

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал

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

Том 12, № 4, 2022



4

ZASLAVSKY[®]
Publishing house

www.mif-ua.com



«Аксімед»
завжди
попереду!

НА БАЗІ КЛІНІКИ «АКСІМЕД» ВІДКРИТО СУЧАСНИЙ

ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

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

ПРОВДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



ЛІКУВАННЯ
ХРАПУ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55

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, № 4, 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, № 4, 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_iliyna@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. 6,74

Зам. 2022-pjs-48. 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: ТОВ «Ландпресс»

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. (Кропивницький)

Паньків В.І. (Київ)

Страфун С.С. (Київ)

Сулима В.С. (Івано-Франківськ)

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, № 4, 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 6,74
Order 2022-pjs-48. 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: Landpress Ltd.

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

Bystriyska 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)
Klymovytkyy F. (Kropyvnytskyi)
Pankiv V. (Kyiv)
Strafun S. (Kyiv)
Sulyma V. (Ivano-Frankivsk)
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

Звернення головного редактора проф. Н.В. Григор'євої	6
Звернення заступника головного редактора проф. Г. Реша	7

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

Менеджмент остеопорозу
в умовах воєнного стану:
досвід Українського центру
остеопорозу та виклики війни 8

Умаров Ф.Х., Матанов З.М.
Мінеральна щільність кісткової тканини
та інші фактори ризику в дітей та підлітків
із низькоенергетичними переломами
довгих кісток.....15

Климовицький Ф.В., Климовицький В.Г.,
Дєдх Н.В.
Вплив альфакальцидолу на регенерацію
кістки у щурів старечого віку 21

Страфун С.С., Богдан С.В., Юрійчук Л.М.,
Страфун О.С.
Консервативне лікування хворих
із вторинним адгезивним капсулітом
плечового суглоба 28

Біловол О.М., Князькова І.І., Фролова Т.В.,
Циганков О.І., Жадан А.В.
Артеріальна жорсткість у жінок
з артеріальною гіпертензією
та післяменопаузальним остеопорозом 34

Letter from Editor	
Prof. N. Grygorieva	6
Letter from Deputy Editor-in-Chief	
Prof. H. Resch	7

**N.V. Grygorieva, M.A. Bystrytska,
Vas.V. Povorozniuk**
Management of osteoporosis
during martial law: the experience
of the Ukrainian Center of Osteoporosis
and the challenges of war 8

F.X. Umarov, Z.M. Matanov
**Bone mineral density and other
 risk factors in children and adolescents
 with low-energy fractures
 of long bones 15**

**F.V. Klymovytskyy, V.G. Klymovytskyy,
N.V. Dedukh**
Effect of alfacalcidol on bone
regeneration in senile rats 21

S.S. Strafun, S.V. Bohdan, L.M. Yuriychuk,
O.S. Strafun
Conservative treatment
of patients with secondary
adhesive capsulitis 28

**O.M. Bilovol, I.I. Kniazkova, T.V. Frolova,
O.I. Tsygankov, A.V. Zhadan**
Arterial stiffness in postmenopausal
women with arterial
hypertension..... 34

<i>Бистрицька М.А., Мусієнко А.С., Заверуха Н.В., Солоненко Т.Ю., Григор'єва Н.В.</i>	<i>M.A. Bystrytska, A.S. Musiienko, N.V. Zaverukha, T.Yu. Solonenko, N.V. Grygorieva</i>
Вивчення безпечності та ефективності ородиспергуючої форми мелоксикаму (Мовіксикам® ОДТ) у хворих з болем у нижній частині спини 41	Evaluation of the safety and effectiveness of the orodispersible form of meloxicam (Movixicam® ODT) in patients with lower back pain 41

Огляди

<i>Джус М.Б., Кулик М.С., Карасевська Т.А., Мостбауер Г.В., Івашківський О.І., Потьомка Р.А., Новицька Г.Л.</i>
Саркопенія та ревматичні захворювання: чи існує зв'язок? 48

Подяка рецензентам..... 58

Reviews

<i>M.B. Dzhus, M.S. Kulyk, T.A. Karasevska, H.V. Mostbauer, O.I. Ivashkivskyi, R.A. Potomka, H.L. Novytska</i>
Sarcopenia and rheumatic diseases: is there any connection?..... 48

Acknowledgement to Reviewers..... 58

Шановний читачу!

Ось і добігає кінця 2022 рік. Цей рік особливий у житті кожного українця, і він запам'ятається назавжди. Рік, який приніс біль, страх, відчай і втрати. Але це також рік народження особливої нації українців, яка продовжує дивувати й надихати світ!

Перед вами останнє, четверте число нашого журналу в цьому році. І мені приємно відкривати його разом з моїм колегою, заступником головного редактора нашого журналу, професором Віденського університету Генріхом Решем (Heinrich Resch). Наші іноземні друзі й колеги підтримують нас протягом усієї російської агресії як в організації допомоги нашим пацієнтам, які стали вимушеними переселенцями за кордоном, так і в реалізації міжнародних наукових проєктів.

Незважаючи на виклики війни, ми продовжуємо працювати і як лікарі, і як науковці. Це число журналу відкриває стаття з аналізом роботи Українського науково-практичного центру проблем остеопорозу за останні 4 роки. Лікування хворих з остеопорозом і його ускладненнями в Україні протягом останніх років утруднюється численними викликами. Спочатку COVID-19, тепер війна. Проте в цих умовах формується унікальний український досвід щодо розширення можливостей телемедицини, online-технологій, і цей досвід, безумовно, стане цінним надбанням не лише України, але й цілого світу.

Для розвитку науки в країні надзвичайно важливим є проведення доклінічних досліджень, тому публікація наших колег, присвячена особливостям регенерації кісткової тканини в експерименті на тлі використання сполук вітаміну D, свідчить про збереження і розвиток потенціалу українських експериментаторів, що є необхідним базисом для подальших клінічних досліджень.

У цьому числі журналу читач також знайде низку цікавих оригінальних клінічних досліджень. Їх відкриває стаття наших колег з Ташкента (Республіка Узбекистан), які діляться результатами своїх наукових досліджень щодо стану кісткової тканини в дітей і підлітків з низькоенергетичними переломами. Крім того, для травматологів буде цікавою стаття українських колег про результати консервативного лікування хворих з вторинним адгезивним капсулітом плечового суглоба.

Цьогоріч на шпальтах нашого журналу ми публікували огляд літератури, присвячений механізмам взаємозв'язку між артеріальною жорсткістю, кальцифікацією судин і остеопорозом. У цьому числі журналу ви зможете ознайомитись з результатами власних досліджень науковців з Харкова, присвячених стану артеріальної стінки в жінок з артеріальною гіпертензією та остеопорозом. Високоякісні дослідження, публікації та активна участь у житті Асоціації остеопорозу наших колег з прифронтових міст надихають багатьох і дають сили рухатись вперед.

У нашому журналі ми намагаємось постійно знайомити читачів з новою і цікавою інформацією, яка з'являється в міжнародному науковому просторі мало не щодня. Тому огляди літератури, що стосуються кістково-м'язової системи, геріатричних феноменів і дотичних тем, завжди є актуальними. У цьому числі журналу читач знайде літературний огляд, присвячений зв'язку між саркопенією і ревматичними захворюваннями.

На порозі новий 2023 рік. Рік, з яким в українців пов'язане лише одне бажання — наша перемога! Попереду нас ще чекає складний час, але ми віримо, що цей рік стане роком повернення. Повернення наших співвітчизників, воїнів, полонених додому, а тих, хто продовжує працювати й тримати оборону на своєму місці в різних куточках України, — до звичайного життя. Життя без повітряних тривог, відключення електроенергії, комендантської години. У колі рідних і близьких у нашій оновленій вільній Україні. Тож зичимо вам, щоб ваші бажання обов'язково збулись!

Головний редактор журналу,
президент Української асоціації остеопорозу,
доктор медичних наук, професор Н.В. Григор'єва ■

DOI: <https://doi.org/10.22141/pjs.12.4.2022.343>

Invited by Prof. Nataliia Grygorieva, it is my pleasure to write an editorial for this highly esteemed journal. As early as many years ago, I was motivated by Prof. Vladyslav Povoroznyuk, the outstanding medical doctor, scientist, visionary, and, above all, friend, to actively participate in editing this professional journal and have been acting as co-editor ever since. Therefore, I have been following all issues for several years. I have always been trying to contribute articles drawn up by my working group in Vienna. It was also Vladyslav who taught me to understand the diverse cultural heritage of Ukraine. He pointed out to me its ancient Greek roots which are also my roots. Whatever is said about this country at present is difficult for me to understand from the standpoint of this region's history, mainly because for me the history of this region starts in antiquity and the colonization of the Greeks. Until today, many names of villages but also other terms bear witness to this. The great view of an entire cultural heritage should, in fact, be above low pseudo-geopolitical thinking.

In many cities and at many universities which have been covered by the media now because of inhuman and brutal destruction I held lectures as well as got to know and appreciated highly intellectual people.

We are faced with the worst situation since World War II and nobody really understands why. The events leave us perplexed but not speechless.

In these times, humanity must not be left behind. Austria, the country where I was born, always takes the side of peace and will always be available to help find peaceful solutions to conflicts. This is the way Austria interprets its neutrality.

Our thoughts are with the suffering Ukrainian people. We extend solidarity, assistance, and aid. We are thinking of all of those who fear for their families, friends, and home country. Among them are many of our fellow students and colleagues. The scientific community in Ukraine is seriously affected, the lives of many students and scientists are in danger or they have to seek refuge. Together we want to maintain the valuable and fruitful exchange in medical research with Ukraine as best as possible which has enriched our lives for decades. Students and scientists must know that they are welcome at any time.

In conclusion, let me mention a few medical facts.

Care for osteoporosis patients during times of crisis not war but also the COVID-19 pandemic is challenging. Due to catastrophic circumstances and various restrictions, the management of bone disease and fractures caused by osteoporosis has necessarily changed. An IOF-NOF-ESCEO global survey reported an increase in telemedicine consultations if technical possible during different crises. DXA scans are delayed or not performable and treatment decisions were mainly based on clinical risk factors. Fracture care is almost impossible. Moreover, outpatient units were temporarily closed, FLS services ceased and virtual fracture liaison clinics were established.

More than 40 % of clinicians worldwide reported difficulties in arranging appropriate osteoporosis medication alone during the COVID-19 crisis. Around 20 % of respondents reported delays in providing intravenous or subcutaneous medication.

We observed a decline in dispensing of parenteral and oral anti-osteoporotic drugs in Austria only during the first COVID-19 lockdown in March 2020, one can imagine that during the war a growing incidence of osteoporosis and all consequences are to be expected.

We share the conviction with the Austrian Academy of Sciences that "science, especially in times of conflict, can contribute to peace, stability and peaceful co-existence of people and associations". We consider an international exchange of scientists, even under the most difficult conditions, an important foundation for peace in Europe.

*Deputy Editor-in-Chief of the Journal Pain, Joints, Spine
Heinrich Resch*

MD, Professor of Internal Medicine

*Medical Department (Rheumatology/Bone Diseases & Gastroenterology), KH Barmherzige Schwestern,
St. Vincent Hospital, Vienna Academic Teaching Hospital, Medical University Vienna ■*

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

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

Менеджмент остеопорозу в умовах воєнного стану: досвід Українського центру остеопорозу та виклики війни

Резюме. Актуальність. Російська агресія критично вплинула на систему надання медичної допомоги хворим в Україні загалом і пацієнтам з остеопорозом та його ускладненнями зокрема. Руйнування медичних закладів, обмежений доступ у наданні екстреної та планової медичної допомоги, збільшення навантаження на деякі заклади охорони здоров'я у зв'язку зі значною кількістю біженців та переселенців — лише частина проблем, що постали перед українською медичною спільнотою. **Метою** роботи був аналіз особливостей надання діагностичної та консультативної допомоги в Українському науково-медичному центрі проблем остеопорозу (м. Київ) в умовах воєнного стану задля визначення основних викликів, пов'язаних з воєнною агресією, та можливостей їх усунення. **Матеріали та методи.** При ретроспективному аналізі даних оцінена робота Центру за 2019–2022 роки залежно від місяця й року спостереження, віку та статі обстежених, типу надання консультативної допомоги (онлайн чи офлайн). **Результати.** Проведений аналіз засвідчив зменшення процедур двохенергетичної рентгенівської абсорбціометрії (ДРА) та консультацій різних фахівців з початку запровадження воєнного стану в Україні. Відновлення роботи Центру, незважаючи на складнощі, пов'язані з логістичними та іншими причинами, відбулось вже через 2 тижні у форматі онлайн та через 1,5 міс. після початку воєнного стану офлайн. Незважаючи на зменшення кількості проведених процедур ДРА (на 84,3 % у квітні та 24,7 % у травні 2022 року порівняно з показниками 2019 року) та офлайн-консультацій (на 93,6 % у березні, 66 % у квітні та 11,2 % у травні 2022 року порівняно з показниками 2019 року) протягом воєнного стану робота Центру характеризується впровадженням онлайн-консультацій, частка яких у перші місяці після російського вторгнення становила 66–100 % від усіх консультацій. **Висновки.** Налагоджена робота з використанням телемедицини дозволяє зберегти надання медичної допомоги хворим з остеопорозом та його ускладненнями на належному рівні, незважаючи на виклики, пов'язані з воєнним станом.

Ключові слова: остеопороз; воєнний стан; війна; двохенергетична рентгенівська абсорбціометрія; лікування

Вступ

Остеопороз та його ускладнення — малотравматичні переломи — є важливою медико-соціальною проблемою, особливо в осіб літнього віку, що пов'язано зі збільшенням показників непрацездатності та смертності, а також порушенням якості життя. Остеопороз часто називають «мовчазною епідемією» через відсутність характерних клінічних ознак, особливо на ранніх стадіях захворювання. Тому вчасна діагностика захворювання з використанням сучасних методів оцінки мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) за допомогою двохенергетичної рентгенівської денситометрії (ДРА) чи комп'ютерної

томографії та оцінка ризику основних остеопоротичних переломів є вкрай важливою. На сьогодні методика ДРА й оцінка ризику основних остеопоротичних переломів за допомогою опитувальника FRAX є не тільки інструментами для встановлення діагнозу остеопорозу та визначення ризику переломів, але й важливими засобами, які дозволяють ініціювати антиостеопоротичну терапію, тому їх широке впровадження дозволяє зменшувати медико-соціальний тягар захворювання [1].

Незважаючи на наявні рекомендації щодо менеджменту остеопорозу [2–4], за даними багатьох дослідників [1, 5, 6], у світі існують значні проблеми

з недостатньою діагностикою захворювання та ініціацією антиостеопоротичного лікування. Останні посилились під час пандемії COVID-19. Дані IOF свідчать як про зменшення потенціалу використання діагностичних методик, зокрема FRAX [7], так і про обмеження у наданні медичної допомоги. Завдяки співпраці багатьох лікарських товариств [8, 9] у короткі терміни були розроблені та запропоновані практичній медицині рекомендації щодо менеджменту остеопорозу в умовах пандемії COVID-19, які дозволили відновити злагоджену роботу в наданні допомоги хворим з остеопорозом та його ускладненнями.

Проте в XXI сторіччі Україна стикнулася ще з одним неймовірним викликом, пов'язаним з російським вторгненням, яке на сьогодні триває більше ніж 9 міс. Воно призвело не тільки до внутрішньої та зовнішньої міграції населення України, порушення звичних умов життя, але й до низки важливих проблем у наданні планової та екстреної медичної допомоги хворим з остеопорозом та його ускладненнями, обмежило можливості вчасної діагностики захворювання та доступу до сучасних методів лікування. За даними міністра охорони здоров'я України на 11.11.2022, з початку повномасштабного вторгнення російськими окупантами зруйновано повністю 144 заклади охорони здоров'я, ще 958 мають різний ступінь пошкодження. Найбільше закладів охорони здоров'я пошкоджено у Харківській (249), Донецькій (210), Миколаївській (149) та Київській (121) областях [10]. Станом на 01.11.2022 Управління Верховного комісара ООН у справах біженців зафіксувало 7,8 млн біженців з України в Європі, серед яких 4,5 млн було зареєстровано для тимчасового захисту (як переселенці) [11].

Різні регіони України залежно від їх локалізації зіткнулися з низкою різних проблем від зменшення уваги до захворювання, зміни фізичної активності та порушення звичного режиму харчування пацієнтів до обмеження доступу в наданні першої медичної допомоги хворим з переломами та неможливості продовжувати чи розпочати антиостеопоротичне лікування через відсутність доступу до ліків. На сьогодні аналога цієї ситуації у світі нема, попередні воєнні конфлікти в різних регіонах світу були менш масштабними, мали менш інтенсивний характер чи були менш тривалими й меншою мірою позначались на наданні допомоги хворим, зокрема й із остеопорозом та його ускладненнями. Тому рекомендацій щодо менеджменту остеопорозу в умовах воєнного стану у світі не існує, і українські лікарі здобувають свій власний досвід у менеджменті остеопорозу в умовах війни.

Мета роботи — проаналізувати особливості надання діагностичної та консультативної допомоги в Українському науково-медичному центрі проблем остеопорозу (м. Київ) в умовах воєнного стану та визначити основні виклики, пов'язані з воєнною агресією.

Матеріали та методи

У рамках одномоментного дослідження ретроспективно оцінена діяльність роботи Центру за 2019–2022 роки. Аналізували кількість виконаних процедур ДРА та консультацій лікарів. Аналіз результатів проводили залежно від місяця й року спостереження, віку та статі обстежених, типу надання консультативної допомоги (онлайн чи офлайн).

Дослідження проведено з дотриманням принципів біоетики: основних положень Конвенції Ради Європи про права людини й біомедицину (1997), GCP (1996), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2000 рр.) і Наказу МОЗ України № 281 (2000 р.). Усі особи, які звернулись у Центр протягом вищезначеного періоду, підписували власноруч і добровільно інформовану згоду про використання їх результатів у рамках наукових досліджень.

Через можливий вплив COVID-19, який обмежував роботу Центру в 2020–2021 роках, показники діяльності роботи Центру в 2019 році були обрані як референтні. У зв'язку з наявними даними за 11 міс. 2022 року порівняння показників залежно від року спостереження проводили на основі розрахунку 11-місячних показників відповідного року.

Результати

Аналіз вікової та статеві структури осіб, які звернулись по допомогу в Український науково-медичний центр проблем остеопорозу в 2019–2022 роках, виявив, що 75,2 % були віком старше від 50 років (середній вік осіб, які звернулись по допомогу у 2022 році, становив $56,93 \pm 19,87$ року і не відрізнявся від показників попередніх років). Аналіз статевої структури осіб, які звернулись у Центр для обстеження і отримання допомоги, виявив значне переважання осіб жіночої статі протягом усього періоду спостереження (2019 р.: 90,1 %; 2020 р.: 89,8 %, 2021 р.: 89,1 та 2022 р.: 88,8 %).

Аналіз роботи Центру в 2022 році продемонстрував, що початок російської агресії та запровадження воєнного стану в Україні значуще вплинули на організацію надання медичної допомоги хворим з остеопорозом. Протягом перших двох місяців війни у Центрі не було проведено жодної ДРА у зв'язку із перепрофілюванням медичного закладу, у якому базується Центр, для надання екстреної медичної допомоги, проте вже через 2 тижні після початку воєнного стану були відновлені онлайн-консультації хворих. З квітня 2022 року робота Центру відновилась як щодо надання консультативної допомоги, так і обстеження за допомогою ДРА. З травня 2022 року, незважаючи на логістичні та організаційні складнощі, робота Центру була повністю відновлена.

Аналіз обстеження хворих Центру за допомогою ДРА продемонстрував, що за весь період спостереження (2019–2022 роки) найбільша кількість про-

цедур була виконана в 2019 році (3722) порівняно з даними 2020 (2426) та 2021 року (3622).

З 24.02.2022 по 30.03.2022 у Центрі не було проведено жодної ДРА (для порівняння: показник у січні 2022 року становив 240 процедур). З квітня 2022 року робота Центру частково була відновлена з виконанням ДРА (44 пацієнти), а з травня 2022 року кількість процедур ДРА прогресивно збільшувалась.

Аналіз проведених процедур ДРА у 2022 році засвідчив вірогідне зменшення їх кількості (за 11 міс. — 2330 процедур) порівняно з показниками 2019 року (3377), 2021 року (3622); кількість процедур була порівнянна з показниками 2020 року (2244). Загальна кількість ДРА за 11 міс. 2022 року була на 31,0 та 29,3 % відповідно меншою порівняно з показниками 2019 та 2021 років і на 3,8 % більшою порівняно з показником 2020 року. Динаміка виконання процедур ДРА залежно від року та місяця спостереження наведена на рис. 1.

Частка процедур ДРА в перші місяці збройної агресії зменшилась на 84,3 % у квітні та 24,7 % у травні 2022 року порівняно з показниками 2019 року. Середня кількість ДРА за 6 наступних місяців (червень — листопад) була на 18,2 % меншою порівняно з показниками 2019 року та на 24,2 % меншою порівняно з показником 2021 року.

Слід відмітити, що кількість залученого до надання діагностичної та медичної допомоги персоналу Центру під час воєнного стану зменшилась на 30–50 % залежно від місяця спостереження, що пов'язано з внутрішньою та зовнішньою його міграцією, на відміну від періоду пандемії COVID-19, коли весь персонал Центру працював у штатному режимі.

Аналіз показників ДРА за період спостереження в обстежених осіб віком 50 років і старше у 38,3 % жінок виявив остеопороз (показник $T \leq -2,5 SD$), у 46,6 % — остеопенію (низьку МЩКТ), у 15,1 % —

нормальні показники МЩКТ. Відповідні показники у чоловіків становили 22,7; 49,7 та 27,6 %.

Подібна динаміка показників отримана й при аналізі надання консультативної допомоги в Центрі. Вже через 2 тижні після початку введення воєнного стану в Україні в Центрі були відновлені онлайн-консультації хворих (24 — у березні). З квітня 2022 року робота Центру відновилась із наданням консультативної допомоги, переважно в онлайн-форматі (58 консультацій порівняно з 44 консультаціями офлайн). З травня 2022 року, незважаючи на логістичні та організаційні складнощі, робота Центру була повністю відновлена з наданням консультативної допомоги в змішаному режимі.

Якщо за 11 міс. 2019 року була проконсультована 3721 особа, то за 11 міс. 2022 року — на 11,9 % менше (3279 осіб). Меншим було лише число хворих, проконсультованих у 2020 році (2784 осіб, на 25,2 % менше порівняно з показниками 2019 року, що пов'язано з пандемією COVID-19), а найбільшим цей показник був у 2021 році (4526 осіб за 11 міс., на 20,2 % більше порівняно з показниками 2022 року). При цьому, незважаючи на російську збройну агресію, показники надання консультативної допомоги фахівцями Центру за 11 міс. 2022 року були на 17,8 % вищими порівняно з відповідними показниками 2020 року. Показники надання консультативної допомоги залежно від місяця та року спостереження наведені на рис. 2.

Частка консультацій у перші місяці збройної агресії зменшилась на 93,6 % у березні, 66 % у квітні та 11,2 % у травні 2022 року порівняно з показниками 2019 року. Середня кількість консультацій фахівцями Центру у червні — листопаді 2022 року вірогідно не відрізнялась від показника за 2019 рік.

