЗНЕШКОДЖУЄ ЗАГРОЗУ. ЗБЕРІГАЄ ЖИТТЯ



- ідентифікує антигени атипичних клітин і формує потужну антиген-специфічну протипухлинну імунну відповідь
- дає початок активації протиінфекційного клітинного і гуморального імунітету
- знищує патогени, рекрутує макрофаги і активує фагоцитоз, зупиняє реплікацію вірусів



ПРОПЕС[®] – препарат для цілеспрямованої і раціональної терапії злоякісних новоутворень, передракових станів, хронічних інфекцій та вторинних імунodefіцитів. Регуляторні пептиди Пропесу – α -дефенсини і β -дефенсини – взаємодіють з неімуногенними фрагментами антигенів атипичних клітин, перетворюючи їх на імуногенні. В результаті пухлина стає вразливою для імунної системи. Дефенсини знищують інфекційні патогени і одночасно індукують проліферацію імунокомпетентних клітин – CD4 і CD8. У разі будь-якої небезпеки імунна система вчасно отримує здатність організувати потужну антиген-специфічну протидію у відповідь.

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.immunologs.com.ua

IGP
pharm