Важливою особливістю роботи Центру під час війни стала ініціація консультативної допомоги фахівцями Центру онлайн. Так, у березні 2022 року частка

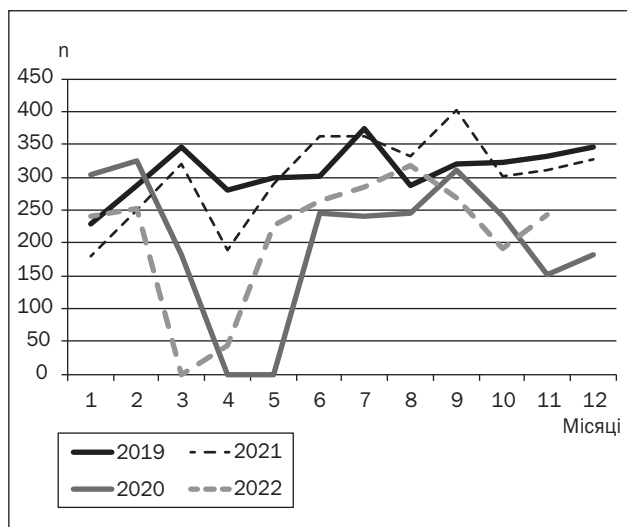


Рисунок 1. Динаміка рентгенденситометричних досліджень залежно від місяця та року спостереження в Українському науково-практичному центрі проблем остеопорозу

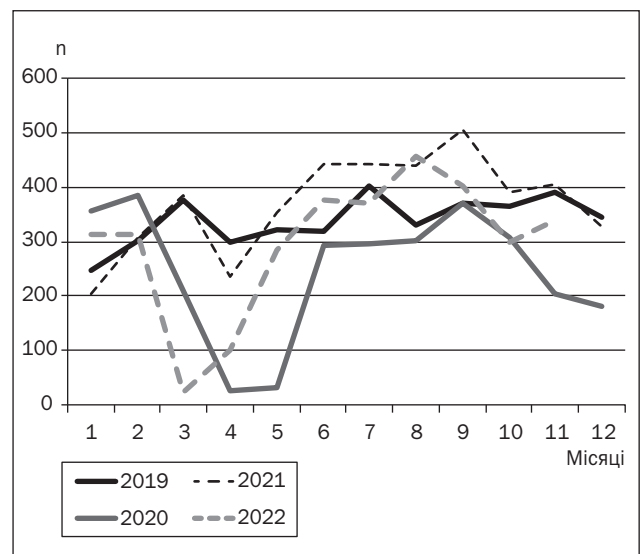


Рисунок 2. Динаміка надання консультативної допомоги в Українському науково-практичному центрі проблем остеопорозу залежно від місяця та року спостереження

онлайн-консультацій становила 100 %, у квітні — 57 %, у наступні місяці — 4,5–9 % від усіх проведених консультацій.

Обговорення

Діагностика та лікування системного остеопорозу часто є складним завданням у зв'язку з відсутністю чітких клінічних симптомів, які б свідчили про розвиток захворювання. Часто першим симптомом є малотравматичний перелом, який потребує не тільки ініціації антиостеопоротичного лікування, але й оцінки ризику наступних остеопоротичних переломів з визначенням подальшої стратегії менеджменту захворювання. Проведене недавно в 29 країнах дослідження SCOPE [1] засвідчило недостатній рівень надання медичної допомоги хворим з остеопорозом, що пов'язано з низкою різних причин, серед яких низька інформованість хворих щодо захворювання і можливостей його лікування, низька прихильність до призначеної терапії та багато інших. Важливим викликом, який значуще порушив можливості надання допомоги хворим з остеопорозом у XXI сторіччі, стала пандемія COVID-19, яка на певний час обмежила доступ хворих до надання медичної допомоги, знизила комплаєнтність хворих у зв'язку з об'єктивними та суб'єктивними причинами, висунула питання щодо безпечності антиостеопоротичної терапії. Розробка рекомендацій щодо менеджменту системного остеопорозу низкою міжнародних організацій дозволила швидко розробити стратегії менеджменту хворих залежно від ризику в них остеопоротичних переломів та доступності медичної допомоги.

Російська агресія в Україні, яка розпочалась у лютому 2022 року і триває вже понад 9 міс., поставила перед українськими лікарями та науковцями низку питань, відповіді на які неможливо отримати з літературних джерел, оскільки подібний досвід відсутній. Менеджмент пацієнтів з остеопорозом в умовах війни у великій європейській країні ставить різноспрямовані завдання залежно від регіону (окупована територія, прифронтові міста чи регіони зі збільшенням чисельності населення у зв'язку з вимушеним переселенням) та інших факторів.

В Україні найбільшим центром, який, зокрема, координує надання медичної допомоги хворим з остеопорозом із використанням сучасних методик діагностики та лікування і залученням різних фахівців (травматологів, ревматологів, ендокринологів, неврологів, реабілітологів тощо), є Український науково-практичний центр остеопорозу. Центр створений завдяки Українській асоціації остеопорозу в 1998 році та розташований на базі ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» (м. Київ). Центр надає консультативну та лікувальну допомогу особам з патологією опорно-рухового апарату, зокрема остеопорозом та його ускладненнями, з різних регіонів України. Багаторічний досвід роботи Центру став підставою для його нагородження у 2021 році бронзовою зіркою [12] як одного з найкращих цен-

трів глобальної програми Міжнародного фонду остеопорозу Capture the Fracture®, яка надає підтримку в координації антиостеопоротичного лікування хворим з остеопоротичними переломами (Post-Fracture Care Coordination Programs; Fracture Liaison Services) у всьому світі.

Злагоджену роботу Центру перервала російська агресія. Вона призвела не тільки до внутрішньої та зовнішньої міграції населення України, порушення звичних умов життя, але й до низки важливих проблем у наданні планової та екстреної медичної допомоги хворим з остеопорозом та його ускладненнями, обмежила можливості вчасної діагностики захворювання та доступу до сучасних методів лікування. Тому метою даної роботи став аналіз особливостей надання діагностичної та консультативної допомоги в Центрі й визначення основних викликів, пов'язаних з воєнною агресією, які постали перед лікарями та пацієнтами.

Ретроспективний аналіз роботи Центру за 2019–2022 роки з оцінкою кількості проведених процедур ДРА та консультацій різних фахівців дозволив встановити вірогідне зменшення кількості ДРА за 11 міс. 2022 р. (на 31,0 та 29,3 % менше порівняно з показниками 2019 та 2021 років), яка досягала рівня 2020 року. Якщо найбільш виражене зменшення кількості процедур ДРА у квітні та травні 2020 року було пов'язане з обмеженням надання медичної допомоги через COVID-19, то у 2022 році найбільш низькі показники виконання ДРА протягом березня й квітня були пов'язані з неможливістю чи обмеженням надання офлайн планової медичної допомоги через російську агресію. Наші результати збігаються з даними колег з регіонів, що опинились в окупації [13] та прифронтових містах [14], які підтверджують обмеження надання планової медичної допомоги хворим з остеопорозом.

Середня кількість ДРА за 6 наступних місяців (червень — листопад) 2022 року в Центрі, незважаючи на відновлення надання медичної допомоги, була на 18,2 та 24,2 % відповідно меншою порівняно з показниками 2019 та 2021 років на відміну від даних наших колег [14], які підтвердили збільшення кількості обстежених за допомогою ДРА у Запоріжжі на 48 % (за березень — жовтень 2022 року) порівняно з відповідним показником у 2021 році, що автори пов'язують з великою кількістю евакуйованих, у першу чергу з Донецької та Херсонської областей, та закриттям альтернативних центрів.

Обмеження у наданні медичної допомоги хворим з остеопорозом та його ускладненнями під час російської агресії було підтверджено зменшенням кількості консультацій фахівцями Центру в 2022 році. Загалом за 11 міс. 2022 року було проконсультовано на 11,9 та 20,2 % менше пацієнтів порівняно з відповідними показниками 2021 року. При цьому, незважаючи на російське вторгнення, показники надання консультативної допомоги за 11 міс. 2022 року були на 17,8 % вищими порівняно з відповідними по-

казниками 2020 року. Крім того, слід відмітити, що війна ініціювала надання консультативної допомоги фахівцями Центру онлайн, і незважаючи на численні складнощі протягом перших тижнів війни, надання консультативної допомоги було відновлено в режимі онлайн. Частка онлайн-консультацій у березні 2022 року становила 100 %, у квітні — 57 %, у подальшому при відновленні доступу до планової медичної допомоги в Центрі вона вірогідно зменшилась (4,5–9 % від усіх проведених консультацій), проте залишається важливою у структурі надання медичної допомоги хворим з остеопорозом та його ускладненнями. Очевидно, що досвід роботи Центру в попередні роки, зокрема й під час пандемії COVID-19, дозволив швидко налагодити надання консультативної допомоги онлайн, зокрема й хворим, які стали вимушеними переселенцями в Україні та за її межами.

З початком збройної агресії фахівці, які надають допомогу хворим з остеопорозом та його ускладненнями в різних регіонах України, залежно від їх локації зіткнулися з низкою різних проблем: від зменшення уваги до захворювання, зміни фізичної активності та порушення звичного режиму харчування до обмеження доступу у наданні першої медичної допомоги хворим з переломами та неможливості продовжувати чи розпочати антиостеопоротичне лікування через відсутність доступу до ліків. Аналіз роботи Центру протягом воєнного стану в Україні та досвід наших колег [13] дозволяють виділити низку викликів, які постають перед лікарями та пацієнтами з остеопорозом та його ускладненнями:

— **зменшення уваги** до проблеми (думка про те, що остеопороз наразі не головна проблема і його діагностику та лікування можна відтермінувати);

— **відтермінування ініціації терапії** остеопорозу у зв'язку з обмеженням доступу до медичної допомоги через руйнування чи закриття (обмеження роботи) лікувальних установ та фінансовими обмеженнями хворих;

— **вимушені «канікули»** в терапії остеопорозу через обмежений доступ до придбання ліків (зумовлений логістичними проблемами, особливо в окупованих регіонах і прифронтових містах, та фінансовими труднощами хворих) та до парентерального введення препаратів (зокрема, через закриття (перепрофілювання) медичних закладів) у разі призначення ін'єкційних бісфосфонатів;

— **порушення прихильності до лікування** остеопорозу (пов'язане з думкою про те, що на даному етапі остеопороз не головний, та фінансовими обмеженнями пацієнтів), а також належної саплементації кальцію та вітаміну D;

— **зміна режиму фізичної активності** (вимушені фізичні перевантаження у переселенців, обмеження фізичних навантажень через тривале перебування в укриттях під час повітряних тривог та закриття спортивних центрів);

— **обмежений доступ до виконання ДРА та інших методів** для оцінки стану кісткової тканини (інструментальних та лабораторних) перед оперативними

втручаннями з приводу переломів, зокрема в осіб літнього віку, осіб груп ризику;

— **зменшення бажання та можливості пацієнтів** відвідувати планові медичні процедури у зв'язку із частими вимкненнями електроенергії та порушенням роботи громадського транспорту під час повітряних тривог, навіть у містах, які наразі далеко від лінії фронту;

— **зменшення кількості медичного персоналу**, залученого до надання медичної допомоги, з причини внутрішньої та зовнішньої його міграції;

— **складнощі в комунікації** пацієнта та лікаря через їх психоемоційне перевантаження та хронічний стрес;

— збільшення кількості хворих з **постімобілізаційним остеопорозом** (зокрема, з окупованих регіонів та військовослужбовців після полону), що вимагає налагодження структуризованої медичної допомоги на різних етапах із залученням мультифахової команди лікарів та реабілітологів;

У зв'язку з вищенаведеним важливими є:

— **збереження та підтримання на належному рівні надання екстреної та планової медичної допомоги** хворим з остеопорозом та його ускладненнями в умовах: 1) окупації (закриття чи обмеження роботи медичних закладів); 2) збільшеного попиту (за умови збільшеної кількості біженців чи переселенців); 3) відсутності/обмеження електро- та теплопостачання в зимові місяці, необхідних для нормального функціонування медичних закладів;

— організація надання **реабілітаційної допомоги хворим** з переломами у зв'язку: 1) з переміщеннями як хворих, так і медичного персоналу; 2) руйнуванням реабілітаційних центрів, зокрема, в окупованих регіонах та прифронтових містах; 3) труднощами з електро- та теплопостачанням у зимові місяці;

— **ширша імплементація онлайн-допомоги** хворим з остеопорозом та його ускладненнями, зокрема: 1) для можливості віддаленої оцінки ризику остеопоротичних переломів та прийняття рішення про ініціацію антиостеопоротичного лікування; 2) вирішення питань про можливості змін у лікуванні остеопорозу; 3) забезпечення надання рекомендацій щодо фізичної активності, харчування тощо;

— необхідність не тільки надання спеціалізованої медичної допомоги щодо основного захворювання, але й часто **залучення до консультацій інших фахівців**, зокрема психолога.

Очевидно, що більш широка імплементація онлайн-консультацій з використанням опитувальника FRAX для оцінки ризику переломів та можливість динамічної оцінки стану пацієнта при обмеженому (відсутньому) доступі до планової медичної допомоги сприятиме підвищенню якості надання медичної допомоги хворим з остеопорозом та його ускладненнями в умовах війни в Україні.

Висновки

Проведений аналіз засвідчив зменшення процедур ДРА та можливості надання консультативної допомоги в Українському центрі проблем остеопорозу з

початку воєнного стану в Україні. Відновлення його роботи, незважаючи на складнощі, пов'язані з логістичними та іншими факторами, відбулось вже через 2 тижні у форматі онлайн та через 1,5 міс. після початку воєнного стану офлайн, і попри зменшення кількості проведених процедур ДРА характеризується збільшенням частки онлайн-консультацій. Налагоджена робота з використанням телемедицини дозволяє зберегти надання медичної допомоги хворим з остеопорозом та його ускладненнями на належному рівні, незважаючи на виклики, пов'язані з воєнним станом.

Конфлікт інтересів та інформація про фінансування. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і будь-якої фінансової підтримки при написанні даної статті.

Інформація про внесок кожного автора в підготовку статті. *Н.В. Григор'єва* — концепція дослідження, аналіз отриманих даних, написання статті; *М.А. Бистрицька, Вас.В. Поворозник* — збір матеріалу, редагування статті.

Список літератури

1. Kanis J.A., Norton N., Harvey N.C. et al. SCOPE 2021: a new scorecard for osteoporosis in Europe. *Arch. Osteoporos.* 2021 Jun 2. 16(1). 82. doi: 10.1007/s11657-020-00871-9. PMID: 34080059; PMCID: PMC8172408.
2. Kanis J.A., Cooper C., Rizzoli R., Reginster J.Y.; Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2019 Jan. 30(1). 3-44. doi: 10.1007/s00198-018-4704-5. Epub 2018 Oct 15. Erratum in: *Osteoporos Int.* 2020 Jan. 31(1). 209. Erratum in: *Osteoporos Int.* 2020 Apr. 31(4). 801. PMID: 30324412; PMCID: PMC7026233.
3. 2022 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. <https://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/Prevention-Treatment-GIOP-Guideline-Summary.pdf>.
4. Watts N.B., Adler R.A., Bilezikian J.P. et al. Osteoporosis in Men: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2012 June 1. 97(6). 1802-1822. doi: 10.1210/jc.2011-3045.
5. Pepe J., Agosti P., Cipriani C. et al.; Reposi investigators. Underdiagnosis and undertreatment of osteoporotic patients admitted in internal medicine wards in Italy between 2010 and 2016 (the REPOSI Register). *Endocrine.* 2021 Feb. 71(2). 484-493. doi: 10.1007/s12020-020-02553-5. Epub 2021 Jan 12. PMID: 33433894.
6. Miller P.D. Underdiagnoses and Undertreatment of Osteoporosis: The Battle to Be Won. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2016. 101(3). 852-859. doi: 10.1210/jc.2015-3156.
7. McCloskey E.V., Harvey N.C., Johansson H. et al. Global impact of COVID-19 on non-communicable disease management: descriptive analysis of access to FRAX fracture risk online tool for prevention of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2021 Jan. 32(1). 39-46. doi: 10.1007/s00198-020-05542-6. Epub 2020 Oct 14. PMID: 33057738; PMCID: PMC7556595.
8. Joint Guidance on Osteoporosis Management in the Era of COVID-19 from the ASBMR, AACE, Endocrine Society, ECTS & NOF. <https://www.asbmr.org/about/statement-detail/joint-guidance-on-osteoporosis-management-covid-19>.
9. Torres-Naranjo F., De la Peña-Rodríguez P., López-Cervantes R.E. et al. Joint position statement on management of patient with osteoporosis during COVID-19 contingency from the AMMOM, CONAMEGER, FELAEN, FEMECOG, FEMECOT, and ICAAFYD. *Arch. Osteoporos.* 2021 Jan 25. 16(1). 18. doi: 10.1007/s11657-020-00869-3. PMID: 33495916; PMCID: PMC7833891.
10. UKRInform. Режим доступу: <https://www.ukrinform.ua/rubric-regions/3611869-zagarbniki-zrujnuvali-144-zakladi-ohoroni-zdorova-se-ponad-950-poskodzenimoz.html>.
11. WHO Ukraine crisis response: October 2022 bulletin. Режим доступу: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-EURO-2022-6172-45937-67543>.
12. CTF map of Best Practice. Режим доступу: <https://www.osteoporosis.foundation/node/1609>.
13. Климовицький Ф.В. Лікування хворих на остеопороз в умовах війни. *Біль. Суглоби. Хребет.* 2022. № 3. С. 87-88.
14. Кожем'яка М., Чорний В., Дац Д., Масленников С. Особливості діагностики остеопорозу за умов воєнного стану. *Біль. Суглоби. Хребет.* 2022. № 3. С. 88.

Отримано/Received 05.12.2022

Рецензовано/Revised 22.12.2022

Прийнято до друку/Accepted 26.12.2022 ■

Information about authors

N.V. Grygorieva, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Clinical Physiology and Pathology of the musculoskeletal system, State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: crystal_ng@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-4266-461X>.
M.A. Bystrytska, MD, PhD, chief researcher of the Department Clinical Physiology and Pathology of the musculoskeletal system, State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-7755-1247>.
Vas.V. Povorozniuk, PhD, Senior researcher of the Department Clinical Physiology and Pathology of the musculoskeletal system, State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-6952-0969>.

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

Information about funding. The authors declare no financial support for obtaining the results and writing this article.

Authors' contribution. N.V. Grygorieva — concept of the study, analysis of the obtained data, writing the article; M.A. Bystrytska, Vas.V. Povorozniuk — collection of material, editing the article.

N.V. Grygorieva, M.A. Bystrytska, Vas.V. Povorozniuk

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

Management of osteoporosis during martial law: the experience of the Ukrainian Center of Osteoporosis and the challenges of war

Abstract. Background. Russian aggression has had a critical impact on the provision of medical care to the patients in Ukraine, in general, and to the patients with osteoporosis and its complications, in particular. Destruction of hospitals, limited access to emergency and planned medical care, and increased workload on some hospitals due to a significant number of refugees and internally displaced persons are only some of the problems faced by the Ukrainian medical community. The *purpose* of the study was to analyze the peculiarities of providing diagnostic and advisory care at the Ukrainian Scientific and Medical Center of Osteoporosis (Kyiv) during martial law in order to determine the main challenges associated with military aggression and the possibilities of their elimination. **Materials and methods.** In a retrospective analysis of the data, the Center's activity during 2019–2022 was evaluated depending on the month and year of the observation, the age and gender of the examinees, and type of the patients' visit (on-line or off-line). **Results.** The analysis confirmed the decrease in dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) procedures and consul-

tations of various specialists from the beginning of martial law in Ukraine. The resumption of the Center's work, despite difficulties related to logistical and other reasons, took place after 2 weeks in the on-line format and in 1.5 months after the start of martial law (off-line). Despite the decrease in the number of DXA procedures (by 84.3 % in April and 24.7 % in May 2022 compared to the indices in the same months in 2019) and off-line consultations (by 93.6 % in March, 66 % in April, and 11.2 % in May 2022 compared to the indices of 2019) during the martial law, the Center's work was characterized by the implementation of on-line consultations, the share of which in the first months after the Russian invasion was 66–100 % of all consultations. **Conclusions.** Well-established work using telemedicine allows maintaining the provision of medical care to the patients with osteoporosis and its complications at an appropriate level despite the challenges associated with martial law.

Keywords: osteoporosis; martial law; war; dual-energy X-ray absorptiometry; treatment

F.X. Umarov, Z.M. Matanov

State Institution "Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Traumatology and Orthopedics of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan", Tashkent, Republic of Uzbekistan

Bone mineral density and other risk factors in children and adolescents with low-energy fractures of long bones

Abstract. Background. There are an increasing number of children and adolescents with reduced age-related rate of bone mass accumulation, low bone mineral density (BMD) and low-energy fractures. This problem is widely discussed in the scientific literature. Purpose of the study was to assess the BMD in children and adolescents with low-energy fractures of long bones and to investigate some biochemical parameters of bone metabolism. **Materials and methods.** Body mass index (BMI), bone densitometry, levels of vitamin D, calcium, phosphorus and alkaline phosphatase in blood serum of 230 children and adolescents with low-energy fractures of long bones, aged 6 to 17 years, who underwent treatment due to the fractures were studied. **Results.** Fractures occurred predominantly in 41.3 % of the humerus and 43 % of the forearm bones. 20 % of children and adolescents had abnormal BMI values. Low BMD values in 86 of 230 examinees were detected in the lumbar spine, of which only 66 (76.7 %) had BMD abnormalities in the hip. In assessing vitamin D status, 19.3 % of the girls and 9.2 % of the boys had normal vitamin D values. A decrease in calcium level and an increase in alkaline phosphatase in blood serum were found. In terms of BMD and vitamin D status, the dependence of boys was statistically significant in the elementary and high school groups, while in girls it was only in the elementary school group. A direct link between low BMD and vitamin D has been established. **Conclusions.** Low BMD, vitamin D, impaired calcium-phosphorus metabolism and obesity in children and adolescents may be considered predictors of fracture occurrence.

Keywords: children; adolescents; fracture; bone mineral density; vitamin D; laboratory indices

Introduction

Osteopenia and osteoporosis are multifactorial and highly prevalent. They are often asymptomatic in childhood and adolescence [1]. In the classification in children and adolescents there is primary and secondary osteoporosis [2, 3]. Primary osteoporosis is mainly due to genetic disorders. An exception in this group is juvenile idiopathic osteoporosis, a condition with unknown pathophysiology in which no genetic abnormalities are found, but the search for possible candidate genes is not excluded.

Secondary osteoporosis includes a large group of pathologies and can occur with reduced physical activity, impaired sexual development, malnutrition, low levels of vitamin D, calcium, magnesium, low body weight, the presence of somatic diseases, treatment with glucocorticoids and other drugs that interfere with bone metabolism.

There has been an increase in the number of children and adolescents with reduced age-related rates of bone mass accumulation, low bone mineral density (BMD) and low-energy fractures. The identification of risk factors for low BMD and

osteoporosis in children and adolescents has been widely reported in the scientific literature [2, 4, 5]. 50 % of children and adolescents under 18 years of age have at least one fracture and 20 % have two or more fractures that occur with minimal trauma (low-intensity or low-energy trauma) [4]. To date, the area of research related to the development of osteoporosis in children is the most important and understudied in paediatric traumatology and entails orthopaedical problems.

With the introduction of modern bone densitometers into clinical practice, it is possible to diagnose BMD in children and adolescents with high accuracy, speed and safety. The International Society for Clinical Densitometry (ISCD) recommends that pediatric osteoporosis be defined by a combination of a Z-score ≤ -2 and the presence of a clinically significant fracture or long bone fracture and one or more vertebral compression fractures occurring without high-energy injury or with local disease regardless of BMD [6]. A precursor to osteoporosis may be low BMD, so early detection is important for prevention, initiation of treatment and specialized care [2].

Purpose of this study was to evaluate BMD in children and adolescents with low-energy fractures of long bones and to examine serum calcium, phosphorus, vitamin D and alkaline phosphatase.

Materials and methods

In the Clinic of Pediatric Traumatology of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Centre of Traumatology and Orthopedics of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, we studied the data of clinical, radiological and laboratory examination of 230 children and adolescents (173 boys and 57 girls) aged 6–17 years who were treated for low-energy fractures of long bones (Table 1).

In the clinic, the patients underwent diagnostic measures, including clinical, radiological examinations of the injured limbs, biochemical tests and bone densitometry. The inclusion criteria for children and adolescents in the study were: fracture of long bones, absence of somatic pathology and autoimmune diseases, and absence of physical development disorders. Consent for bone densitometry and data processing was obtained from parents. The study was conducted in accordance with the ethical standards for examining children and adolescents with fractures, approved by the local committee on bioethics of State Institution “Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Traumatology and Orthopedics of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan”, protocol No. 12 dated December 4, 2019.

Bone densitometry. Bone mineral density was determined in 230 children and adolescents (57 girls and 173 boys) by dual-energy X-ray absorptiometry on a DMS STRATOS bone densitometer (France) using the Eurasian regulatory database. We used a pediatric program to assess the BMD of the lumbar spine (LS) (L_1 – L_4 , frontal projection) and the proximal femur (PF) (Dual Hip program). Examination of children and adolescents was performed on day 2–3 after surgical treatment. The level of mineralization was assessed by absolute BMD values using the Z-score at the studied skeletal levels, compared with the statistical average for healthy children and adolescents of the same age and sex. The diagnosis of osteoporosis was made by the presence of a fracture and low BMD (Z-score less than –2.0 and below), and attention was paid to children’s complaints of pain (pre-fracture condition) in the spine and extremities after vigorous physical activity. Low BMD (osteopenia) was assessed at a Z-score of –1 to –2.0, with no complaints or anamnesis evidence of bone pathology. According to the recommendations, the presence of low BMD in only one of the examined skeletal segments (LS or H) in children with a low-energy fracture is sufficient for the conclusion.

Body mass index assessment. Body mass index (BMI) was calculated according to the conventional formula:

$BMI = \text{weight (kg)} / \text{height (m)}^2$. BMI status (normal, underweight, overweight, obese) was assessed on the basis of WHO standards for boys and girls of appropriate age [7].

Biochemical studies. Calcium (normal Ca: 2.2–2.55 mmol/l), phosphorus (normal P: 1.30–2.26 mmol/l) and alkaline phosphatase activity (normal ALP: 269–390 units/l) were determined in blood serum using electrolyte analyzer MINDRAY BS-330 (Japan) with standard reagent kits from the same company. The level of 25(OH)D was assessed by immunoluminescent analysis on a Roche HITACHI Cobas e 411 (Japan) using standard kits from the same company. Vitamin D status in children and adolescents was assessed according to recommendations: adequate level of supply: 30–50 ng/ml, insufficiency 21–29 ng/ml, deficiency 10–20 ng/ml, severe deficiency < 10 ng/ml [8].

Statistical processing of the data. A non-parametric method of assessing BMD was carried out using a four-field contingency table (comparison of percentages between two groups of children and adolescents), with significance of differences assessed by Chi-square to determine the strength of association between the studied features. The Spearman rank correlation coefficient (non-parametric method) was used to identify and assess the relationship between BMD (g/cm^2) (low values, osteoporosis) and vitamin D levels (ng/ml), i.e. between two series of quantitative indicators compared. The closeness of the relation between the characteristics is assessed conventionally: values of the correlation rank < 0.3 — weak closeness of the relation; > 0.3 but < 0.7 — moderate closeness of the relation, and values of 0.7 and more — evidence of high closeness of the relation. If a greater (lesser) value of one indicator corresponds to a greater (lesser) value of another indicator, a direct correlation link can be concluded. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results

In children and adolescents aged 6–17 years, low-energy fractures (falling from one’s own height) of the humerus and forearm were the most common (41.3 and 43 %, respectively). In an examination of 230 children and adolescents with fracture, 184 (80 %) of them had normal BMI values and 46 (20 %) had abnormal BMI values. Of the 173 boys, 138 (79.8 %) had a normal BMI, 7 (4 %) had a BMI below normal, 19 (11 %) were overweight and 9 (5.2 %) were obese. Of the 57 girls, 46 (80.7 %) had normal BMI, 4 (7 %) were below normal, 5 (8.8 %) were overweight and 2 (3.5 %) were obese.

When examined on a bone densitometer, 86 (37.4 %) children and adolescents with long bone fractures showed low BMD. When comparing the indices of low LS and PF, there were inconsistencies. While 86 examinees had abnormalities in LS, only 66 (76.7 %) of them had abnormali-

Table 1. Distribution of children with long bone fractures by sex, age and type of injury, n (%)

Sex		Age		Mechanism of injury	Segments			
Boys	Girls	6–10	11–17	Low-energy fracture	Humerus	Forearm bones	Femur	Shin bones
173 (75.2)	57 (24.8)	112 (48.7)	118 (51.3)	230 (100)	99 (43)	95 (41.3)	10 (4.3)	26 (11.4)

ties in PF, therefore, for further analysis we used Z-score of LS.

Children and adolescents with fractures were analyzed by groups: preschool age (6 years) — 25 children, junior school age (7–12 years) — 138 children, senior school age (13–17 years) — 67 children. The highest rate (60 %) of fractures was in junior school age children, lower in preschool age — 10.9 % and senior school age — 29.1 %. In each group in children and adolescents Z-score of the LS was analyzed for normal, low BMD, deviation from the reference norm, or osteoporosis (Table 2).

Statistically significant results were obtained when analyzing the presence of osteoporosis among girls of primary and high school age (χ^2 was 23.37, $p < 0.001$). No statistically significant differences in the osteoporosis presence were revealed when comparing the indices of boys of primary and high school age as well as boys and girls of these age groups. Statistically significant differences were found for the presence of low BMD between boys of primary and high school age (χ^2 was 4.35, $p < 0.04$), as well as in girls of the same age groups (χ^2 was 8.56, $p < 0.004$). Distinctive features were also revealed when comparing the preschool boys' group with adolescents of middle school age (χ^2 was 23.43, $p < 0.001$). Comparisons with the group of preschool age girls were not made, given the small number of children.

In the assessment of vitamin D levels, only 11 girls (19.3 %) out of 57 (Table 3) and 16 (9.2 %) boys out of 173 (Table 4) had normal vitamin D values. Boys had higher rates of vitamin D deficiency and insufficiency compared with girls. No statistically significant differences were found between the rates of vitamin D deficiency and insufficiency in the junior and senior school age groups in boys and girls.

A correlation analysis was performed between the BMD indices and vitamin D level. It was revealed that in girls of primary school age the dependence of signs was direct (low BMD indices related to low vitamin D level), statistically significant, ($p < 0.05$, Spearman correlation coefficient R was 0.34). No correlation of indices was detected in the high school girls' group. In the correlation analysis for boys in the elementary school group, the correlation of the signs between BMD and vitamin D was statistically significant (R was 0.85, $p = 0.000000$) and in the high school group (R was 0.43, $p = 0.0008$). Analysis of BMD and vitamin D in preschool children showed that the dependence of the signs was statistically insignificant.

When serum calcium levels were assessed, 57.83 % of the boys and 68.4 % of the girls had reduced serum calcium levels in the blood serum after the fracture (Tables 5, 6). Phosphorus levels in the blood serum in 97.7 % of the boys and 94.7 % of the girls were within normal limits (Table 5). Alkaline phosphatase values in the blood serum were elevated in 93 % of the boys and 89.5 % of the girls.

Discussion

Osteoporosis has been described as a “pediatric disease with geriatric consequences” [9]. The period of childhood, from infancy to adolescence, is crucial for bone health because up to 90 % of bone mass is formed by the end of puberty [5]. Dual-energy X-ray absorptiometry is the preferred method for clinical measurement of BMD in children and adolescents because of its accessibility, reproducibility, speed, low ionizing radiation, and availability of a pediatric reference base.

Table 2. Children and adolescents with osteopenia and osteoporosis of preschool, junior school, and senior school age, n (%)

Groups	Girls			Boys		
	Norm	Low BMD	Osteoporosis	Norm	Low BMD	Osteoporosis
Preschool age	5 (83.3)	1 (16.7)	–	17 (89.5)	3 (10.5)	–
Junior school age	30 (73.2)	8 (18.2)	3 (7.3)	61 (64.5)	22 (24)	11 (11.5)
Senior school age	4 (40)	3 (30)	3 (30)	27 (45.8)	19 (32.2)	13 (22)

Table 3. Distribution of vitamin D status in girls, n (%)

Groups/Quantity	Adequate (30–50 ng/ml)	Insufficient (21–29 ng/ml)	Deficient (10–20 ng/ml)	Severe deficiency (< 10 ng/ml)
Preschool age (6)	2 (33.3)	1 (16.7)	3 (50)	–
Junior school age (41)	8 (19.5)	15 (36.6)	18 (43.9)	–
Senior school age (10)	1 (10)	3 (30)	4 (40)	2 (20)
Total: 57	11	19	25	2

Table 4. Distribution of vitamin D status in boys, n (%)

Groups/Quantity	Adequate (30–50 ng/ml)	Insufficient (21–29 ng/ml)	Deficient (10–20 ng/ml)	Severe deficiency (< 10 ng/ml)
Preschool age (20)	2 (10)	9 (45)	9 (45)	–
Junior school age (94)	11 (11.7)	37 (39.4)	41 (43.6)	5 (5.3)
Senior school age (59)	3 (5.1)	24 (40.6)	28 (47.5)	4 (6.8)
Total: 173	16	70	78	9

In the scientific literature, the terms osteopenia, osteopenic syndrome, or low BMD are commonly used to describe BMD in children and adolescents to define a condition preceded by osteoporosis. The National Institute for Health and Clinical Excellence (ISCD) recommends using the term “low bone mineral density” in children and adolescents if the Z-score is -1 to -2 and osteoporosis if the Z-score is > -2.0 , combined with impaired bone quality, increased bone fragility and fractures [10].

We determined the BMD in 230 children and adolescents in the Tashkent population (Republic of Uzbekistan) on a bone densitometer 2–3 days after fracture. Given the peculiarities of bone tissue metabolism and the rate of BMD loss, this group of examinees can be considered as part of the population with certain risk factors that led to the fracture. It was found that the most frequent fractures (60 %) occurred in boys and girls of primary school age. To assess the risk factors that could lead to a low-energy fracture, we evaluated BMD, vitamin D levels, and indices reflecting bone metabolism — calcium, phosphorus, and alkaline phosphatase. Of the 230 children examined with a fracture, 37.4 % had low BMD.

According to the literature, the prevalence of low bone mineral density (osteopenia) in children can be 20.5 ± 1.1 % and varies from 14.6 ± 2.3 to 30.3 ± 4.0 % depending on age, sex and place of residence [11]. The data we obtained were slightly higher than these figures. Low BMD may be associated with a growth spurt, accompanied by desynchronization of bone mineralization, uneven distribution and reduction of minerals in bone areas, which affects bone mass accumulation. In girls, peak bone mass is formed by 11–12 years, in boys — by 13–14 years. Insufficient mineralization, the presence of osteopenia at this age explains the increased bone fragility, and fracture affects the peak of bone mass formation [12]. The formation of peak bone mass is also affected by many external factors related to the diet, such as deficiency of calcium, magnesium and other macro- and microelements, vitamin D, proteins, as well as low physical activity, etc. These factors lead to impaired peak bone mass formation with subsequent problems in adulthood.

According to the European study, 30–50 % of adolescents will have at least one fracture before the age of 17, and the risk of fracture is approximately 103–257 per 10,000 [13], which requires the identification of risk factors for low-

energy fracture, among which MPCT studies occupy a special place. To assess BMD in children and adolescents, an adequate area for examination is the LS in the frontal plane. According to our data, BMD studies in the PF are less reliable, because 23.3 % of children would have remained undetected with low BMD if there were no BMD scores in the PF of the spine. Scanning accuracy of the proximal femur in children can be affected by scanning factors (positioning and motion) and analysis issues (presence of open growth areas, visualization of the fibula, and location of the area of interest), as well as the variability of the growing skeleton [14]. It is not recommended to use PF scans in other studies either [15]. There is evidence from a study of forearm BMD in boys that also shows that this skeletal segment may also reflect the risk of fracture to a lesser degree [16]. We analyzed the presence of low BMCT in children and adolescents of preschool, elementary, and high school age. Statistically significant results were obtained when analyzing the osteoporosis index only among girls of elementary and high school age. Statistically significant differences between boys and girls of elementary and high school age were revealed for the low BMD.

The BMI assessment revealed fractures of the forearm bones in 4.8 % of obese children and adolescents. There is evidence from a study showing that an increase in body weight often leads to fractures in the distal radius, which is associated with incomplete bone adaptation in children due to the higher forces applied to the bones during a fall [17].

A significant factor is vitamin D, insufficiency and deficiency of which affect calcium metabolism, the formation of peak bone mass, muscle tone and tendency to fall. In our study, we found that normal vitamin D values were found only in 19.3 % of girls (low in 80.7 %) and in 9.2 % of boys (low in 90.8 %) without clinical signs of rickets. There was evidence of serum vitamin D insufficiency (less than 20 ng/ml) in 48.8 % of prepubertal children aged 6–10 years [18]. These data suggest that laboratory-detected vitamin D deficiency may occur more frequently than clinically significant signs of rickets.

A correlation analysis was performed between BMD and vitamin D levels, and it was found that the relationship was direct (i.e., a low level of BMD had a low level of vitamin D) statistically significant in girls and boys of primary school age, and only in boys of high school age. These data indicate

Table 5. Calcium, phosphorus, and alkaline phosphatase values in the blood serum of 173 boys with long bone fractures, n (%)

Calcium total			Phosphorus			Alkaline phosphatase		
Norm	Above norm	Below norm	Norm	Above norm	Below norm	Norm	Above norm	Below norm
71 (41)	2 (1.2)	100 (57.8)	169 (97.7)	3 (1.7)	1 (0.6)	10 (5.8)	161 (93)	2 (1.2)

Notes: normal values of Ca at the age of 2 to 18 years is 2.2–2.55 mmol/l, phosphorus — 1.30–2.26 mmol/l; alkaline phosphatase at the age of 4 to 17 years — 269.0–390.0 units/l.

Table 6. Calcium, phosphorus, and alkaline phosphatase values in the blood serum of 57 girls with long bone fractures, n (%)

Calcium total			Phosphorus			Alkaline phosphatase		
Norm	Above norm	Below norm	Norm	Above norm	Below norm	Norm	Above norm	Below norm
16 (28.1)	2 (3.5)	39 (68.4)	54 (94.7)	3 (5.3)	0	5 (8.7)	51 (89.5)	1 (1.8)

Note: normal indices are presented under Table 5.

a role of vitamin D in mineralization and bone mass formation. Analysis of BMD and vitamin D in preschool children showed that the dependence of the signs was not statistically significant. This may be due to the small number of children in this group or other factors that require additional research. One of the most common risk factors for low BMD, along with vitamin D, is calcium deficiency. Dietary calcium intake is approximately 50 % of the recommended dietary intake. In our study, low serum calcium levels were present after fracture in 68.4 % of girls and 57.8 % of boys. Calcium levels in blood serum may have been low before the fracture, because calcium deficiency may be asymptomatic in the child for a long time. At the same time, calcium deficiency is one of the main risk factors of decreased BMD and hypocalcemia, which leads to increased secretion of parathyroid hormone and increased osteoclastic bone resorption. Due to resorption, calcium balance is restored, but bone quality is impaired and BMD is reduced. Phosphorus levels in 97.7 % of boys and 94.7 % of girls remained normal, but the calcium/phosphorus ratio (1 : 1) was compromised by the decrease in calcium.

Alkaline phosphatase was chosen for analysis because it is involved in regeneration, is produced by osteoblasts and plays an important role in mineralization, increases inorganic phosphate levels and decreases the concentration of the mineral formation inhibitor extracellular pyrophosphate [19]. Alkaline phosphatase levels in blood serum were elevated after fracture and surgical or conservative treatment in 93 % of boys and 89.5 % of girls. This can be considered as a positive factor indicating the activation of osteoblasts taking part in regeneration, their biosynthesis of the organic bone matrix (collagen, proteoglycans, etc.); in addition, alkaline phosphatase initiates calcium accumulation in bone cells, and low calcium levels may have a negative effect on regeneration.

The data obtained indicate the need to develop a comprehensive approach for early identification of children at risk for osteoporosis, which is important for timely diagnosis and, if necessary, initiation of treatment to prevent fracture risk. Continuous monitoring of BMD in children with low BMD and osteoporosis, improvement of rehabilitation measures with correction of nutrition, sufficient intake of calcium and vitamin D, adequate physical activity, etc. are necessary.

Study limitations. This study reflects the characteristics of children and adolescents with low-energy fractures in the population of Tashkent (Republic of Uzbekistan). Depending on place of residence and environment, BMD, vitamin D status may vary in severity.

Conclusions

60 % of 230 examined children and adolescents had fractures in primary school age, 29.1 % in older school age, and 10.9 % in preschool age. A direct correlation between BMD and vitamin D status was detected in boys of elementary and high school age and in girls of elementary school age. Low BMD, vitamin D and calcium-phosphorus metabolism disorders may be considered as predictors of fractures in children and adolescents.

References

1. Campos L.M., Liphaut B.L., Silva C.A., Pereira R.M. Osteoporosis in childhood and adolescence. *J. Pediatr. (Rio J)*. 2003 Nov-Dec. 79(6). 481-488 (in Portuguese).
2. Ciancia S., van Rijn R.R., Högl W. et al. Osteoporosis in children and adolescents: when to suspect and how to diagnose it. *Eur. J. Pediatr.* 2022 Jul. 181(7). 2549-2561. doi: 10.1007/s00431-022-04455-2.
3. Sakka S.D., Cheung M.S. Management of primary and secondary osteoporosis in children. *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.* 2020 Nov 2. 12. 1759720X20969262. doi: 10.1177/1759720X20969262.
4. Korula S., Titmuss A.T., Biggin A., Munns C.F. A Practical Approach to Children with Recurrent Fractures. *Endocr. Dev.* 2015. 28. 210-225. doi: 10.1159/000381047.
5. Steffey C.L. Pediatric Osteoporosis. *Pediatrics in Review*. 2019. 40. 259. doi: 10.1542/pir.2017-0277.
6. Bishop N., Arundel P., Clark E. et al. Fracture prediction and the definition of osteoporosis in children and adolescents: the ISCD 2013 Pediatric Official Positions. *Journal of Clinical Densitometry*. 2014. 17. 275-280. doi: 10.1016/j.jocd.2014.01.004.
7. World Health Organisation. BMI-for-age (5–19 years). Available from: <https://www.who.int/tools/growth-reference-data-for-5to19-years/indicators/bmi-for-age>.
8. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A. et al.; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011 Jul. 96(7). 1911-1930. doi: 10.1210/jc.2011-0385.
9. Hightower L. Osteoporosis: pediatric disease with geriatric consequences. *Orthopaedic Nurs.* 2000. 19(5). 59-62.
10. ISCD 2019. Official Positions Pediatric. Available from: <https://iscd.org/wp-content/uploads/2021/09/2019-Official-Positions-Pediatric-1.pdf>.
11. Frolova O.V., Okhapkina N.F., Stenkovaya I.I. et al. Osteopenic disorders in schoolchildren: algorithm of diagnosis and prognostic criteria. *Pediatric International Medical Journal*. 2008. (4). 30-36. Available from: <http://dspace.nbuv.gov.ua/bitstream/handle/123456789/54122/07-Frolova.pdf?sequence=1>.
12. Tourilina E.V., Sveshnikov A.A., Astapenkov D.S. The spine mineral density in children and adults. *Genius Orthopedics*. 2007. 4. 115-119. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/mineralnaya-plotnost-pozvonochnika-u-detey-i-vzroslyh>.
13. Sarinhoa E.S.C., Melo V.M.P.P. Glucocorticoid-induced bone disease: mechanisms and importance in pediatric practice. *Rev. Paul. Pediatr.* 2017. 35(2). 207-215. doi: 10.1590/1984-0462;2017;35;2;00007.
14. Shchepliahyna L.A., Kruhlova Y.V., Moyseeva T.Iu. The origins of adult osteoporosis lie in childhood. *Treatment and prevention*. 2013. 5(1). 6-13. Available from: https://www.lechprof.ru/catalog/article/editorial/the_origins_of_osteoporosis_are_adults_in_children.
15. Chiarpenello J. Diagnosis of Osteoporosis in Children. *Endocrinol. Metab. Syndr.* 2016. 5. 237. doi: 10.4172/2161-1017.1000237.

16. Chevalley T., Bonjour J.P., Rietbergen B. et al. Fractures during childhood and adolescence in healthy boys: relation with bone mass, microstructure, and strength. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. 96. 3134-42. doi: 10.1210/jc.2011-1445.

17. Singhal V., Huynh C., Nimmala S. et al. Load-to-strength ratio at the radius is higher in adolescent and young adult females with obesity compared to normal-weight controls. *Bone.* 2022 Nov. 164. 116515. doi: 10.1016/j.bone.2022.116515.

18. Rajakumar K., Fernstrom J.D., Janosky J.E. et al. Vitamin D Insufficiency in Preadolescent African-American Children. *Clinical Pediatrics.* 2005. 44(88). 683-692. doi: 10.1177/0009922805044400.

19. Vimalraj S. Alkaline phosphatase: Structure, expression and its function in bone mineralization. *Gene.* 2020. 754(1448555). doi: 10.1016/j.gene.2020.144855.

Received 01.11.2022

Revised 06.12.2022

Accepted 10.12.2022 ■

Information about authors

Faizulla Umarov, Deputy Director for Organizational and Methodological Work of State Institution "Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Traumatology and Orthopedics of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan", Makhtumkuli Str, 78, Tashkent, 100047, Republic of Uzbekistan; phone: +998 (90) 9025776; e-mail: doca_005@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9334-4800>.

Zamirbek Matanov, Basic Doctoral Student of State Institution "Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Traumatology and Orthopedics of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan", Makhtumkuli Str, 78, Tashkent, 100047, Republic of Uzbekistan; phone: +998 (90) 5401059; e-mail: matanov.zamirbek@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2343-295X>.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest and no financial interest in the preparation of the article.

Information about funding. The article is a fragment of the dissertation of Matanov Z.M. on the topic: "Optimization of diagnosis and treatment of long bone fractures in children and adolescents with osteoporosis and osteopenia".

Authors' contribution: F. Umarov — conception and design of the study, analysis of the material and writing the article; Z. Matanov — examination of children and adolescents, participation in the generalization of the material and writing the article.

Умаров Ф.Х., Матанов З.М.

Державна установа «Республіканський спеціалізований науково-практичний медичний центр травматології та ортопедії Міністерства охорони здоров'я Республіки Узбекистан», м. Ташкент, Республіка Узбекистан

Мінеральна щільність кісткової тканини та інші фактори ризику в дітей та підлітків із низькоенергетичними переломами довгих кісток

Резюме. Актуальність. Відзначається збільшення кількості дітей та підлітків зі зниженими віковими темпами накопичення кісткової маси, низьким рівнем мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) та переломами. Ця проблема широко висвітлюється в науковій літературі. **Мета:** оцінити показники МЩКТ у дітей та підлітків із низькоенергетичними переломами довгих кісток і рівень кальцію, фосфору, вітаміну D та лужної фосфатази в сироватці крові. **Матеріали та методи.** Досліджено індекс маси тіла, показники кісткової щільності, рівні вітаміну D, кальцію, фосфору та лужної фосфатази в сироватці крові 230 дітей та підлітків (173 хлопчики та 57 дівчаток) віком від 6 до 17 років, які знаходились на лікуванні з приводу переломів довгих кісток. **Результати.** Переломи відбувалися переважно в плечовій кістці (41,3 %) та кістках передпліччя (43 %). У 20 % дітей та підлітків із переломом спостерігалися відхилення від нормальних показни-

ків індексу маси тіла. Низькі показники МЩКТ у 86 з 230 обстежених виявлено в поперековому відділі хребта, лише в 66 (76,7 %) випадках порушення МЩКТ були наявні в проксимальному відділі стегнової кістки. При оцінці статусу вітаміну D показники були нормальними в 19,3 % дівчаток і 9,2 % хлопчиків. Виявлено зниження рівня кальцію та підвищення лужної фосфатази в сироватці крові. За показниками кореляції МЩКТ та вітаміну D у хлопчиків залежність ознак була статистично значущою в молодшому та старшому шкільному віці, у дівчаток — лише в молодшому шкільному. Установлено прямий зв'язок між низькими показниками МЩКТ та вітаміну D. **Висновки.** Низькі показники МЩКТ, вітаміну D, порушення фосфорно-кальцієвого обміну й ожиріння в дітей та підлітків можуть бути предикторами перелому.

Ключові слова: діти; підлітки; перелом; мінеральна щільність кісткової тканини; вітамін D; лабораторні показники

Климовицький Ф.В.¹, Климовицький В.Г.¹, Дедух Н.В.²

¹Донецький національний медичний університет, м. Лиман, Україна

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

Вплив альфакальцидолу на регенерацію кістки у щурів старечого віку

Резюме. Актуальність. Серед препаратів, які мають плейотропну дію на кісткову тканину, особливу увагу привертає альфакальцидол — попередник активної форми D-гормона. Існують дослідження, у яких виявлено відмінні особливості впливу альфакальцидолу на регенерацію кістки за умов остеопорозу та в молодих тварин. **Мета дослідження:** вивчити особливості регенерації кістки після лікування альфакальцидом у тварин старечого віку. **Матеріали та методи.** Щурам віком 24 місяці у ділянці метадіафіза моделювали транскортикальний дефект від латерального до медіального відділу стегнової кістки. Лікування альфакальцидом проводили з 2-ї доби та протягом 10-ї та 30-ї діб до виведення тварин з експерименту. Проведено гістологічне дослідження регенерації кістки з морфометричним аналізом тканин у ділянках мозолі. **Результати.** На 10-ту добу після лікування альфакальцидом тварин старечого віку в ділянці дефекту розташовувалася сполучна тканина, остеїд та грубоволокниста трабекулярна кістка з високою щільністю остеобластів. На 30-ту добу у тварин, які отримували лікування, кісткова тканина регенерату мала пластинчасту будову й була зрілою порівняно з тваринами без лікування. У ділянці губчастої кістки була розташована сітка новоутворених кісткових трабекул. Деструктивні прояви навколо дефекту знижувалися у тварин, які отримували альфакальцидол. У тварин без лікування не виявлено щільного кісткового зрощення з фрагментами кортекса, трабекули губчастої кістки були переривчасті. У латеральній частині регенерату площа кісткової тканини була зменшена. **Висновки.** Лікування тварин альфакальцидом прискорює формування кісткової тканини в дефекті та зменшує деструктивні прояви навколо дефекту порівняно з тваринами, яких не лікували.

Ключові слова: старечі щури; кістка; регенерація; гістологія; альфакальцидол

Вступ

Переломи в старості є серйозною проблемою як у клінічному аспекті, так і для системи охорони здоров'я в цілому. Одним із актуальних напрямків є дослідження регенерації з віком. Зі старінням процес регенерації кістки уповільнюється, що призводить до порушення зрощення відламків [1–3]. З віком знижується регенераторний потенціал кістки, збільшуються терміни перебування пацієнтів у стаціонарі, підвищується ризик захворюваності та смертності [2, 4].

На регенерацію впливають безліч факторів старіючого організму: знижується диференціювання клітин — попередників фібробластів і остеобластів, порушуються молекулярні механізми взаємодії факторів росту, підвищується баланс прозапальних цитокінів, у жінок знижується рівень естрогенів, які керують метаболізмом кісткової тканини [5–7]. Негативний вплив на репаративний остеогенез мають різні запальні захворювання і остеопороз [8, 9].

Для підвищення ефективності лікування переломів розробляються різні способи цілеспрямованого впливу на репаративний остеогенез із метою його оптимізації та стимуляції, що пов'язано з використанням факторів росту, стовбурових мезенхімальних клітин, ауто- та алогенних трансплантатів, лікарських препаратів, серед яких активна форма альфакальцидолу (1-альфа-гідрохалекальциферол). Плейотропна дія альфакальцидолу пов'язана з позитивним впливом на міцність кістки, метаболізм, профілактику падінь та переломів. Доведено, що активні метаболіти вітаміну D беруть безпосередню участь у регенерації, впливаючи на метаболізм кістки та формування регенерату, накопичуються у травмованій ділянці та стимулюють проліферацію і диференціювання остеобластів [10]. Дефіцит D-гормона може супроводжуватися порушенням регенерації [4].

Мета дослідження: вивчити в експерименті на тваринах старечого віку регенерацію кістки під дією альфакальцидолу.

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

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

Для кореспонденції: Климовицький Ф.В., доктор медичних наук, завідувач кафедри травматології, ортопедії та військово-польової хірургії Донецького національного медичного університету МОЗ України, лікар ПК «АЦИНУС», вул. Велика Перспективна, 65, м. Кропивницький, 25000, Україна; e-mail: klimovitskiyfedor@gmail.com

For correspondence: Fedir Klimovitskyi, Doctor of medical science, Professor, Head of Department traumatology, orthopedic and war surgery, Donetsk National Medical University, doctor of PC "ACYNUS", Velyka Perspektivna street, 65, Kropyvnytskyi, 25000, Ukraine; e-mail: klimovitskiyfedor@gmail.com

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

Матеріали та методи

Експериментальні дослідження проведено на 20 білих лабораторних щурах (віком 24 місяці) популяції ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» у двох серіях експерименту:

1-ша серія: відтворення травматичного ушкодження у старих щурів без лікування.

2-га серія: відтворення травматичного ушкодження у старих щурів, лікування альфакальциолом.

Експерименти на тваринах виконані відповідно до вимог «Європейської конвенції захисту хребетних тварин, які використовуються в експериментальних й інших цілях» і Закону України [11, 12]. План експерименту і тактика його виконання заслухані та затверджені комітетом з питань біоетики ДУ «Інститут геронтології НАМН України».

У щурів моделювали транскортикальний наскрізний дефект у ділянці дистального метадіафіза стегнової кістки за допомогою стоматологічного бору діаметром 1 мм. Оперативне втручання виконували під загальним внутрішньом'язовим наркозом (аміназин — 10 мг/кг, кетамін — 50 мг/кг) за умов асептики. Тварини у післяопераційному періоді перебували під постійним наглядом. Після виконання оперативного втручання в усіх серіях експерименту проводилася симптоматична медикаментозна терапія. Альфакальцидол (торговельна назва «Альфа D₃-Тева») у дозі 0,1 мкг/кг маси тіла вводили щурам зранку *per os* через зонд у суспензії дистильованої води, починаючи з 2-ї доби після операції до виведення тварин з експерименту (через 10-ту і 30-ту добу) шляхом передозування ефіру для наркозу. Контрольним щурам вводили дистильовану воду. Дозу альфакальцидолу для щурів розраховували відповідно до конвертації дози, що призначається людині, за наступною формулою [13]:

$$\text{Еквівалентна доза людини (мг/кг)} = 0,0001 * (\text{мг/кг}) \times \text{х} (7:37)^{**} = 0,000019 \text{ мг/кг, для людини вагою 80 кг} = 0,0015 \text{ мг або 1,5 мкг.}$$

Примітки: * — 0,1 мкг альфакальцидолу = 0,0001 мг;
** — перерахунок дози мг/кг у дозу в мг/м² тварини: 7 мг/м² для щура масою тіла 250 г, для людини 37 мг/м².

Згідно з інструкцією альфакальцидол може бути призначений у дозуванні 1–3 мкг/д. Доза, яку вводили щурам, є середньою.

Для гістологічних досліджень стегнову кістку щурів з ділянкою травматичного ушкодження фіксували в 10% розчині нейтрального формаліну, декальцинували в розчині 4% азотної кислоти, зневоднювали у спиртах зростаючої міцності та поміщали в целоїдин [14]. Виготовляли гістологічні зрізи на санному мікротомі Reichert, забарвлювали їх гематоксиліном і еозином, а також пікрофуксином за Ван Гізоном. Забарвлені зрізи аналізували в мікроскопі MICROS. Фотографували препарати за допомогою цифрової фотокамери Canon EOS 300D під мікроскопом AxioStar Plus.

Морфометричні дослідження виконували для порівняльного аналізу динаміки формування кістково-

го регенерату між контрольною та дослідною серією щурів. Визначали тканини, що заповнюють ділянку травматичного ушкодження по території дефекту в регенератах медіальної та латеральної частин кістки. Досліджували площу (на зрізах) новоутворених тканин (сполучної та кісткової) у ділянці дефектів за методикою Г.Г. Автандилова [14]. Морфометричні дослідження регенерату виконували на 5 тваринах (на 10-ту і 30-ту добу), оцінювали по 2 зрізи, що були отримані від кожної тварини.

Статистичний аналіз отриманих даних здійснювали за допомогою програми Microsoft Office Excel 2007. Результати подавали як середнє $\pm$ стандартна помилка середнього ($M \pm m$). Після перевірки нормальності розподілу ряду (тест Шапіро — Уїлка) для оцінки відмінностей між двома незалежними вибірками використовували непараметричний тест Манна — Уїтні. Якщо отримане значення ($U_{\text{емп}}$) було менше ніж табличне або дорівнювало йому ($U_{\text{крит.}} \geq U_{\text{емп.}}$), то визнавали наявність суттєвої різниці між рівнем ознаки в аналізованих вибірках, тобто приймали альтернативну гіпотезу, а нульову гіпотезу спростовували. Статистичну значущість оцінювали при $p < 0,05$.

Результати

На 2-гу та 3-тю добу після відтворення травматичного ушкодження тварини в обох серіях експерименту припадали на оперовану кінцівку. З 4-ї доби тварини спиралися на кінцівку, були активними й нормально харчувалися.

На 10-ту добу у старих тварин без лікування у крайових відділах регенерату, розташованих у зоні кортекса (з боку латеральної та медіальної ділянок стегнової кістки), спостерігалися схожі репаративні прояви.

Регенерати у крайових відділах дефекту були представлені фіброретикулярною (сполучною) тканиною з високою щільністю фібробластів, розташованих серед колагенових волокон, ділянок остеїду та новоутворених кісткових трабекул (рис. 1). Поодинокі кровоносні судини мали вузький діаметр. Прилегла до ділянки дефекту материнська кістка (кортекс і кісткові трабекули) була без остеокитів, що може бути пов'язано з механічним утворенням дефекту. Над зоною травматичного ушкодження розташовувався сформований періост із колагенових волокон з низькою щільністю фібробластів.

На відстані від дефекту в кортикальній тканині відзначали розширені резорбційні порожнини, які нещільно заповнені фіброретикулярною тканиною, та розширені кісткові каналці. У кортексі щільність остеокитів була низькою, у цих ділянках кістка була нерівномірно забарвлена гематоксиліном та еозином, у матриксі виявлено ділянки лізису чи нерівномірної кальцифікації.

У регенератах тварин, яких лікували альфакальциолом, на 10-ту добу переважала кісткова тканина, що представлена щільною мережею потовщених кісткових трабекул грубоволокнистої будови з високою щільністю остеобластів і поодиноких остеокитів, роз-

ташованих у вузьких лакунах (рис. 2). Крайові відділи кісткових трабекул були щільно вкриті остеобластами. У вузьких міжтрабекулярних просторах і на невеликих ділянках регенерату розташовувалася фіброретикулярна тканина з фіброblastами та кровоносні судини дрібного калібру. Прилегла материнська кістка на деяких ділянках без остеоцитів була щільно спаяна з новоутвореними кістковими трабекулами, а в резорбційних порожнинах кістки сформована фіброретикулярна тканина. Кортикальна тканина з боку як латеральної, так і медіальної сторони стегнової кістки мала ознаки реактивних перебудов.

На 30-ту добу в контрольній групі тварин фрагменти кортекса були з'єднані кістковим регенератом, який був значно потоншений порівняно з кортексом материнської кістки. Крім того, у тварин щільного зрощення регенерату з кортексом не виявлено, сформовані кісткові структури були переривчасті та фрагментарні. Нижче від кортекса розташовувалися кісткові трабе-

кули, більшість з яких фрагментовані й не формували анастомозів, вкриті поодинокими остеоцитами, виявлялися й лакуни без клітин (рис. 3А). У порожнинах кортекса та між кістковими трабекулами губчастої кістки розташований червоний і жовтий кістковий мозок.

З боку медіальної поверхні стегнової кістки в зоні травматичного ушкодження був сформований кістковий регенерат, що щільно поєднував фрагменти кортекса, проте на ділянках новоутворених кісткових трабекул виявлялися вогнища лізису, тріщини та щілини (рис. 3Б).

Над ділянкою регенерату був розташований періост, однак він був потоншеним, пухким і складався з фіброзного шару з низькою щільністю фіброblastів. Остеогенний шар мав поодинокі остеобласти.

На 30-ту добу в ділянці дефекту тварин, яких лікували альфакальцидолом, виявлено, що в латеральній і медіальній ділянках стегнової кістки сформований кістковий регенерат скріплює фрагменти кортекса

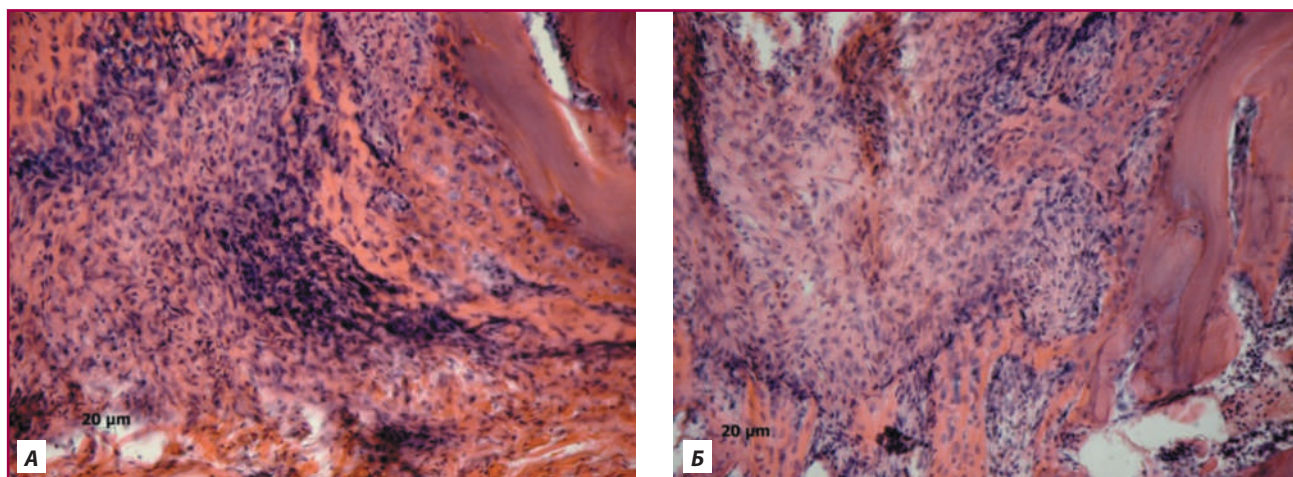


Рисунок 1. Фіброретикулярна тканина з високою щільністю фіброblastів. Кісткові трабекули. Ділянки остеїду та грубоволокнисті кісткові трабекули

Примітки: А — латеральна ділянка стегнової кістки; Б — медіальна ділянка стегнової кістки. 10-та доба експерименту. Лікування альфакальцидолом. Гематоксилін і еозин. 3б. 200.

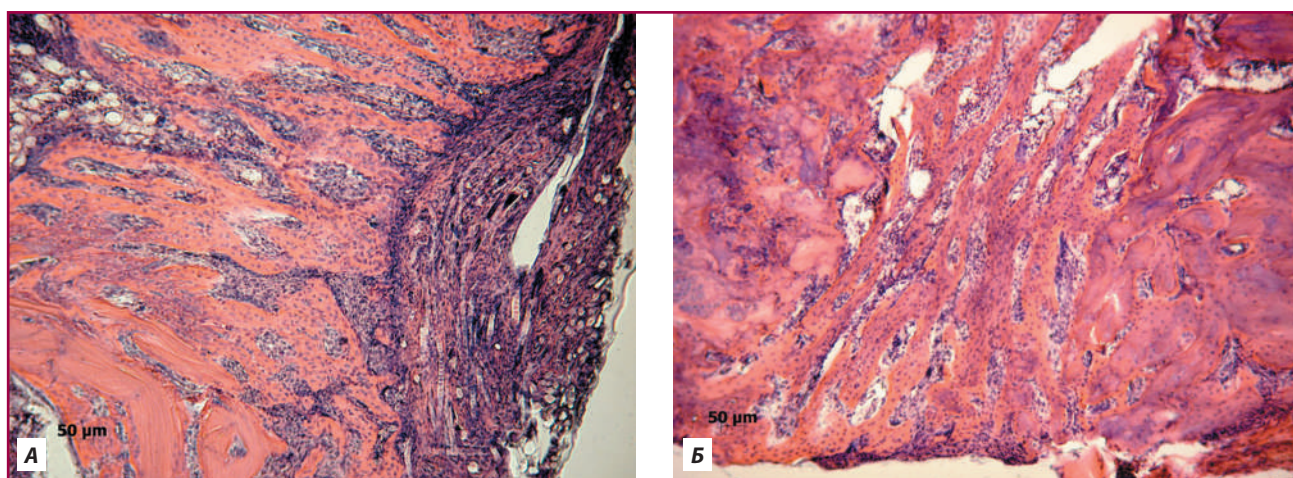


Рисунок 2. Мережа грубоволокнистих кісткових трабекул. Фіброретикулярна тканина

Примітки: А — латеральна ділянка стегнової кістки; Б — медіальна ділянка стегнової кістки. 10-та доба експерименту. Лікування альфакальцидолом. Гематоксилін і еозин. 3б. 100.

(рис. 4). Він складався з пластинчастої кістки з високою щільністю остеоцитів, що відрізняло його від кортекса материнської кістки. Регенерат у ділянці губчастої кістки виконаний дрібнопетлястою мережею кісткових трабекул, виявлялись апозиційні напластування новоствореної кісткової тканини. Кортекс, що прилягав до зони дефекту, відзначався безклітинними ділянками. Над зоною травматичного ушкодження був сформований періост, представлений фіброзним шаром з пучками колагенових волокон та фібробластами проміж ними. Остеогенний шар періосту на поверхні кісткової тканини регенерату був потовщений. З боку медіальної ділянки стегнової кістки в дефекті розташовувалася пластинчаста кістка з високою щільністю остеобластів.

Для об'єктивізації даних гістологічного дослідження на 30-ту добу було проведено морфометричне дослідження відносного об'єму кісткової тканини регенератів з боку медіальної та латеральної ділянок стегнової кістки (табл. 1).

Аналіз тканин, що формують регенерат (кісткової та фіброретикулярної тканин із кістковим мозком) продемонстрував, що показники кісткової тканини в регенератах тварин після лікування значно перевершували показники тварин без лікування альфакальцидолом. Так, у тварин, які отримували альфакальцидол на тлі травматичного ушкодження, площа кісткової тканини в латеральних та медіальних ділянках дефекту була збільшена порівняно з тваринами без лікування. Вірогідні відмінності виявлено й за показником фіброретикулярної тканини та кісткового мозку, площа яких у регенератах тварин без лікування була розширена порівняно з тваринами, яких лікували альфакальцидолом. У тварин старшого віку виявлена варіабельність в організації регенератів з боку латеральної та медіальної поверхонь стегнової кістки, що полягає в перерозподілі площ кісткової, фіброретикулярної тканини та кісткового мозку. Так, вірогідні відмінності виявлено у групі тварин старшого віку: з боку латеральної ділянки стегнової кістки площа кісткової тканини в регенератах була знижена

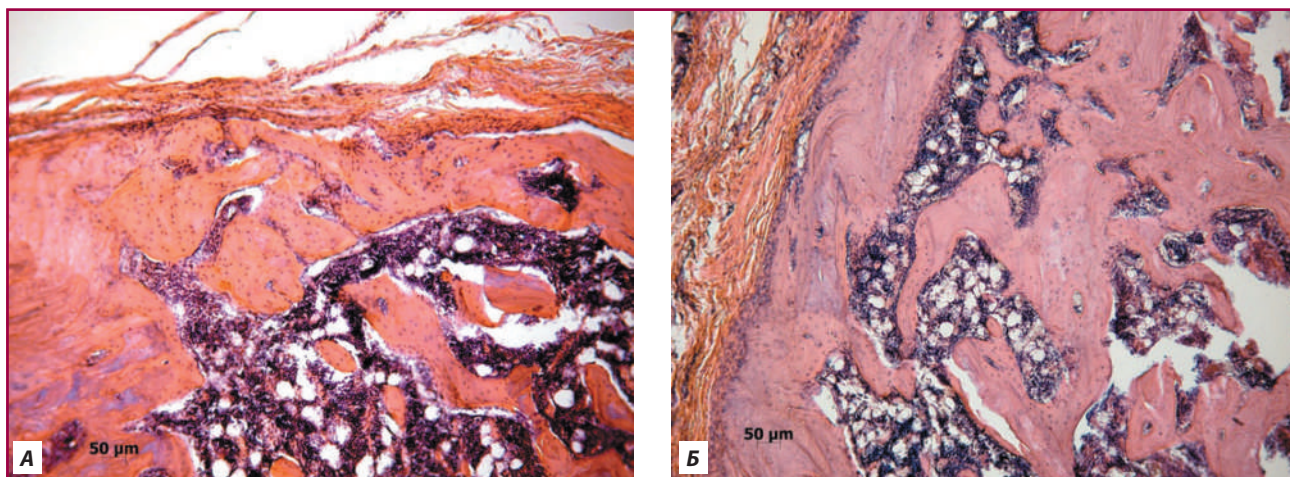


Рисунок 3. Потовщені переривчасті кісткові трабекули в ділянці кортекса

Примітки: А — латеральна сторона стегнової кістки; Б — медіальна сторона стегнової кістки. 30-та доба експерименту. Гематоксилін і еозин. 36. 100.

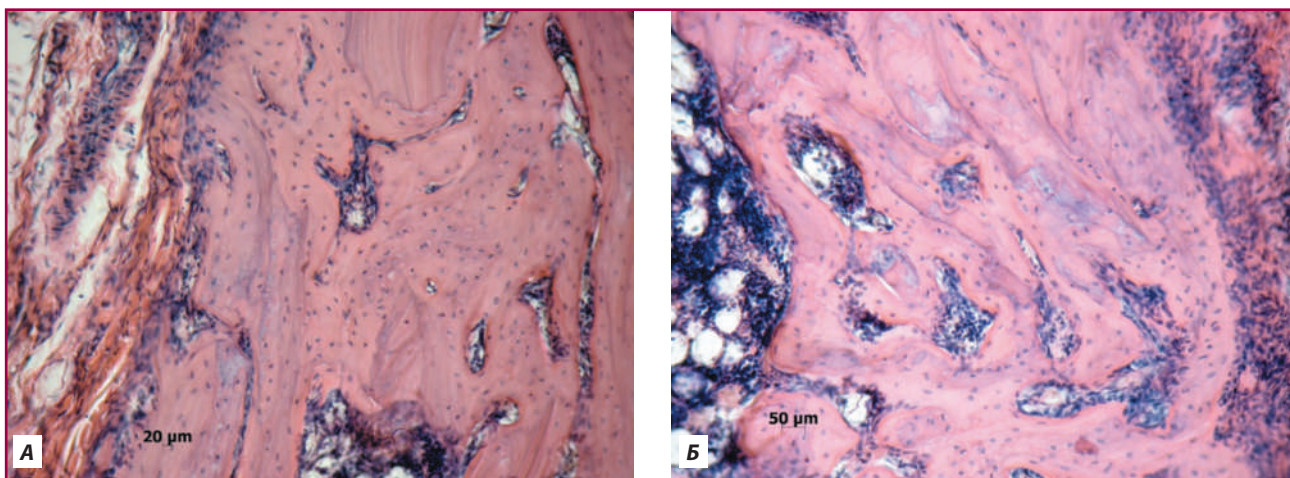


Рисунок 4. Пластинчаста кістка між фрагментами кортекса зі щільно розташованими остеоцитами

Примітки: А — латеральна ділянка стегнової кістки. 36. 200. Б — медіальна ділянка стегнової кістки. 36. 100. Лікування альфакальцидолом. 30-та доба експерименту. Гематоксилін і еозин.

порівняно з медіальною, що супроводжувалося підвищенням в регенераті фіброретикулярної тканини.

Аналіз тканин, які формують регенерат (кісткова та фіброретикулярна тканини з кістковим мозком) продемонстрував, що показники відносної площі в регенератах тварин після лікування статистично значуще відрізнялися від показників тварин без лікування альфакальцидолом, оскільки емпіричне значення критерію було менше за табличне, нульова гіпотеза відкидалася на вибраному рівні значимості.

У тварин старечого віку виявлена варіабельність в організації регенератів з боку латеральної та медіальної поверхонь стегнової кістки, яка полягала в перерозподілі площ кісткової, фіброретикулярної тканини та кісткового мозку.

Обговорення

Регенерація тканин і органів посідає провідні позиції серед актуальних проблем медицини та біології. З віком онкологічні й дегенеративні захворювання, інфекції та запальні стани збільшуються, тоді як репаративні потенції організму зменшуються [1, 16]. Складні біологічні процеси, які відбуваються під час старіння кісток, відбиваються й на регенерації кістки. Це потребує розробки методів, що оптимізують або стимулюють регенерацію кістки в умовах патофізіологічних змін при старінні, серед яких важливе місце посідають лікарські препарати, що впливають на метаболізм кістки та сприяють диференціюванню клітин [17, 18]. Преклінічні експериментальні дослідження на тваринах дають змогу виявити основні ланки регенерації кістки за різних умов [19]. Відзначено порушення регенерації у тварин 50-тижневого віку після відтворення діафізарного перелому за механічними показниками та накопичення мінералів у ділянці перелому в умовах формування регенерату [1]. Проте більшість досліджень проводять на тваринах молодого та зрілого віку або в

умовах моделювання остеопорозу. У раніше проведеному нами дослідженні на тваринах з остеопорозом було виявлено, що альфакальцидол знижує остеопоротичні порушення в кістці та стимулює остеогенез [20]. Аналогічна спрямованість морфогенезу регенерату наведена і в цьому дослідженні, у якому використано щурів старечого віку для визначення морфогенезу регенерації кістки в умовах модельованого наскрізного транскортикального дефекту та лікування тварин альфакальцидолом. Доведено, що на ранній термін (10 діб) у щурів старечого віку відбувається затримка формування кісткової тканини в регенераті. Використання альфакальцидолу сприяло формуванню в дефекті грубоволокнистої кісткової тканини трабекулярної організації з високою щільністю остеобластів, а на 30-ту добу кісткова тканина регенерату була більш зріла порівняно з тваринами без лікування. Площа кісткової тканини в регенераті збільшувалася.

Анаболічна дія альфакальцидолу на кісткову тканину регенерату може бути пов'язана з тим, що D-гормон стимулює експресію трансформуючого фактора росту та інсуліноподібного фактора росту 2, підвищує щільність рецепторів інсуліноподібного фактора росту 1, що стимулює проліферацію остеобластів [21]. Наявність фізіологічного рівня D-гормона в сироватці крові також має велике значення для мінералізації регенерату та ремоделювання кістки [4].

Таким чином, при переломах альфакальцидол може бути успішно використаний як доповнення до стандартної комплексної терапії з позитивним впливом на зрілість і якість кісткового регенерату, зниження розвитку деструктивних порушень у кістковій тканині, що оточує дефект.

Обмеження дослідження. Дані, що наведені, отримані внаслідок дослідження дефекту в метадіафізарній ділянці стегнової кістки, яка багата на трабекулярну кістку з остеобластами на кісткових трабекулах, які бе-

Таблиця 1. Відносний об'єм (%) новоутвореної кісткової тканини у змодельованих кісткових дефектах щурів на 30-ту добу дослідження (по 5 тварин, n = 10 у кожній серії)

Серії експерименту	Кісткова тканина	Фіброретикулярна тканина, кістковий мозок
Регенерат у ділянці кортекса (латеральний бік стегнової кістки)		
Серія 1 (контроль)	33,30 ± 3,09	66,70 ± 3,39
Серія 2 (дослід)	59,30 ± 4,41 Укрит. 23 ≥ Уемп. 3 p = 0,0004*	40,70 ± 2,83 Укрит. 23 ≥ Уемп. 0 p < 0,05***
Регенерат у ділянці кортекса (медіальний бік стегнової кістки)		
Серія 1 (контроль)	43,80 ± 2,92	56,20 ± 3,42
Серія 2 (дослід)	65,10 ± 5,42 Укрит. 23 ≥ Уемп. 18,5 p = 0,019**	34,90 ± 3,14 Укрит. 23 ≥ Уемп. 12,5 p = 0,005****

Примітки: * — статистична значущість відмінностей між відносною площею кісткової тканини з латерального боку стегнової кістки тварин, яких лікували альфакальцидолом, та без лікування; ** — статистична значущість відмінностей між відносною площею кісткової тканини з медіального боку стегнової кістки тварин, які отримували альфакальцидол, та без лікування; *** — статистична значущість відмінностей між відносною площею фіброретикулярної тканини та кісткового мозку з латерального боку стегнової кістки тварин з лікуванням та без лікування; **** — статистична значущість відмінностей між відносною площею фіброретикулярної тканини та кісткового мозку з медіального боку стегнової кістки тварин з лікуванням та без лікування.

руть участь у формуванні регенерату. За термінами та спрямованістю регенерація в дефектах, що відтворені в діафізарній ділянці, може відрізнятися, що потребує додаткових досліджень.

Висновок

Лікування тварин альфакальциолом після травматичного ушкодження стегнової кістки сприяє прискоренню формування кісткової тканини в ділянці дефекту та приводить до зниження деструктивних проявів у кістці навколо дефекту порівняно з тваринами без лікування.

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

Дослідження було фрагментом науково-дослідної роботи відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату Державної установи «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» («Дефіцит вітаміну D та захворювання кістково-м'язової системи (остеопороз, остеоартроз) у людей різного віку», шифр 56.09, держреєстрація № 0109U001721). Установою, що фінансує дослідження, є Національна академія медичних наук України.

Інформація про внесок кожного автора. *Клімовицький В.Ф.* — аналіз літератури, написання статті; *Клімовицький В.Г.* — концепція та дизайн дослідження; *Дедух Н.В.* — збір і аналіз літератури, редагування статті.

Список літератури

1. Meyer R.A., Tsahakis P.J., Martin D.F., et al. Age and ovariectomy impair both the normalization of mechanical properties and the accretion of mineral by the fracture callus in rats. *J. Orthop. Res.* 2001. 19(3). 428-435. doi: 10.1016/S0736-0266(00)90034-2.
2. Borgiani E., Figge C., Kruck B. et al. Age-Related Changes in the Mechanical Regulation of Bone Healing Are Explained by Altered Cellular Mechanoreponse. *Journal of Bone and Mineral Research (JBMR)*. 2019. 34(10). 1923-1937. doi: 10.1002/jbmr.3801.
3. Pollock F.H., Maurer J.P., Sop A. et al. Humeral shaft fracture healing rates in older patients. *Orthopedics*. 2020. 43(3). 168-172. doi: 10.3928/01477447-20200213-03.
4. Korzh N.A., Dedukh N.V., Horidova L.D. et al. Alfacalcidol in bone regeneration. *Orthopedics, traumatology and prosthetics*. 2013. 1. 73-83. doi: 10.15674/0030-59872013173-83.
5. Liu D., Qin H., Yang J., et al. Different effects of Wnt/ β -catenin activation and PTH activation in adult and aged male mice metaphyseal fracture healing. *BMC Musculoskelet Disord.* 2020 Feb 19. 21(1). 110. doi: 10.1186/s12891-020-3138-3.
6. Gibon E., Lu L.Y., Nathan K., Goodman S.B. Inflammation, ageing, and bone regeneration. *J. Orthop. Translat.* 2017 Jul. 10. 28-35. doi: 10.1016/j.jot.2017.04.002.
7. Gruber R., Koch H., Doll B.A., Tegtmeier F., Einhorn T.A., Hollinger J.O. Fracture healing in the elderly patient. *Exp. Gerontol.* 2006 Nov. 41(11). 1080-93. doi: 10.1016/j.exger.2006.09.008.
8. Newman H., Shih Y.V., Varghese S. Resolution of inflammation in bone regeneration: From understandings to therapeutic applications. *Biomaterials*. 2021. 277. 121114. doi: 10.1016/j.biomaterials.2021.121114.
9. Chen C.H., Wang L., Tulu U.S. et al. An osteopenic/osteoporotic phenotype delays alveolar bone repair. *Bone*. 2018. 112. 212-219. doi: 10.1016/j.bone.2018.04.019.
10. Gurlek A., Pittelkow M.R., Kumar R. Modulation of growth factor/cytokine synthesis and signaling by 1 α , 25-dihydroxyvitamin D(3): implications in cell growth and differentiation. *Endocr. Rev.* 2002 Dec. 23(6). 763-786. doi: 10.1210/er.2001-0044.
11. European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Strasburg. 1986. ETS No. 123. Available from: <https://rm.coe.int/168007a67b>.
12. Law of Ukraine On Protection of Animals from Cruelty. Information of the Verkhovna Rada of Ukraine 2006. № 27. Art. 230. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/3447-15#Text>.
13. Nair A.B., Jacob S. A simple practice guide for dose conversion between animals and human. *J. Basic. Clin. Pharm.* 2016 Mar. 7(2). 27-31. doi: 10.4103/0976-0105.177703.
14. Sarkisov D.S., Perova Yu.L. Microscopic technique. M.: Medicine, 1996. 542.
15. Avtandilov G.G. Medical morphometry: [manual]. M.: Medicine, 1990. 384.
16. Ansari M. Bone tissue regeneration: biology, strategies and interface studies. *Prog. Biomater.* 2019 Dec. 8(4). 223-237. doi: 10.1007/s40204-019-00125-z.
17. Aspenberg P. Special Review: Accelerating fracture repair in humans: a reading of old experiments and recent clinical trials. *Bonekey Rep.* 2013 Jan. 9. 2. 244. doi: 10.1038/bonekey.2012.244.
18. Gao Y., Liu X., Gu Y. et al. The Effect of Bisphosphonates on Fracture Healing Time and Changes in Bone Mass Density: A Meta-Analysis. *Front. Endocrinol.* 2021. 12. 688269. doi: 10.3389/fendo.2021.688269.
19. Klontzas M.E., Kenanidis E.I., Mac Farlane R.J. et al. Investigational drugs for fracture healing: preclinical & clinical data. *Expert Opin. Investig. Drugs*. 2016. 25(5). 585-96. doi: 10.1517/13543784.2016.1161757.
20. Поворознюк В.В., Клімовицький Ф.В., Дедух Н.В. Морфологические особенности регенерации транскортикального метадифазарного дефекта при лечении животных альфакальциолом. *Український медичний альманах*. 2013. 16(1). 35-39. Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uma_2013_16_1_10.
21. van Driel M., Pols H.A., van Leeuwen J.P. Osteoblast differentiation and control by vitamin D and vitamin D metabolites. *Curr. Pharm. Des.* 2004. 10(21). 2535-2555. doi: 10.2174/1381612043383818.

Отримано/Received 14.11.2022

Рецензовано/Revised 30.11.2022

Прийнято до друку/Accepted 05.12.2022 ■

Information about authors

Fedir Klymovytskyy, Doctor of medical science, Professor, Head of Department traumatology, orthopedic and war surgery, Donetsk national medical university, doctor of PC "ACYNUS", Kropyvnytskyi, Ukraine; e-mail: klimovitskiyfedor@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0566-5808>.

Volodymyr Klymovytskyy, Doctor of medical science, Professor, Director of Research institute traumatology and orthopedic Donetsk national medical University, Lyman, Ukraine; e-mail: vgklym@ukr.net
Ninel Dedukh, Doctor of Biological Sciences, Professor, Leading Researcher of the Department of clinical physiology and pathology of the locomotor apparatus, State Institute «D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine; e-mail: dedukh_ninel@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-0307-2328>.

F.V. Klymovytskyy¹, V.G. Klymovytskyy¹, N.V. Dedukh²

¹*Donetsk National Medical University, Lyman, Ukraine*

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

Effect of alfacalcidol on bone regeneration in senile rats

Abstract. Background. Among the drugs that have a pleiotropic effect on bone, attention is drawn to alfacalcidol – the precursor of the active form of D-hormone. There are studies that have revealed distinctive features of the effect of alfacalcidol on bone regeneration in osteoporosis and in young animals. The **purpose** was to study bone regeneration after treatment with alfacalcidol in senile animals. **Materials and methods.** A transcortical defect from the lateral to the medial femur was modeled in rats aged 24 months in the area of the metadiaphysis. A treatment with alfacalcidol was carried out from the 2-nd day and for 10 and 30 days before the animals was withdrawn from the experiment. Histological study of bone regeneration with morphometric analysis of tissues in the areas of callus had been performed. **Results.** On the 10-th day of the treatment with alfacalcidol in senile animals, connective tissue, os-

teoid and coarse-fibrous trabecular bone with a high density of osteoblasts were located in the defect area. On the 30-th day in treated animals, the bone tissue of the callus was mature; its area was larger than in untreated animals. In the area of cancellous bone there is a network of newly formed bone trabeculae. Destructive manifestations around the defect were reduced in animals treated with alfacalcidol. In untreated animals there was no dense bone fusion with cortex fragments; trabeculae of cancellous bone were intermittent. In the lateral part of the callus, the area of bone tissue was reduced compared to the medial part. **Conclusions.** Treatment of animals with alfacalcidol accelerates the formation of bone tissue in the defect and reduces destructive manifestations around the defect compared to untreated animals.

Keywords: senile rats; bone; regeneration; histology; alfacalcidol

Страфун С.С.¹, Богдан С.В.¹, Юрійчук Л.М.², Страфун О.С.¹

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

²Івано-Франківська обласна клінічна лікарня, м. Івано-Франківськ, Україна

Консервативне лікування хворих із вторинним адгезивним капсулітом плечового суглоба

Резюме. Актуальність. Вторинний адгезивний капсуліт аналогічно до ідіопатичного адгезивного капсуліту супроводжується потовщенням та втратою еластичності капсули плечового суглоба. Тактика консервативного лікування вторинного адгезивного капсуліту, пов'язаного з м'якотканиною патологією плечового суглоба, наслідками тривалої іммобілізації або оперативних втручань, досі лишається дискусійною. З тих чи інших причин лікар часто нехтує виконанням дистензійних внутрішньосуглобових ін'єкцій за аналогією до ідіопатичного адгезивного капсуліту. **Мета дослідження:** порівняти результати консервативного лікування хворих із вторинним адгезивним капсулітом, яким виконувалися дистензійні внутрішньосуглобові ін'єкції під час лікування та яким ця процедура не проводилася. **Матеріали та методи.** З 2015 по 2021 р. на базі клініки реконструктивно-відновної хірургії верхньої кінцівки Державної установи «Інститут травматології та ортопедії НАМН України» (м. Київ) та Івано-Франківської обласної клінічної лікарні проведено консервативне лікування 825 хворих із різною м'якотканиною патологією плечового суглоба, ускладненою вторинним адгезивним капсулітом. Усіх хворих було розділено на 2 групи (група 1 — консервативне лікування, група 2 — консервативне лікування з дистензійними ін'єкціями). У дослідженні ми проводили оцінку функції плечового суглоба за шкалою Constant Shoulder Score (CSS) та візуально-аналоговою шкалою (ВАШ) до лікування та через 3 і 6 міс. **Результати.** Пацієнти групи 1 (консервативне лікування без дистензійних внутрішньосуглобових ін'єкцій) мали гірші середні функціональні результати через 3 міс. після початку лікування за шкалами CSS ($p = 0,13$) та ВАШ ($p = 0,24$), ніж хворі групи 2. Через 6 міс. після початку лікування пацієнти групи 1 також мали суттєво гірші результати, ніж хворі групи 2, за шкалою CSS та ВАШ, яким виконували дистензійні внутрішньосуглобові ін'єкції ($p = 0,03$ та $p = 0,06$ відповідно). **Висновки.** Консервативне лікування хворих із вторинним адгезивним капсулітом плечового суглоба повинно бути комплексним, диференційованим та включати як немедикаментозні методи лікування, так і дистензійні внутрішньосуглобові ін'єкції з пролонгованими глюкокортикоїдами.

Ключові слова: адгезивний капсуліт; плечовий суглоб; дистензійна ін'єкція; контрактура

Вступ

Контрактуру будь-якого суглоба ми вважаємо повну або часткову втрату об'єму пасивних рухів в одній або кількох площинах [1–3]. Практично всі травми та захворювання плечового суглоба (ПС) супроводжуються обмеженням як активних, так і пасивних рухів — контрактурою ПС [1, 3–6]. Контрактура ПС може бути різного ступеня вираженості, залежно від патології ПС, з якою ми маємо справу.

Часто післятравматична контрактура ПС супроводжується змінами капсули ПС, тому в англійській літературі ми зустрічаємо такі поняття, як вторинний адгезивний капсуліт та післятравматичний стресовий синдром ПС [3, 6, 7]. Наші західні колеги намагаються

цим терміном вказати на зміни в капсулі ПС як основну причину обмеження рухів у ньому. Хоча, на нашу думку, цей термін є недостатньо коректним.

Вторинний адгезивний капсуліт ПС аналогічно до ідіопатичного адгезивного капсуліту супроводжується потовщенням та втратою еластичності капсули ПС [4, 5, 7]. Важливою відмінністю вторинного адгезивного капсуліту від ідіопатичного є чітке розуміння причини контрактури ПС [8, 9]. Численні дослідження за допомогою магнітно-резонансної томографії (МРТ) та ультразвукового дослідження суглоба у хворих після шва ротаторної манжети плеча (РМП) або після металоостеосинтезу проксимального епіметафізу плечової кістки вказують на потовщення капсули ПС. Окрім того,

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

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

Для кореспонденції: Богдан Сергій Володимирович, лікар ортопед-травматолог, ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», вул. Бульварно-Кудрявська, 27, м. Київ, 01601, Україна; e-mail: sergey-mena@ukr.net; тел.: +380 (67) 901-04-06

For correspondence: S.V. Bohdan, MD, Ph.D., doctor of the State Institution "Institute of Traumatology and Orthopaedics of the NAMS of Ukraine", Bulvarno-Kudriavskaya st., 27, Kyiv, 01601, Ukraine; e-mail: sergey-mena@ukr.net phone: +380 (67) 901-04-06

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

м'якотканинна патологія ПС (ушкодження Банкарта, SLAP, Pulley, часткові розриви сухожилків РМП) також може супроводжуватися обмеженням рухів у ПС та змінами капсули ПС, так званою вторинною контрактурою ПС — Secondary Stiff Shoulder [1, 3, 10, 11].

Практикуючому лікарю важко встановити причинно-наслідковий зв'язок між травмою ПС з ушкодженням м'якотканинних структур ПС та розвитком його контрактури, оскільки остання може розвиватися через 4–8 тижнів від травми [3, 12, 13]. Звідси і труднощі в діагностиці та лікуванні.

Питання консервативного лікування ідіопатичного адгезивного капсуліту широко відомі та висвітлені в численних роботах як українських, так і англомовних авторів [3, 7, 14–16]. Тактика консервативного лікування вторинного адгезивного капсуліту, пов'язаного з м'якотканинною патологією ПС, наслідками тривалої іммобілізації або оперативних втручань зводиться, до застосування протизапальних препаратів, лікувальної фізкультури (ЛФК) та фізпроцедур [3, 6, 7, 17, 18]. Виконання дистензійних внутрішньосуглобових ін'єкцій за аналогією до ідіопатичного адгезивного капсуліту часто нехтується лікарем з тих чи інших причин.

Мета дослідження: порівняти результати консервативного лікування хворих із вторинним адгезивним капсулітом, яким виконувалися дистензійні внутрішньосуглобові ін'єкції під час лікування та до яких ця процедура не застосовувалася.

Матеріали та методи

З 2015 по 2021 рік на базі клініки реконструктивно-відновної хірургії верхньої кінцівки Державної установи «Інститут травматології та ортопедії НАМН України» (м. Київ) та Івано-Франківської обласної клінічної лікарні нами проведено консервативне лікування 825 хворих із різноманітною м'якотканинною патологією ПС (часткові розриви сухожилків РМП, ушкодження Банкарта без звиху в суглобі, SLAP та Pulley Lesion ушкодження, що супроводжувалося теносиновітом сухожилка довгої голівки біцепса) та обмеженням пасивних рухів у ПС.

Дослідження проводили відповідно до умов Гельсінської декларації за схвалення Комісії з питань етики ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України» (протокол № 4 від 23.08.2015 р.). Усі обстежені підписали добровільну інформовану згоду на участь у цьому дослідженні.

Усі хворі були розділені на дві групи. Група 1 — консервативне лікування, що включало: протизапальну терапію (як загальну, так і місцеву); ЛФК, яка направлена на розтягнення капсули ПС та збільшення сили м'язів-ротаторів; фізіотерапевтичне лікування (фонофорез та магнітотерапію). Для фонофорезу з протизапальними мазями застосовували апарати УЗТ-101, УТП-3, потужність 0,2–0,4 Вт/см², час процедури 5–7 хвилин. Для виконання магнітотерапії застосовували апарати МАГ-30, «Поліус-101», «Магнітер АМТ-02». Використовували два індуктори, тривалість процедури 15–20 хвилин. Ці фізпроцедури виконували по 10–15

сеансів через добу. Група 2 — аналогічне до групи 1 консервативне лікування, доповнене виконанням двох дистензійних внутрішньосуглобових ін'єкцій з пролонгованими глюкокортикостероїдами, місцевими анестетиками та фізрозчином в об'ємі 30–40 мл з інтервалом 21 доба під ультрасонографічним контролем (УЗД). Всі хворі були попереджені про особливості їхнього лікування та дали свідому письмову згоду на виконання дистензійних ін'єкцій (внутрішньосуглобових ін'єкцій з розтягненням капсули ПС).

158 хворих було виключено з дослідження: 121 хворий не знайшов часу для спостереження та відвідування лікаря вже через 3 міс. після початку лікування, 19 хворих погодилися на оперативне втручання під артроскопічним контролем, не закінчивши курс консервативного лікування, 18 хворих не виконували стандартну програму реабілітації.

Усі хворі були обстежені до початку лікування клінічно, рентгенологічно, також всім хворим було виконано дослідження ПС за допомогою УЗД та МРТ. МРТ-дослідження анатомічних структур ПС, включно з капсулами ПС на рівні аксиллярної кишені, проводили в режимах T1, T2, Pd та Pdfatsat. До початку лікування та через $6,1 \pm 0,3$ міс. після початку лікування хворим було виконано УЗД для оцінки змін капсули ПС на рівні верхівки міжгорбкової борозни, на 2–3 мм проксимальніше від проходження верхньої плечолопаткової зв'язки навколо сухожилка довгої голівки біцепса. Використовували апарати з мультичастотними датчиками: стаціонарний Philips ATL 3500 та портативний Honda-2000. Оптимальна візуалізація була досягнута при використанні режиму musculocutaneus superficialis, що відповідав частоті 7,5 МГц.

Критерії включення до дослідження були наступними: наявність різноманітної м'якотканинної патології ПС (ушкодження Банкарта без звиху в анамнезі, SLAP-ушкодження, часткові розриви сухожилків РМП та ушкодження Pulley Lesion, що супроводжувалося теносиновітом сухожилка довгої голівки біцепса) та обмеження пасивних рухів у ПС, вік від 30 до 60 років, виконання стандартного протоколу консервативного лікування, терміни захворювання від 10 до 100 діб, відсутність супутньої патології ПС, яка б могла вплинути на рухи в ПС без потовщення капсули (омартроз, повношаровий розрив сухожилків РМП, наявність кальцинуючого тендиніту сухожилків РМП, будь-якої кісткової патології проксимального епіметафізу плечової кістки), огляди пацієнта після початку лікування через 3 та 6 міс.

До дослідження ми включили 667 хворих, які пройшли програму лікування й етапне спостереження до 6 міс. від початку консервативного лікування. Серед них у 181 (27,1 %) діагностовано ушкодження суглобової губи лопатки в передніх або задніх відділах (ушкодження Банкарта), у 218 (32,7 %) діагностовано різні варіанти SLAP-ушкоджень, у 268 (40,2 %) діагностовано різні варіанти ушкоджень Pulley Lesion. Загальні характеристики груп наведено в табл. 1.

У своєму дослідженні ми проводили оцінку функції плечового суглоба за шкалою Constant Shoulder Score

(CSS) та візуально-аналоговою шкалою (ВАШ) до оперативного втручання, через 3 та 6 міс. після операції. За шкалою CSS максимальна кількість балів — 100, мінімальна — 8. Порівнювали хвору та здорову верхні кінцівки. Різницю більше ніж 30 балів вважали незадовільним результатом, 21–30 балів — задовільним, 11–20 балів — добрим, менше ніж 11 балів — відмінним [17].

Кожного разу хворий самостійно заповнював форму за шкалою CSS та ВАШ. Тест із динамометром хворий виконував до появи больових відчуттів. Контроль правильності виконання всіх тестів шкали CSS покладалася на одного лікаря.

Статистичний аналіз. Статистична обробка даних проводилася за допомогою пакета Statistica 12 (StatSoft, USA). Для відображення загальної характеристики вихідних параметрів застосовувалися методи описової статистики із зазначенням середнього значення та стандартного відхилення. Для змінних із нормальним розподілом порівняння груп проводили за допомогою критерію Стюдента. Умову рівності дисперсій перевіряли за допомогою критерію Лівіньо. З метою визначення статистичної значущості відмінностей між групами для кількісних (з розподілом, відмінним від нормального) і порядкових змінних був використаний критерій Манна — Уїтні, для якісних — критерій χ^2 і точний критерій Фішера. Порівняння кількісних і порядкових змінних в залежних вибірках проводили за допомогою критерію Вілкоксона.

Результати

У табл. 2 та 3 наведено середні результати до початку лікування хворих двох груп та через 3 та 6 міс. після початку лікування. Як бачимо з табл. 2, до початку лікування середні показники функції ПС за шкалою CSS у двох групах були практично однаковими та коливалися в межах 43–46 балів (різниця балів між здоровим і хворим ПС). Через 3 міс. після початку консервативного лікування у групі 1 середній функціональний результат за шкалою CSS був дещо гірший, ніж у групі 2, і коливався в межах $25,5 \pm 17,2$ бала, тоді як у групі 2 середній функціональний результат становив $19,5 \pm 6,1$ бала ($p = 0,134$). Через 6 міс. після початку консервативного лікування у групі 1 середній функціональний результат за шкалою CSS становив $22,1 \pm 5,2$ бала, тоді як у групі 2 він становив $11,1 \pm 6,2$ бала ($p = 0,034$).

За ВАШ ми отримали наступні результати (табл. 3). До початку лікування середні показники больового синдрому хворих груп 1 та 2 за ВАШ були практично однаковими та коливалися у межах 5,6–5,9 бала. Через 3 міс. після початку лікування у групі 1 середній показник за ВАШ був гірший, ніж у групі 2, і коливався в межах $2,55 \pm 1,20$ бала. Через 6 міс. після початку лікування у групі 1 середній показник за ВАШ був також гірший, ніж у групі 2 ($p = 0,06$).

Таким чином, пацієнти з групи 1 (консервативне лікування без дистензійних внутрішньосуглобових ін'єкцій) мали гірші середні функціональні результа-

Таблиця 1. Основні характеристики груп

Характеристика	Група 1 (n = 457)	Група 2 (n = 210)	p
Вік	52,1 ± 8,9	50,1 ± 16,1	0,531*
Стать: ч/ж	239 (52,3 %)/ 35 (47,7 %)	120 (57,1 %)/ 90 (42,9 %)	0,162**
Товщина капсули ПС на УЗД, мм	2,5 ± 1,2	2,90 ± 0,95	0,41*
Товщина капсули ПС на МРТ, мм	4,5 ± 2,2	4,2 ± 1,2	0,38*
Кут згинання у плечовому суглобі до початку лікування, °	110 ± 12	100 ± 16	0,46*
Кут розгинання у плечовому суглобі до початку лікування, °	12 ± 10	15 ± 6	0,71*
Кут відведення у плечовому суглобі до початку лікування, °	70 ± 18	78 ± 14	0,74*
Термін від початку захворювання до лікування, міс.	1,57 ± 0,81	1,98 ± 0,64	0,061***

Примітки: * — критерій Стюдента; ** — критерій χ^2 ; *** — критерій Манна — Уїтні.

Таблиця 2. Показники шкали Constant Shoulder Score у хворих груп 1 та 2 в різні терміни спостереження

Терміни обстеження хворих	Група 1	Група 2	p
До початку лікування	45,8 ± 19,1	43,5 ± 12,3	0,022
Через 3 міс. після початку лікування	25,5 ± 17,2	19,5 ± 6,1	0,134
Через 6 міс. після початку лікування	22,1 ± 5,2	11,1 ± 6,2	0,034

Таблиця 3. Показники візуально-аналогової шкали болю (ВАШ) у хворих груп 1 та 2 в різні терміни спостереження

Терміни обстеження хворих	Група 1	Група 2	p
До початку лікування	5,9 ± 2,9	5,6 ± 1,8	0,11
Через 3 міс. після початку лікування	2,55 ± 1,20	0,91 ± 0,80	0,24
Через 6 міс. після початку лікування	1,8 ± 1,2	0,5 ± 1,3	0,06

ти через 3 міс. після початку лікування за шкалою CSS ($p = 0,13$) та за ВАШ ($p = 0,24$). Через 6 міс. після початку лікування пацієнти з групи 1 за шкалою CSS та за ВАШ мали суттєво гірші результати, ніж пацієнти з групи 2, де виконувалися дистензійні внутрішньосуглобові ін'єкції ($p = 0,03$ та $p = 0,06$).

У подальшому на базі ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України» з групи 1 хірургічне лікування було виконане 77 (16,8 %) хворим, з групи 2 — 25 (11,9 %) хворим. Цей факт опосередковано вказує на кращі результати консервативного лікування у групі 2, оскільки частина хворих могла продовжити лікування і в інших лікувальних закладах нашої держави, де їм теж могли виконати хірургічне втручання.

Обговорення

Контрактура ПС після травми вперше була описана 1859 року французьким хірургом Жозефом-Франсуа Мальгеном, який спостерігав за обмеженням діапазону рухів у пацієнтів з позасуглобовими переломами проксимального відділу плечової кістки без зміщення [3, 5]. З того часу післятравматична контрактура ПС виділяється як окрема частина всіх набутих контрактур ПС.

Наші західні колеги дають визначення контрактури як стану суглоба, що супроводжується обмеженням саме пасивних рухів у ньому [3, 7, 15, 17]. Тому пацієнти з розривами одного або кількох сухожилків РМП, ушкодженням нервів, що іннервують м'язи РМП, та іншими станами, що супроводжуються відсутністю активних рухів у ПС, не завжди мають контрактуру ПС, оскільки об'єм пасивних рухів при цій патології на початкових етапах захворювання може залишатися повним [5, 16, 17]. І лише з плином часу у цієї групи хворих розвивається вторинна контрактура ПС різного ступеня вираженості [3, 5]. Фактори, які впливають на ступінь вираженості вторинної контрактури ПС, і досі є дискусійними. Чітко вдалося визначити лише те, що внутрішньосуглобові ушкодження (омартроз, внутрішньосуглобові переломи голівки плеча) викликають суттєвіше обмеження рухів у ПС, ніж зовнішні причини (розриви сухожилків РМП та інша м'якотканнна патологія) [3, 5, 9, 11, 19].

Патофізіологія розвитку ідіопатичного адгезивного капсуліту детально досліджена на молекулярно-біологічному та гістологічному рівнях [3, 5, 8, 9], чого не можна сказати про вторинний адгезивний капсуліт. Більшість авторів лікують це захворювання згідно зі своїми клінічними дослідженнями, тоді як фундаментальні дослідження цього захворювання відсутні. У цьому контексті наше дослідження, проведене на великому масиві хворих зі статистичною обробкою отриманих даних, є раціональним і правильним підходом до розуміння цієї патології.

Е. Grubhofer та співавт. рекомендують розділити причини розвитку вторинного адгезивного капсуліту на інтракапсулярні та екстракапсулярні. Інтракапсулярні причини включають ранній запальний капсуліт, спричинений гемартрозом ПС після внутрішньо-

суглобових переломів або ушкоджень м'яких тканин, чи хронічний капсуліт, спричинений повторюваними мікротравмами внутрішньосуглобових структур або потовщенням капсули ПС внаслідок тривалої іммобілізації чи омартрозу. Екстракапсулярні причини не є прямим наслідком внутрішньокапсулярних ушкоджень. Приклади включають неправильне зрощення позасуглобових переломів, позасуглобові рубці та спайки у субакроміальному просторі, гетеротопічну осифікацію та післятравматичну гетеротопічну осифікацію. У ширшому розумінні до екстракапсулярних причин можна включити спастичний парез м'язів плечового пояса після черепно-мозкової травми [3].

У лікуванні вторинного адгезивного капсуліту більшість авторів схильні використовувати фізметоди та ЛФК [3, 7, 17, 19]. Лише в кількох роботах нам вдалося знайти рекомендації щодо внутрішньосуглобових ін'єкцій кортикостероїдів [3, 5, 7, 8]. Дистензійні внутрішньосуглобові ін'єкції з тих чи інших причин більшістю авторів взагалі не розглядаються як допоміжний метод у лікуванні цієї патології.

У роботах В. Elhassan та співавт. акцент лікування робиться на розсіченні капсули ПС та подальшому лікуванні з застосуванням ЛФК при відсутності ефекту від консервативного лікування [20].

Обмеження дослідження. Сильними сторонами дослідження є те, що в нашій роботі ми оцінили результати на великому масиві хворих як за об'єктивною шкалою (CSS), так і за суб'єктивною шкалою (ВАШ), нам вдалося створити статистично однакові групи дослідження з чітко визначеним типом контрактури ПС.

Слабкими сторонами дослідження є відсутність контролю за виконанням вправ програми реабілітації, неврахування іншої супутньої патології організму (ІХС, ГХ тощо), яка може негативно впливати на реабілітацію хворих.

Висновки

Консервативне лікування хворих із вторинним адгезивним капсулітом плечового суглоба повинно бути комплексним, диференційованим та включати як ЛФК, масаж, фізіотерапевтичне лікування, так і дистензійні внутрішньосуглобові ін'єкції з пролонгованими глюкокортикоїдами. Застосування дистензійних внутрішньосуглобових ін'єкцій з пролонгованими глюкокортикоїдами у хворих із вторинним адгезивним капсулітом плечового суглоба за 6 міс. від початку лікування дає можливість вірогідно зменшити рівень больового синдрому в плечовому суглобі за ВАШ ($p = 0,06$) та збільшити рівень функціональної активності за шкалою CSS ($p = 0,03$).

Конфлікт інтересів та фінансова підтримка. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та фінансової підтримки при отриманні результатів та написанні даної статті.

Внесок авторів. Страфун С.С. — концепція та дизайн дослідження; Богдан С.В., Юрійчук Л.М. — зби-

рання й обробка матеріалів, аналіз отриманих даних, написання тексту; *Страфун О.С.* — збирання й обробка матеріалів, аналіз отриманих даних.

Список літератури

1. Kelly J.D. *Elite Techniques in Shoulder Arthroscopy*. Springer: Philadelphia, 2016. 334 p. doi: 10.1007/978-3-319-25103-5.
2. McMahon P.J. *Rotator Cuff Injuries A Clinical Casebook*. Springer: Pittsburgh, 2017. 363 p. doi: 10.1007/978-3-319-63668-9.
3. Rockwood Ch.A., Masten F.A. *Rockwood and Matsen's The Shoulder*. 5th Edition. Elsevier, 2016. 1304 p.
4. Jin-Young Park, Seok Won Chung, Zulkifli Hassan, Jin-Young Bang, Kyung-Soo Oh. Effect of capsular release in the treatment of shoulder stiffness concomitant with rotator cuff repair: diabetes as a predisposing factor associated with treatment outcome. *Am. J. Sports Med.* 2014 Apr. 42(4). 840-50. doi: 10.1177/0363546513519326.
5. Itoi E., Arce G., Bain G.I., et al. Shoulder stiffness: Current concepts and concerns. Springer, 2015. doi: 10.1007/978-3-662-46370-3.
6. Sabzevari S., Kachooei A.R., Giugale J., Lin A. One-stage surgical treatment for concomitant rotator cuff tears with shoulder stiffness has comparable results with isolated rotator cuff tears: a systematic review. *J. Shoulder Elbow Surg.* 2017 Aug. 26(8). e252-e258. doi: 10.1016/j.jse.2017.03.005.
7. Tauro J.C. Stiffness and rotator cuff tears: incidence, arthroscopic findings, and treatment results. *Arthroscopy*. 2006. 22. 581-586. doi: 10.1016/j.arthro.2006.03.004.
8. Ramirez J. Adhesive capsulitis: Diagnosis and Management. *Am. Fam. Physician.* 2019. 99(5). 297-300. PMID: 30811157.
9. Cho C.H., Koo T.W., Cho N.S., et al. Demographic and clinical characteristics of primary frozen shoulder in a Korean population: a retrospective analysis of 1,373 cases. *Clin. Shoulder Elbow.* 2015. 18. 133-137. doi: 10.5397/cise.2015.18.3.133.
10. Warner J.J., Greis P.E. The treatment of stiffness of the shoulder after repair of the rotator cuff. *Instr. Course Lect.* 1998. 47. 67-75. PMID: 9571404.
11. Cho N.S., Rhee Y.G. Functional outcome of arthroscopic repair with concomitant manipulation in rotator cuff tears with stiff shoulder. *Am. J. Sports Med.* 2008. 36. 1323-1329. doi: 10.1177/0363546508314402.
12. Kim In-Bo, Jung Dong-Wook. A Rotator Cuff Tear Concomitant With Shoulder Stiffness Is Associated With a Lower Retear Rate After 1-Stage Arthroscopic Surgery. *Am. J. Sports Med.* 2018 Jul. 46(8). 1909-1918. doi: 10.1177/0363546518768813.
13. Kang S.W. Do we have to perform surgical treatment simultaneously for rotator cuff tear in patients with adhesive capsulitis. *Korean J. Sports Med.* 2019. 37. 11-6. doi: 10.5763/kjism.2019.37.1.11.
14. Oh J.H., Kim S.H., Lee H.K., Jo K.H., Bin S.W., Gong H.S. Moderate preoperative shoulder stiffness does not alter the clinical outcome of rotator cuff repair with arthroscopic release and manipulation. *Arthroscopy*. 2008. 24. 983-991. doi: 10.1016/j.arthro.2008.06.007.
15. Hyung-Seok Park, Kyung-Ho Choi, Hyo-Jin Lee, and Yang-Soo Kim Rotator cuff tear with joint stiffness: a review of current treatment and rehabilitation. *Clin. Shoulder Elb.* 2020 Jun. 23(2). 109-117. doi: 10.5397/cise.2020.00143.
16. Kim Y.S., Lee H.J., Park I., Im J.H., Park K.S., Lee S.B. Are delayed operations effective for patients with rotator cuff tears and concomitant stiffness? An analysis of immediate versus delayed surgery on outcomes. *Arthroscopy*. 2015. 31. 197-204. doi: 10.1016/j.arthro.2014.08.014.
17. McGrath J.P., Lam P.H., Tan M.T., Murrell G.A. The effect of concomitant glenohumeral joint capsule release during rotator cuff repair a comparative study. *J. Shoulder Elbow Surg.* 2016. 25. 714-22. doi: 10.1016/j.jse.2015.10.005.
18. Park J.Y., Pandher D.S., Moon G.H., Yoo M.J., Lee S.T. Comparison of surgical outcome in impingement syndrome with and without stiff shoulder. *Indian J. Orthop.* 2008. 42. 182-187. doi: 10.4103/0019-5413.40255.
19. Chung S.W., Oh J.H., Gong H.S., Kim J.Y., Kim S.H. Factors affecting rotator cuff healing after arthroscopic repair: osteoporosis as one of the independent risk factors. *Am. J. Sports Med.* 2011. 39. 2099-2107. doi: 10.1177/0363546511415659.
20. Elhassan B., Ozbaydar M., Massimini D. et al. Arthroscopic capsular release for refractory shoulder stiffness: a critical analysis of effectiveness in specific etiologies. *J. Shoulder Elbow Surg.* 2010. 19. 580-587. doi: 10.1016/j.jse.2009.08.004.

Отримано/Received 12.11.2022

Рецензовано/Revised 18.12.2022

Прийнято до друку/Accepted 22.12.2022 ■

Information about authors

S.S. Strafun, professor, doctor of medical sciences, Deputy Director for scientific work of the State Institution "Institute of Traumatology and Orthopaedics of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-8178-9290>.

S.V. Bohdan, MD, PhD, doctor of the State Institution "Institute of Traumatology and Orthopaedics of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-6681-9615>.

O.S. Strafun, MD, PhD, Senior researcher of the department of "Microsurgery and reconstructive surgery of upper extremity", State Institution "Institute of Traumatology and Orthopaedics of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-2726-5589>.

L. Yuriychuk, MD, PhD, Head of the traumatology department of Ivano-Frankivsk Regional Clinical Hospital, Ivano-Frankivsk, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-1757-6271>.

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

Authors' contribution. S.S. Strafun — research concept and design; S.V. Bohdan, L.M. Yuriychuk — collection and processing of materials, analysis of the obtained data, writing the text; O.S. Strafun — collection and processing of materials, analysis of the obtained data.

S.S. Strafun¹, S.V. Bohdan¹, L.M. Yuriychuk², O.S. Strafun¹

¹State Institution "Institute of Traumatology and Orthopaedics of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

²Ivano-Frankivsk Regional Clinical Hospital, Ivano-Frankivsk, Ukraine

Conservative treatment of patients with secondary adhesive capsulitis

Abstract. Background. Secondary adhesive capsulitis, similar to idiopathic one, is accompanied by thickening of the glenohumeral joint capsule and loss of its elasticity. Nonoperative management of secondary adhesive capsulitis associated with shoulder soft tissue injuries, impact of prolonged immobilization or surgical treatment still remains controversial. Capsular distension with steroids as in idiopathic adhesive capsulitis is often not used for one reason or another. The purpose: to compare the results of conservative treatment in patients with secondary adhesive capsulitis who underwent or not capsular distension with steroids during the treatment. **Materials and methods.** From 2015 to 2021 at the Department for Microsurgery and Reconstructive-Recovery Surgery of Upper Limb of the State Institution "Institute of Traumatology and Orthopaedics of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" (Kyiv) and Ivano-Frankivsk Regional Clinical Hospital, we have conducted conservative treatment for 825 patients with various soft tissue pathology of the shoulder joint complicated by secondary adhesive capsulitis. All patients were divided into two groups: first one — conser-

vative treatment, second one — conservative treatment with intraarticular injections (capsular distension) with steroids. In our study, we evaluated the function of the shoulder joint using the Constant Shoulder Score (CSS) and visual analog scale (VAS) before treatment and after 3 and 6 months. **Results.** Patients from first group (conservative treatment without distension intraarticular injections) had worse average functional results 3 month after starting treatment according to CSS ($p = 0.13$) and VAS ($p = 0.24$) compared to subjects of second group. Six months after the start of treatment, patients from first group had significantly worse results by CSS and VAS than those from group 2, where distension intraarticular injections were performed ($p = 0.03$ and $p = 0.06$, respectively). **Conclusions.** Conservative treatment of patients with secondary adhesive capsulitis of the shoulder joint should be comprehensive, differentiated and include both non-drug treatment methods and distension intraarticular injections with long-acting steroids.

Keywords: adhesive capsulitis; shoulder joint; distension intraarticular injection; contracture

Біловол О.М.¹, Князькова І.І.¹, Фролова Т.В.¹, Циганков О.І.², Жадан А.В.³

¹Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

²ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків, Україна

³Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна

Артеріальна жорсткість у жінок з артеріальною гіпертензією та післяменопаузальним остеопорозом

Резюме. Актуальність. Встановлено, що поширеність зниженої мінеральної щільності кісткової тканини значно вища серед пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) порівняно зі здоровими особами. **Метою** дослідження було вивчити показники артеріальної жорсткості та центрального аортального тиску у жінок з АГ у поєднанні з остеопорозом. **Матеріали та методи.** У дослідження включено 88 жінок з АГ (середній вік $62,7 \pm 3,8$ року) у постменопаузі, з яких 35 жінок з остеопорозом (ОП) за даними двохенергетичної рентгенівської абсорбціометрії (ДРА) (1-ша група) та 33 без нього (2-га група). Контрольну групу становили 20 практично здорових жінок без АГ та ОП. До початку дослідження пацієнтки регулярно не отримували антигіпертензивних препаратів. Крім загальноприйнятих досліджень проводили добовий моніторинг артеріального тиску (АТ), апіланційну тонометрію та ДРА. Статистичну обробку проводили за допомогою програмного пакета Statistica 10.0 з використанням стандартних алгоритмів варіаційної статистики. **Результати.** Встановлено, що в 1-й групі рівні офісного систолічного (САТ) та діастолічного артеріального тиску (ДАТ) були на 3,7 і на 4,9 % ($p < 0,05$) вищі, ніж в осіб 2-ї групи. За даними добового моніторингу АТ, більш виражене збільшення середньодобових САТ і ДАТ на 4,1 і 6,6 % ($p < 0,05$) спостерігали в 1-й групі порівняно з жінками 2-ї групи. Встановлено, що в 1-й групі порівняно з групою контролю та 2-ю групою виявлено збільшення швидкості поширення пульсової хвилі на 37,2 та 26,4 % відповідно. **Висновки.** У пацієток з післяменопаузальним ОП у поєднанні з АГ за даними офісного вимірювання АТ, добового моніторингу та апіланційної тонометрії рівні АТ та параметри артеріальної жорсткості були вірогідно вищими, ніж у пацієток з АГ без остеопорозу. **Ключові слова:** післяменопаузальний остеопороз; артеріальна гіпертензія; добовий моніторинг артеріального тиску; артеріальна ригідність; швидкість поширення пульсової хвилі

Вступ

Однією з важливих медико-соціальних проблем сучасності є проблема артеріальної гіпертензії (АГ), що зумовлено її значною поширеністю й тією обставиною, що АГ є одним з головних факторів ризику серцево-судинних захворювань і їх ускладнень, інвалідизації та смертності населення [1]. Післяменопаузальний остеопороз (ОП) відносять до системних захворювань у жінок, яке маніфестує втратою кісткової маси та збільшенням ризику переломів, зумовленим значним дефіцитом естрогенів. Дослідження останніх років свідчать про те, що понад 200 мільйонів жінок у світі страждають на ОП і, за прогнозами, до 2050 року кількість пацієнтів з переломами внаслідок ОП подвоїться, що стане величезною медичною та економічною проблемою глобальної системи охорони здоров'я [2]. Крім значної поширеності, АГ і ОП об'єднує те, що їх

виявлення в клінічній практиці значно нижче від реальної поширеності цих захворювань. Встановлено, що поширеність зниженої мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) значно вища серед пацієнтів з АГ порівняно зі здоровими особами [3]. Дані мета-аналізу [4] дозволили встановити, що АГ асоціюється з втратою кісткової маси та підвищеним ризиком переломів.

Показано, що тиск в аорті більшою мірою, ніж тиск у плечовій артерії, відображає кровотік у мозкових та коронарних судинах і є більш значущим предиктором серцево-судинних та мозкових подій [5]. Продемонстровано, що судинна жорсткість є незалежним прогностичним фактором фатальних та нефатальних серцево-судинних подій у пацієнтів з АГ [6] та в загальній популяції [5]. Основним маркером, що визначає судинну жорсткість, є швидкість поширення пульсової

хвилі (ШППХ) [7]. Дані досліджень дозволили встановити клінічне значення підвищеної артеріальної ригідності у пацієнтів з АГ. Однак недостатньо вивчено стан еластичних властивостей судин та показники центрального аортального тиску у пацієнтів з АГ у поєднанні з ОП.

Метою дослідження було вивчити показники артеріальної жорсткості та центрального аортального тиску у жінок з артеріальною гіпертензією у поєднанні з остеопорозом.

Матеріали та методи

Водноцентрове порівняльне дослідження включено 88 жінок віком від 46 до 69 років (середній вік $62,7 \pm 3,8$ року) з АГ II стадії, 2-го ступеня у постменопаузі, з яких 35 жінок з ОП (1-ша група) та 33 — без ознак ОП (2-га група) за даними двохенергетичної рентгенівської абсорбціометрії (ДРА). Контрольну групу становили 20 практично здорових жінок (середній вік $61,3 \pm 3,5$ року) без АГ та ОП.

Діагноз АГ встановлювався відповідно до рекомендацій Європейського товариства з АГ та Європейського товариства кардіологів (ESH/ESC, 2018). Діагноз післяменопаузального ОП встановлювали згідно з європейськими рекомендаціями (ESCEO, 2019), включно з показниками МЩКТ шийки стегна. Середня тривалість АГ становила $8,5 \pm 2,8$ року.

Дослідження проводили відповідно до умов Гельсінської декларації за схвалення Комісії з питань етики Харківського національного медичного університету (протокол № 7 від 11.09.2018 р.). Усі обстежені підписали добровільну інформовану згоду на участь у цьому дослідженні.

До початку дослідження пацієнтки регулярно не отримували антигіпертензивних препаратів. У дослідження не включали хворих з вторинними формами АГ, ішемічною хворобою серця, захворюваннями дихальної системи, порушеннями функції нирок, печінки або ендокринною патологією, онкологічною патологією, хірургічною або медикаментозною менопаузою. Пацієнтки не отримували замісну гормональну терапію.

Усім залученим у дослідження проведено загальноклінічне обстеження, оцінка ризику переломів (FRAX), вимірювання офісного артеріального тиску (АТ) з визначенням систолічного артеріального тиску (САТ), діастолічного артеріального тиску (ДАТ) та частоти серцевих скорочень (ЧСС), визначалися концентрація в сироватці крові глюкози, показники ліпідного профілю, рівень кальцію, фосфору, лужної фосфатази, креатиніну, розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ) (формула СКД-EPI), дезоксипіридиноліну, паратиреоїдного гормону, 25-гідроксिवітаміну D (25(OH)D), остеокальцину, С-кінцевого телопептиду колагену I типу у плазмі крові.

Добовий моніторинг АТ (ДМАТ) проводили за допомогою пристрою «ABPM-02» (Meditech, Угорщина). Оцінювали середні значення САТ, ДАТ, пульсового тиску (ПТ), середні показники АТ за добу (АТсер.),

удень та вночі, індекс часу (ІЧ) гіпертензії — відсоток вимірювань САТ ≥ 140 і ДАТ ≥ 90 мм рт.ст. у період бадьорості і відповідно ≥ 120 і ≥ 70 мм рт.ст. під час сну. Оцінювали вираженість двофазного ритму АТ день — ніч згідно з добовим індексом (ДІ), який розраховували за формулою: $ДІ = 100 \% \times (АТд - АТн) / АТд$, де АТд — середній АТ у період бадьорості; АТн — середній АТ у період сну.

За величиною ДІ виділили чотири групи пацієнток:

- 1) діпер (ДІ 10–20 %) — оптимальне нічне зниження АТ;
- 2) нон-діпер (ДІ 0–10 %) — недостатнє нічне зниження АТ;
- 3) найт-пікер (ДІ < 0) — стійке підвищення нічного АТ;
- 4) овер-діпер (ДІ > 20) — надлишкове нічне зниження АТ.

Показники центрального аортального тиску й артеріальну жорсткість досліджували методом аплаційної тонометрії на приладі SphygmoCor-PVx, (AtCor Medical Pty Ltd, Австралія) за стандартними методиками, які рекомендовані експертами з оцінки артеріальної жорсткості (Laurent S., 2006). Програма автоматично розраховувала рівні САТ, ДАТ і ПТ в аорті й основні характеристики центральної пульсової хвилі (тиск приросту (АР) в аорті, амплітуди систолічних піків П1, П2, індекс приросту — індекс аугментації ($AIx = TP/PT \times P2/P1$), зокрема нормований на ЧСС 75 уд/хв ($AIx @ ЧСС 75$). Швидкість поширення пульсової хвилі в аорті (ШППХ) вимірювали з використанням того ж приладу шляхом послідовної реєстрації пульсової хвилі на сонній і стегновій артеріях одночасно із записом сигналу електрокардіограми у трьох грудних відведеннях. Для калібрування форм хвилі сонних артерій у систему вводили показники середнього й діастолічного АТ в аорті, отримані при вимірюванні на променевій артерії. Значення ШППХ розраховували за формулою: $ШППХ = D/\Delta t$, де D — відстань між яремною вирізкою і рівнем пупка (м); Δt — різниця між часом від зубця Q до початку сигналу у висхідній та черевній аорті (с).

МЩКТ досліджено в двох ділянках: поперековому відділі хребта та проксимальному відділі стегнової кістки методом ДРА за допомогою денситометра Discovery W QDR Series X-Ray Bone Densitometer (HOLOGIC Inc., США) за стандартною методикою. Аналіз даних МЩКТ, оцінених за Т-критерієм у шийці стегнової кістки та/або поперековому відділі хребта, дозволив визначити закономірні міжгрупові відмінності (усі $p < 0,01$).

Математичне комп'ютерне опрацювання результатів дослідження проведено за допомогою програмного пакета Statistica 10.0 (Statsoft Inc, США). Обчислювали такі показники: середнє значення (М), дисперсія, стандартне відхилення, медіана (m), вірогідність і рівень значущості (p). Відмінності вважали вірогідними при рівні статистичної значущості $p < 0,05$. Для оцінювання зв'язків між показниками використовували метод кореляційного аналізу з обчисленням коефіцієнтів

кореляції Пірсона (при нормальному розподілі показників) і Спірмена (при розподілі, який відрізнявся від нормального).

Результати

У пацієнок з нормальною МЩКТ відмічено нижчий ризик основних остеопоротичних переломів і переломів стегнової кістки за даними опитувальника FRAX порівняно з хворими з ОП. Клінічні дані пацієнок дозволили встановити відсутність статистичних відмінностей між групами за вихідними клініко-демографічними характеристиками, крім індексу маси тіла (ІМТ), який у хворих 2-ї групи був вищим на 15,1 % ($p < 0,05$), ніж у пацієнок 1-ї групи. Вірогідних відмінностей між групами за тривалістю АГ, порушенням ліпідного обміну не виявлено. При цьому концентрація креатиніну в крові та рШКФ вірогідно не відрізнялася між групами обстежених (табл. 1).

У жінок 1-ї групи спостерігалися вірогідно вищі показники АТ за даними офісного вимірювання АТ (табл. 1). Встановлено, що в 1-й групі рівні офісного САТ і ДАТ були на 3,7 і на 4,9 % ($p < 0,05$) вищими, ніж у 2-й групі.

Аналіз показників ДМАТ (табл. 2) виявив більш виражене збільшення середньодобових САТ і ДАТ (на 4,1 і 6,6 %; $p < 0,05$) у пацієнтів 1-ї групи порівняно з 2-ю групою.

Показники навантаження тиском за даними ІЧ гіпертензії щодо САТ і ДАТ були вірогідно вищими вдень (на 21,7 та 25,4 %) та в нічний час (22 та 18,2 %) (усі $p < 0,05$) (табл. 2).

Аналіз добових профілів САТ і ДАТ показав, що в 1-й групі в 14 осіб (40,0 %) визначали профіль «нон-діпер», у 17 (48,6 %) пацієнтів — «найт-пікер» і лише у 4 жінок (11,4 %) — нормальний добовий профіль АТ. У 2-й групі у 16 (48,5 %) пацієнок встановлений профіль «нон-діпер», у 12 (36,4 %) — «найт-пікер» та лише в 5 (15,1 %) — «діпер». Патологічні добові профілі АТ вірогідно не відрізнялись між групами обстежених, хоча спостерігалась тенденція до збільшення числа пацієнок з добовим профілем «найт-пікер» у 1-й групі.

Встановлено, що у 1-й групі порівняно з групою контролю та 2-ю групою спостерігаються статистично більш високі значення центрального САТ (цСАТ), ДАТ (цДАТ) і ПТ (цПТ) (табл. 3).

Важливо відзначити, що у хворих 1-ї групи спостерігалось збільшення індексу аугментації відбитої хвилі в аорті та індексу аугментації відбитої хвилі, скоригованого за частотою серцевих скорочень, на 26,6 та 29,8 % відповідно порівняно з даними пацієнок 2-ї групи (табл. 3). При аналізі артеріальної ригідності обстежені 1-ї групи порівняно з групою контролю та 2-ю групою характеризуються більшою ШППХ (на 37,2 та 26,4 % відповідно) (табл. 3).

Таблиця 1. Клінічна характеристика обстежених осіб ($M \pm m$)

Показник	Група контролю	1-ша група	2-га група
Вік, роки	61,3 $\pm$ 3,5	62,9 $\pm$ 3,9	62,6 $\pm$ 3,7
Індекс маси тіла, кг/м ²	24,5 $\pm$ 0,9	25,3 $\pm$ 1,2 [#]	29,8 $\pm$ 1,2
Куріння, п (%)	—	—	—
САТ, мм рт.ст.	137,0 $\pm$ 2,1	168,3 $\pm$ 2,1**	162,0 $\pm$ 2,0*
ДАТ, мм рт.ст.	86,0 $\pm$ 1,8	105,3 $\pm$ 1,7**	100,1 $\pm$ 1,5*
ЧСС, уд/хв	72,0 $\pm$ 2,3	78,0 $\pm$ 2,1	76,0 $\pm$ 2,5
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	98,0 $\pm$ 0,8	88,0 $\pm$ 0,9	89,0 $\pm$ 0,9

Примітки: САТ — систолічний артеріальний тиск; ДАТ — діастолічний артеріальний тиск; ЧСС — частота серцевих скорочень; ШКФ — швидкість клубочкової фільтрації; * — вірогідність відмінностей порівняно з групою контролю ($p < 0,001$); # — вірогідність відмінностей порівняно з 2-ю групою ($p < 0,05$).

Таблиця 2. Показники ДМАТ в обстежених хворих ($M \pm m$)

Показники	1-ша група	2-га група
САТ 24, мм рт.ст.	158,8 $\pm$ 2,3*	152,3 $\pm$ 2,1
ДАТ 24, мм рт.ст.	99,7 $\pm$ 2,2*	93,1 $\pm$ 2,3
ІЧ САТ-день, %	67,5 $\pm$ 4,7*	52,8 $\pm$ 4,5
ІЧ ДАТ-день, %	58,7 $\pm$ 4,5*	43,8 $\pm$ 4,1
ІЧ САТ-ніч, %	71,4 $\pm$ 5,7*	55,7 $\pm$ 4,8
ІЧ ДАТ-ніч, %	53,9 $\pm$ 3,3*	44,1 $\pm$ 3,1

Примітки: ІЧ — індекс часу; САТ — систолічний артеріальний тиск; ДАТ — діастолічний артеріальний тиск; * — вірогідність відмінностей ($p < 0,05$) порівняно з 2-ю групою.

Обговорення

І АГ, і ОП є основними вікасоційованими захворюваннями [8], які роблять значний внесок у показники захворюваності та смертності в осіб середнього віку та старших вікових груп, індукуючи серцево-судинні захворювання, переломи та пов'язані з ними ускладнення та наслідки [9]. Це мультифакторіальні захворювання, у патогенезі яких найбільш важливими є спадкова схильність та спосіб життя. Низкою дослідників АГ розглядається як один із факторів, що сприяє розвитку ОП або ж асоційований з ним. У проведеному нами дослідженні відмічено, що в жінок з АГ без ознак ОП був більш високий ІМТ. Цей висновок підтверджується систематичним оглядом та метааналізом [10], однак у низці досліджень зазначено, що вищий ІМТ асоціюється з ризиком ОП та переломами [11, 12]. Разом з тим, мабуть, ІМТ та розвиток ОП слід розглядати у поєднанні з іншими факторами, наприклад малорухливим способом життя, а корекція ІМТ за допомогою фізичної активності дозволяє знизити ризик розвитку післяменопаузального ОП.

Встановлено, що для АГ та ОП характерні загальні фактори ризику та подібні механізми патогенезу. Водночас результати клінічних досліджень із цього питання суперечливі [13, 14]. У нашому дослідженні аналіз основних показників офісного АТ та ДМАТ у групах пацієнток виявив більш тяжкий перебіг АГ у пацієнток із ОП. Так, відзначені статистично вірогідно більш високі рівні САТ, ДАТ середньодобового САТ і ДАТ у хворих на АГ у поєднанні з ОП. Незважаючи на те, що добові профілі АТ в обох групах пацієнток вірогідно не відрізнялися, у групі хворих на АГ у поєднанні з ОП відмічено більшу кількість пацієнток зі стійким підвищенням нічного АТ.

За даними літератури, підвищення ригідності артерій відбивається в зміні їх структурно-функціонального стану. До структурних змін відносять збільшення вмісту позаклітинного матриксу, індексу проліферації гладких клітин, деградацію внутрішньої еластичної мембрани, депозицію колагену [15]. Нами було проведено оцінку еластичних властивостей аорти, параметрів центрального аортального тиску та характеру формування відбитої хвилі. Класичним маркером жор-

сткості судин є ШППХ [16]. У нашому дослідженні виявлено, що ШППХ у хворих з АГ у поєднанні з ОП була вірогідно вищою ($p < 0,05$) порівняно з показниками пацієнток з АГ без ОП.

Раніше було показано, що центральний аортальний тиск є незалежним предиктором серцево-судинної смертності [17]. У нашій роботі значення цСАТ та цДАТ у пацієнток з АГ у поєднанні з ОП були вищими, ніж цСАТ та цДАТ у хворих з АГ та нормальною МЩКТ. Причому значення центрального аортального тиску вірогідно не відрізнялися від офісних, що може бути зумовлене вираженою жорсткістю аорти у пацієнток з ОП. Аіх, що відбиває співвідношення прямої та відбитої від біфуркації аорти складових пульсової хвилі, є непрямою сурогатною характеристикою артеріальної жорсткості. Більш високі значення індексу аугментації виявлено у хворих з АГ у поєднанні з ОП порівняно з пацієнтками з АГ без порушень МЩКТ.

Таким чином, встановлені вірогідні відмінності офісного АТ, показників ДМАТ та характеристик центральної пульсової хвилі та артеріальної ригідності в осіб з АГ у поєднанні з ОП порівняно з пацієнтками з АГ без порушень МЩКТ та групою контролю.

Обмеження дослідження. У проведеному клінічному дослідженні обстежені невеликі групи жінок у постменопаузі з АГ, як з ОП, так і з нормальною МЩКТ, які регулярно не отримували антигіпертензивних препаратів. Становить інтерес проведення подальшого вивчення показників артеріальної жорсткості після досягнення цільових рівнів артеріального тиску.

Висновки

У пацієнток з післяменопаузальним ОП у поєднанні з АГ рівні АТ за даними офісних вимірювань та ДМАТ є вірогідно ($p < 0,05$) вищими порівняно з показниками хворих з АГ без ознак ОП. Виявлено збільшення рівнів центрального аортального тиску у жінок з АГ у поєднанні з ОП, які статистично значуще відрізнялися від значень центрального систолічного, діастолічного та пульсового АТ у пацієнток з АГ та нормальною МЩКТ. За даними апplanationної тонометрії спостерігалось вірогідне збільшення параметрів артеріальної

Таблиця 3. Характеристика центральної пульсової хвилі в обстежених осіб

Показник	Контроль	1-ша група	2-га група
Центральний САТ, мм рт.ст.	132,9 ± 3,6	161,4 ± 3,5**	150,0 ± 3,6
Центральний ДАТ, мм рт.ст.	84,3 ± 3,6	104,7 ± 3,1**	95,3 ± 3,0*
Центральний пульсовий тиск, мм рт.ст.	48,5 ± 1,5	57,3 ± 1,2**	53,5 ± 1,3*
Аіх	14,0 ± 5,1	29,0 ± 2,1**	21,3 ± 2,4
Аіх @ЧСС 75	12,0 ± 5,3	27,8 ± 2,39**	19,5 ± 2,7
ШППХ, м/с	8,1 ± 0,4	12,9 ± 0,9**	9,5 ± 0,5*

Примітки: САТ — систолічний артеріальний тиск; ДАТ — діастолічний артеріальний тиск; Аіх — індекс аугментації; ЧСС — частота серцевих скорочень; ШППХ — швидкість поширення пульсової хвилі в аорті; * — вірогідність відмінностей порівняно з групою контролю ($p < 0,01$); ** — вірогідність відмінностей порівняно з 2-ю групою ($p < 0,05$).

жорсткості у жінок у постменопаузі з АГ у поєднанні з ОП порівняно з пацієнтками з нормальною МЩКТ.

Конфлікт інтересів та фінансова підтримка. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та фінансової підтримки при отриманні результатів та написанні даної статті. Дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи «Розробка методів ранньої діагностики і медикаментозної профілактики фіброзуючих процесів у хворих на поєднану патологію (гіпертонічна хвороба та цукровий діабет 2 типу) на підставі оцінки кардіогемодинаміки та функції нирок», номер держреєстрації 0120U102062. Установою, що фінансує дослідження, є Міністерство охорони здоров'я України.

Інформація про внесок кожного автора в підготовку статті. Біловол О.М. — концепція та дизайн дослідження, корекція тексту; Князькова І.І. — збір та обробка матеріалу, аналіз отриманих даних, аналіз даних літературних джерел, написання тексту; Фролова Т.В. — аналіз отриманих даних, аналіз даних літературних джерел, написання тексту; Циганков О.І. — збір та обробка матеріалу, статистична обробка, аналіз отриманих даних, корекція тексту; Жадан А.В. — відбір пацієнтів, збір та обробка матеріалу.

Список літератури

1. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування. Всеукр. асоц. кардіологів; За ред. В.М. Коваленка. Київ: Моріон, 2018. 223 с. Sercevo-sudynni zahvorjuvannja. Klyasyfikacija, standarty diagnostyky ta likuvannja. Vseukr. asoc. kardiologiv; Za red. V.M. Kovalenka. Kyiv: Morion, 2018. 223 p.
2. Pisani P., Renna M.D., Conversano F., Casciaro E., Di Paola M., Quarta E., Muratore M., Casciaro S. Major osteoporotic fragility fractures: Risk factor updates and societal impact. *World J. Orthop.* 2016 Mar 18. 7(3). 171-81. doi: 10.5312/wjo.v7.i3.171.
3. Gutzwiller J.P., Richterich J.P., Stanga Z., Nydegger U.E., Risch L., Risch M. Osteoporosis, diabetes, and hypertension are major risk factors for mortality in older adults: an intermediate report on a prospective survey of 1467 community-dwelling elderly healthy pensioners in Switzerland. *BMC Geriatr.* 2018 May 15. 18(1). 115. doi: 10.1186/s12877-018-0809-0.
4. Li C., Zeng Y., Tao L., Liu S., Ni Z., Huang Q., Wang Q. Meta-analysis of hypertension and osteoporotic fracture risk in women and men. *Osteoporos Int.* 2017 Aug. 28(8). 2309-2318. doi: 10.1007/s00198-017-4050-z.
5. Ben-Shlomo Y., Spears M., Boustred C. et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014 Feb 25. 63(7). 636-646. doi: 10.1016/j.jacc.2013.09.063.
6. Mattace-Raso F.U., van der Cammen T.J., Hofman A. et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation.* 2006 Feb 7. 113(5). 657-63. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.555235.
7. Laurent S., Alivon M., Beausseier H., Boutouyrie P. Aortic stiffness as a tissue biomarker for predicting future cardiovascular events in asymptomatic hypertensive subjects. *Ann. Med.* 2012 Jun. 44 Suppl. 1. S93-7. doi: 10.3109/07853890.2011.653398.
8. Jiang Y., Zhang Y., Jin M., Gu Z., Pei Y., Meng P. Aged-Related Changes in Body Composition and Association between Body Composition with Bone Mass Density by Body Mass Index in Chinese Han Men over 50-year-old. *PLoS One.* 2015 Jun 19. 10(6). e0130400. doi: 10.1371/journal.pone.0130400.
9. Aluoch A.O., Jessee R., Habal H. et al. Heart failure as a risk factor for osteoporosis and fractures. *Curr. Osteoporos Rep.* 2012 Dec. 10(4). 258-69. doi: 10.1007/s11914-012-0115-2.
10. Turcotte A.F., O'Connor S., Morin S.N. et al. Association between obesity and risk of fracture, bone mineral density and bone quality in adults: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021 Jun 8. 16(6). e0252487. doi: 10.1371/journal.pone.0252487.
11. Premaor M.O., Ensrud K., Lui L. et al. Study of Osteoporotic Fractures. Risk factors for nonvertebral fracture in obese older women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011 Aug. 96(8). 2414-21. doi: 10.1210/jc.2011-0076.
12. Kim J., Lee S., Kim S.S. et al. Association between body mass index and fragility fracture in postmenopausal women: A cross-sectional study using Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2008–2009 (KNHANES IV). *BMC Womens Health.* 2021. 21. 60. doi: 10.1186/s12905-021-01209-4.
13. Hijazi N., Alourfi Z. Association between Hypertension, Antihypertensive Drugs, and Osteoporosis in Postmenopausal Syrian Women: A Cross-Sectional Study. *Advances in medicine.* 2020. 2020. 7014212. doi: 10.1155/2020/7014212.
14. Poudyal H., Brown L. Osteoporosis and its association with non-gonadal hormones involved in hypertension, adiposity and hyperglycaemia. *Curr. Drug Targets.* 2013 Dec. 14(14). 1694-706. doi: 10.2174/1389450119999990001. PMID: 24060147.
15. Vlachopoulos C., Aznaouridis K., Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010 Mar 30. 55(13). 1318-27. doi: 10.1016/j.jacc.2009.10.061.
16. Целуйко В.И., Брегвадзе Т.Р., Мишук Н.Е. Факторы, ассоциированные с показателями центрального аортального давления у больных с артериальной гипертензией. *Український кардіологічний журнал.* 2012. 5. 60-68. Режим доступу: http://journal.ukrcardio.org/wp-content/uploads/2012/05/7_5_2012.pdf.
17. Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L. et al.; European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur. Heart J.* 2006 Nov. 27(21). 2588-605. doi: 10.1093/eurheartj/ehl254.

Отримано/Received 03.11.2022

Рецензовано/Revised 08.12.2022

Прийнято до друку/Accepted 14.12.2022 ■

Information about authors

O.M. Bilovol, Academician of the NAMSU, Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of department of clinical pharmacology and internal medicine of the Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: sskripka72@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7003-4551>.

I.I. Kniazkova, Professor, Head of the department of clinical pharmacology and internal medicine of the Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: iknyazkova@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-1970-9346>.

T.V. Frolova, Professor, Head of the department of Propaedeutics of Pediatrics № 1 of the Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: tv.frolova@knu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-6861-8902>.

O.I. Tsygankov, PhD (Medicine), Head of the department of functional diagnostics GI "L.T. Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine e-mail: tsdale@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6224-2836>.

A.V. Zhadan, PhD (Medicine), Assistant of professor of the department of cardiology, laboratory and functional diagnostics of V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: a.zhadan@karazin.ua; <https://orcid.org/0000-0002-8983-3361>.

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

Information about funding. The authors declare no financial support for obtaining the results and writing this article. The work is part of the research project "Developing methods for early diagnosis and drug prevention of fibrotic processes in patients with combined pathology (essential hypertension and type 2 diabetes) based on assessment of cardiohemodynamics and kidney function", state registration number 0120U102062. The institution financing the research is the Ministry of Health of Ukraine.

Authors' contribution. O.M. Bilovol — concept and design of the study, proofreading; I.I. Kniazkova — collection and processing of material, analysis of the obtained data, analysis of data from literary sources, writing the text; T.V. Frolova — analysis of the obtained data, analysis of data from literary sources, writing the text; O.I. Tsygankov — collection and processing of material, statistical processing, analysis of the obtained data, proofreading; A.V. Zhadan — selection of patients, collection and processing of material.

O.M. Bilovol¹, I.I. Kniazkova¹, T.V. Frolova¹, O.I. Tsygankov², A.V. Zhadan³

¹*Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine*

²*Government institution "L.T. Malaya Therapy National Institution of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine*

³*Kharkiv Medical Academy of Postgraduate education, Kharkiv, Ukraine*

Arterial stiffness in postmenopausal women with arterial hypertension

Abstract. Background. It was established that the prevalence of reduced bone mineral density is significantly higher among patients with arterial hypertension compared to healthy subjects. The **purpose** of the research was to study arterial stiffness and central aortic pressure in women with arterial hypertension combined with osteoporosis. **Materials and methods.** 88 postmenopausal women with arterial hypertension (average age 62.7 ± 3.8 years) were included in the study, of which 35 women with osteoporosis (OP) according to dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) data (group 1) and 33 without it (group 2). The control group consisted of 20 practically healthy women without arterial hypertension and OP. Before the start of the study, the patients did not regularly receive antihypertensive drugs. In addition to conventional studies, daily blood pressure monitoring, applanation tonometry, and DXA were performed. Statistical processing was performed using the Statistica 10.0 software package using standard variational statistics algorithms. **Results.** It

was found that in group 1, the levels of office systolic (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) were by 3.7 and 4.9 % ($p < 0.05$) higher than in group 2. According to daily blood pressure monitoring, a more pronounced increase in average daily SBP and DBP by 4.1 and 6.6 % ($p < 0.05$) was observed in group 1 compared to group 2. It was found that in group 1, compared to the control group and group 2, an increase in pulse wave velocity was detected by 37.2 and 26.4 %, respectively. **Conclusions.** In women with postmenopausal osteoporosis in combination with arterial hypertension according to data of office measurement, daily monitoring blood pressure and data of applanation tonometry, blood pressure levels and parameters of arterial stiffness were significantly higher than in patients with arterial hypertension without osteoporosis.

Keywords: postmenopausal osteoporosis; arterial hypertension; daily monitoring of blood pressure; arterial stiffness; pulse wave velocity



Мовіксикам® - єдиний* протизапальний в ампулах та ОДТ з високим профілем безпеки з боку печінки¹



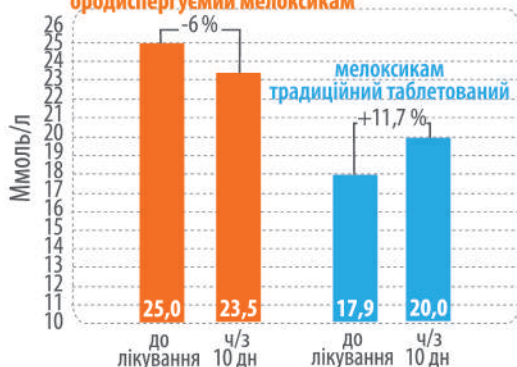
Мовіксикам® ампули гостра фаза



Мовіксикам® ОДТ для подальшого лікування

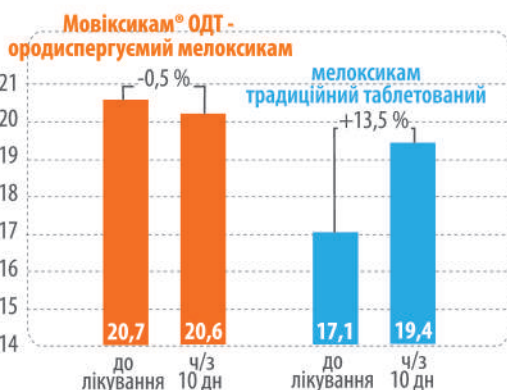
Динаміка показників печінкових проб
аспартатамінотрансферази (АСТ)¹

Мовіксикам® ОДТ -
ородиспергуємий мелоксикам



У пацієнтів, які приймали Мовіксикам® ОДТ, рівень АСТ мав тенденцію до зниження на 6 %, тоді як у пацієнтів, які лікувалися таблетованим мелоксикамом, рівень АСТ збільшився на 11,7 %¹

Динаміка показників печінкових проб
аланінамінотрансферази (АЛТ)¹



У пацієнтів, які приймали Мовіксикам® ОДТ, рівень АЛТ мав тенденцію до зниження на 0,5 %, тоді як у пацієнтів, які лікувалися таблетованим мелоксикамом, рівень АЛТ збільшився на 13,5 %¹

УДК 616.711-009.7-08:615.212.3

Бистрицька М.А., Мусієнко А.С., Заверуха Н.В., Солоненко Т.Ю., Григор'єва Н.В.
ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ, Україна

Вивчення безпечності та ефективності ородиспергуючої форми мелоксикаму (Мовіксикам® ОДТ) у хворих з болем у нижній частині спини

Резюме. Актуальність. Застосування нестероїдних протизапальних засобів є невід'ємною частиною лікування болю в нижній частині спини (БНС). Одним із шляхів його удосконалення є розробка новітніх форм відомих засобів. **Метою** дослідження було вивчення ефективності та безпечності ородиспергуючої форми мелоксикаму (Мовіксикам® ОДТ, компанії «Мові Хелс») у пацієнтів з БНС на тлі дегенеративно-дистрофічних змін хребта порівняно з таблетованою формою мелоксикаму. **Матеріали та методи.** Обстежено 40 жінок віком 50–75 років з БНС, які приймали мелоксикам у дозі 15 мг 1 раз на добу 10 діб: I група — ородиспергуючу форму мелоксикаму (Мовіксикам® ОДТ); II група — таблетовану форму. Обстеження проводили перед початком терапії, на 10-ту добу лікування та на 10-ту добу після завершення лікування. **Результати.** Застосування обох препаратів виявилось безпечним, проте через 20 діб рівні АЛТ та АСТ у пацієнтів, які приймали Мовіксикам® ОДТ, були вірогідно нижчими, ніж у групі II. Інтенсивність БНС вірогідно зменшувалась у двох групах вже через 3 доби терапії й залишалася нижчою через 10 діб після її завершення. У I групі біль знижувався швидше. У першу добу лікування вже через годину після вживання Мовіксикаму® ОДТ біль у пацієнтів групи I був вірогідно менш вираженим ($t = 2,18$, $p = 0,03$), ніж у групі II. Обмеження життєдіяльності за даними опитувальників Роланда — Морріса та Освестрі, якість життя за опитувальником EuroQol 5D вірогідно поліпшувалися в обох групах під впливом лікування без відмінностей між групами. Жодних побічних ефектів чи небажаних явищ під час лікування зафіксовано не було. **Висновки.** Застосування мелоксикаму в лікуванні пацієнтів з БНС є ефективним та безпечним, проте у разі застосування ородиспергуючої форми виявилось більш безпечним щодо печінки, рівні АЛТ та АСТ у пацієнтів, які приймали Мовіксикам® ОДТ, були вірогідно нижчими, ніж у групі II, що приймала таблетований мелоксикам. Знеболювання настає швидше, і вже за годину після прийому препарату зафіксоване вірогідно більш виражене зниження інтенсивності больового синдрому.

Ключові слова: біль у нижній частині спини; мелоксикам; ородиспергуюча таблетка

Вступ

Біль у нижній частині спини (БНС) є серйозною та поширеною проблемою охорони здоров'я. Він виникає в кожній другій людині працездатного віку. У 77 % випадків БНС є основною причиною втрати працездатності [1, 2]. Не існує золотого стандарту в лікуванні БНС [3], цей стан потребує застосування терапії, яка відповідає основним принципам надання медичної допомоги пацієнтам відповідно до рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я. До них належать безпечність, ефективність, орієнтованість на пацієнта, своєчасність, дієвість та комплексність терапії [1, 4]. Застосування нестероїдних протизапальних препаратів

(НПЗП) є невід'ємною частиною комплексного лікування БНС [5, 6].

Досягнення фармацевтичної науки на сьогодні стосуються не лише розробки нових молекул лікарських засобів, але й пошуку новітніх форм для відомих та ефективних препаратів з метою збільшення їх ефективності та поліпшення профілю безпеки.

Протягом останнього десятиліття таблетки, що розпадаються в ротовій порожнині (англ. Orally Disintegrating Tablets — ородиспергуючі таблетки, ОДТ), привертають до себе увагу як хороша альтернатива рідким та твердим (таблеткам і капсулам) лікарським формам [7]. Прихильність до ородиспергуючих

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

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

Для кореспонденції: Григор'єва Наталія Вікторівна, професор, д.м.н., керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», вул. Вишгородська, 67, Київ, 04114, Україна, e-mail: crystal_ng@ukr.net; телефон: +380 (44) 355 60 60

For correspondence: N.V. Grygorieva, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Clinical Physiology and Pathology of musculoskeletal system, State Institution "Dmitry F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Vyshhorodska st., 67, Kyiv, 04114, Ukraine; e-mail: crystal_ng@ukr.net; contact phone: +380 (44) 355 60 60

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

форм лікарських засобів зростає як серед пацієнтів, так і серед працівників охорони здоров'я. На сьогодні ОДТ займають активні позиції на ринку серед антипсихотичних, протиепілептичних, протипаркінсонічних, протиалергічних, антигіпертензивних засобів, стимуляторів центральної нервової системи, анксиолітиків, інгібіторів протонної помпи та НПЗП [8].

Ця форма лікарських засобів вважається інноваційною, адже завдяки хорошій васкуляризації та мінімальній ферментативній активності в ротовій порожнині реалізується настання швидкого ефекту від застосування препарату, а також їй притаманна здатність «обходити» метаболізм першого проходження [9]. Вона орієнтована перш за все на зручність та комфорт для пацієнта та разом з цим зарекомендувала себе як більш ефективна та безпечна форма доставки ліків [10, 11]. Однією з переваг над іншими пероральними формами є швидкий початок дії, що, у свою чергу, є необхідною умовою для лікування гострого болю [10, 12], та більша безпека щодо печінки завдяки обмеженому метаболізму першого проходження.

Метою дослідження було вивчення ефективності та безпечності ородиспергуючої форми мелоксикаму (Мовіксикам® ОДТ) у пацієнтів з БНС на тлі дегенеративно-дистрофічних змін хребта порівняно з таблетованою формою мелоксикаму.

Матеріали та методи

Дослідження проводилося за обмеженою програмою як відкрите контрольоване паралельне рандомізоване й було виконане на базі відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату Державної установи «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» відповідно до вимог, що пред'являються Державним фармакологічним центром МОЗ України до обмежених клінічних досліджень, відповідно до умов Гельсінської декларації та за схвалення комісії з питань етики зазначеної установи (протокол № 36/20 від 17.12.2020).

Обстежено 40 жінок віком 50–75 років (включно) з БНС, які були розподілені на дві групи: I група — 20 осіб (середній вік — $61,7 \pm 8,6$ року), які приймали ородиспергуючу форму мелоксикаму (Мовіксикам® ОДТ) у дозі 15 мг 1 раз на добу протягом 10 діб; II група — 20 хворих (середній вік — $59,2 \pm 7,6$ року), які приймали таблетовану форму мелоксикаму в дозі 15 мг 1 раз на добу протягом 10 діб. Пацієнти приймали досліджувані препарати як монотерапію БНС. За основними кліні-

ко-антропометричними характеристиками та інтенсивністю больового синдрому пацієнти двох груп вірогідно не відрізнялися між собою (табл. 1).

До включення в дослідження кожна хвора проходила клініко-лабораторне обстеження. Включали пацієнтів, які відповідали таким критеріям: наявна підписана інформована згода до початку будь-яких процедур скринінгу та здатність пацієнта до ефективної співпраці у процесі дослідження, вік 50–75 років, БНС на тлі дегенеративно-дистрофічних змін хребта на момент опитування (вираженість болю ≥ 40 мм за даними візуально-аналогової шкали (ВАШ)). Критерії невключення: гіперчутливість до мелоксикаму чи до інших складових лікарського засобу, а також до активних речовин з подібною дією, таких як НПЗП, ацетилсаліцилова кислота (пацієнти із симптомами астми, носовими поліпами, ангіоневротичним набряком або кропив'яркою після прийому ацетилсаліцилової кислоти чи інших НПЗП); шлунково-кишкова кровотеча чи перфорація, пов'язана з попередньою терапією НПЗП в анамнезі; активна чи рецидивна пептична виразка/кровотеча в анамнезі (два чи більше окремих підтверджених випадки виразки або кровотечі); гостра або тяжка серцева недостатність; порушення функції печінки або нирок; цереброваскулярна кровотеча в анамнезі чи інші порушення згортання крові; прийом інших НПЗП протягом останніх двох тижнів або глюкокортикостероїдів протягом останніх 4 тижнів.

Використовували ортопедичне й клінічне обстеження, анкетування, лабораторні та інструментальні методи дослідження. Клінічне обстеження, функціональні тести та лабораторні дослідження (визначення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ) у сироватці крові) проводили перед початком терапії, на 10-ту добу лікування та на 10-ту добу після завершення лікування.

Динаміку вираженості БНС оцінювали за допомогою опитувальника Роланда — Морріса «Біль у нижній частині спини і порушення життєдіяльності» (M. Roland, R. Morris, 1983) та 4-рівневої ВАШ болю, яка містить 4 запитання: ВАШ I: «Наскільки інтенсивний біль ви відчуваєте на даний момент?», ВАШ II: «Який ваш найбільш типовий або середній рівень болю?», ВАШ III: «Який ваш рівень болю в найкращі періоди хвороби (як близько до нуля)?», ВАШ IV: «Який ваш рівень болю в найгірші періоди хвороби (як близько до десяти)?» Вплив досліджуваних лікарських засобів на інтенсивність БНС оцінювали також за до-

Таблиця 1. Характеристика обстежених пацієнтів

Показники	Група I	Група II	t	p
Вік, роки	$61,7 \pm 8,6$	$59,2 \pm 7,6$	0,98	0,3
Маса тіла, кг	$76,6 \pm 9,7$	$75,6 \pm 12,5$	0,28	0,8
Зріст, см	$160,1 \pm 6,2$	$164,4 \pm 5,8$	-1,9	0,1
Індекс маси тіла, кг/м ²	$29,6 \pm 3,8$	$28,2 \pm 5,7$	0,96	0,3

Примітки: група I — пацієнти, які приймали Мовіксикам® ОДТ; група II — пацієнти, які приймали таблетовану форму мелоксикаму.

помогою щоденників болю, які пацієнти заповнювали щоденно протягом перших 10 діб лікування, а також погодинно протягом 6 годин після прийому препаратів у перші 2 доби терапії.

З метою оцінки впливу больового синдрому на психоемоційний стан хворих використовували модифікований індекс Цунга. Для оцінки ступеня порушення життєдіяльності, зумовленого патологією хребта, використовували анкету Освестрі (Oswestry Disability Index, 1980). Якість життя визначали за опитувальником EuroQol 5D. Оцінку функціональних можливостей вивчали шляхом проведення тестів Томаєра, Шобера та вимірювання амплітуди нахилів тулуба у фронтальній площині.

Можливі шлунково-кишкові прояви при прийомі досліджуваних засобів визначали з використанням спеціалізованого опитувальника GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale), який складається з п'яти шкал: абдомінального болю, діарейного, диспептичного, рефлюкс-синдрому та синдрому запорів. Вираженість симптомів оцінювали відповідно до кількості набраних балів: 0 балів — немає скарг, 1 бал — незначний дискомфорт, 2 бали — помірний дискомфорт, 3 бали — середній, 4 бали — відносно сильний, 5 балів — сильний, 6 балів — дуже сильний дискомфорт [13]. Усім пацієнтам, включеним у дослідження, також проводили біохімічний скринінг функції печінки (рівень АЛТ та АСТ).

Оцінку переносимості та безпечності досліджуваних засобів проводили методом контролю побічних явищ і реакцій на підставі суб'єктивних симптомів та відчуттів пацієнта, об'єктивних даних, отриманих дослідником під час загальноклінічного обстеження.

Подання даних відповідало характеру їх розподілу: при нормальному (за критерієм Шапіро — Вілка) — у вигляді середнього значення та стандартного відхилення ($M \pm SD$), при відмінному від нормального —

у вигляді медіани (Me) і міжквартильного інтервалу [LQ—UQ]. При нормальному розподілі для перевірки гіпотези про рівність середніх значень двох груп змінної використовували критерій Стюдента, а зміну показників у динаміці оцінювали із застосуванням критерію Стюдента для пов'язаних вибірок. Якщо розподіл змінної не відповідав нормальному, порівняння двох незалежних груп досліджуваної змінної проводили за допомогою тесту Вілкоксона — Манна — Вітні, а залежні показники оцінювали із використанням парного критерію Вілкоксона. Нульова гіпотеза відкидалася при рівні $p \leq 0,05$ для кожного з використаних тестів. При аналізі використовували пакети програм «Statistica 10.0» Copyright©StatSoft, Inc., 1984—2001, Serial number 31415926535897.

Результати

Застосування обох препаратів протягом 10 діб виявилось безпечним. Жодних побічних ефектів чи небажаних явищ під час лікування та подальшого спостереження зареєстровано не було. Змін з боку шлунково-кишкового тракту згідно з опитувальником GSRS також не було встановлено як у динаміці, так і між групами.

Показники функції печінки: через 20 діб лікування в групі I рівні АЛТ ($t = 2,19$; $p = 0,03$) та АСТ ($t = 2,72$; $p = 0,01$) були вірогідно нижчими, ніж у групі II (рис. 1).

Інтенсивність БНС вірогідно зменшувалася в обох групах через 10 діб терапії й залишалася нижчою через 10 діб після її завершення (через 20 діб від початку лікування). Вірогідних відмінностей показників за ВАШ між групами зареєстровано не було (табл. 2).

Біль на момент опитування (ВАШ I) через 10 діб знижувався в групі I на 53,7 % ($p < 0,001$), у групі II — на 53,2 % ($p < 0,001$) і залишався нижчим через 20 діб

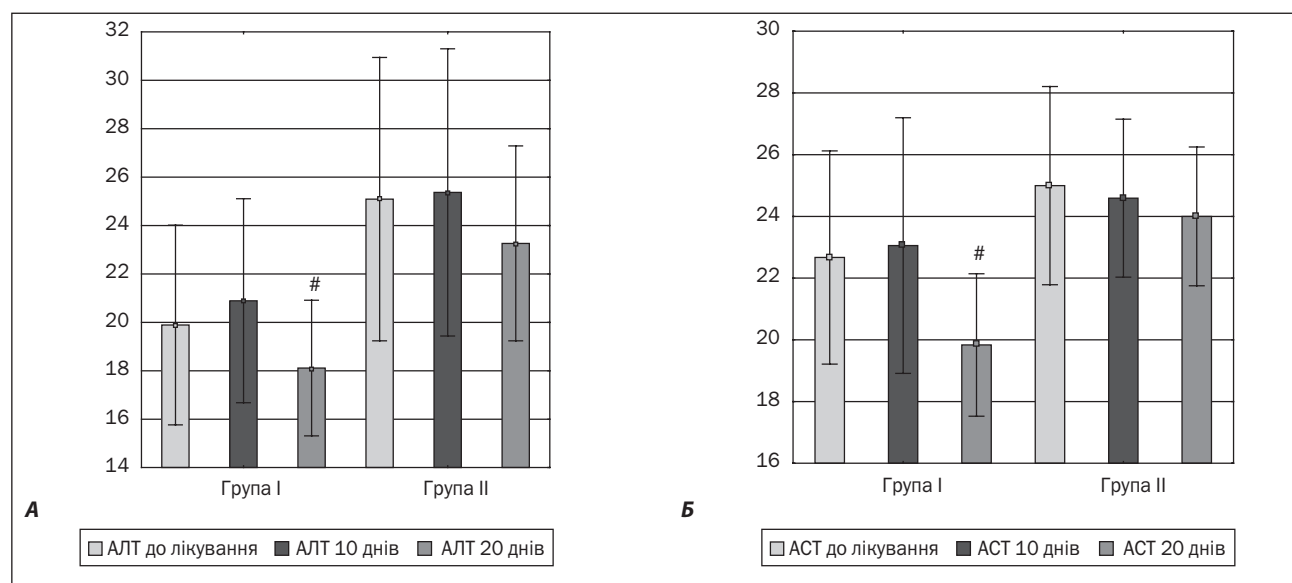


Рисунок 1. Уміст АЛТ (А) та АСТ (Б) у пацієнтів з болем в нижній частині спини протягом періодів лікування та спостереження

Примітка: # — вірогідні відмінності між групами.

на 45,9 та 48,3 % відповідно ($p < 0,001$ для обох груп) (рис. 1А). Середній рівень болю (ВАШ II) зменшувався через 10 діб у I та II групі на 37,5 та 32,7 % відповідно ($p < 0,001$ для обох груп) (рис. 2Б).

Згідно із заповненими щоденниками біль у пацієнтів обох груп вірогідно зменшувався на 3-тю добу терапії ($t = 5,14$, $p = 0,0001$ для групи I та $t = 3,33$, $p = 0,004$ для групи II) без вірогідних відмінностей між групами (рис. 3).

Погодинна оцінка БНС протягом перших 2 діб лікування показала, що в групі I біль знижується швидше (рис. 4). У 1-шу добу лікування вже через годину після вживання досліджуваного препарату біль був нижчим як у I ($t = 6,99$, $p = 0,0001$), так і в II групі ($t = 5,48$,

$p = 0,0001$), проте в групі пацієнтів, які приймали Мо-віксикам® ОДТ, це зниження було вірогідно більшим ($t = 2,18$, $p = 0,03$). У другу добу терапії ситуація була подібною, зниження болю через годину після вживання препарату в групі I було вірогідно більш вираженим ($t = 2,23$, $p = 0,03$).

Порушення життєдіяльності вірогідно зменшувалося в обох групах під впливом лікування за даними опитувальників Роланда — Морріса та Освестрі. Проте між групами вірогідні відмінності зареєстровані не були ні на 10-ту добу лікування (опитувальник Роланда — Морріса: $t = -1,04$; $p = 0,3$, опитувальник Освестрі: $t = 1,76$; $p = 0,9$), ні на 20-й день (опитувальник

Таблиця 2. Порівняння інтенсивності больового синдрому на рівні поперекового відділу хребта у пацієнтів двох груп

Показник	Група I	Група II	z	p
ВАШ I, до лікування	6,0 [5,0–7,0]	6,0 [6,0–7,0]	0,58	0,56
ВАШ I, 10 діб	2,5 [2,0–3,5]	3,0 [2,0–4,0]	0,66	0,51
ВАШ I, 20 діб	3,0 [2,0–4,5]	3,0 [3,0–4,0]	0,01	0,99
ВАШ II, до лікування	5,5 [4,5–6,5]	5,0 [4,0–6,5]	0,88	0,38
ВАШ II, 10 діб	3,0 [2,5–5,0]	3,0 [2,0–4,5]	0,15	0,88
ВАШ II, 20 діб	3,0 [3,0–5,0]	3,0 [2,0–5,0]	0,84	0,40
ВАШ III, до лікування	3,0 [2,0–4,0]	2,0 [1,0–3,0]	1,42	0,16
ВАШ III, 10 діб	2,0 [0,5–3,0]	2,0 [1,0–3,0]	0,19	0,85
ВАШ III, 20 діб	2,0 [1,0–3,0]	2,0 [1,0–3,0]	0,03	0,98
ВАШ IV, до лікування	8,0 [7,0–9,0]	8,5 [7,5–9,0]	0,91	0,36
ВАШ IV, 10 діб	6,0 [4,0–7,0]	6,5 [5,0–7,5]	0,27	0,79
ВАШ IV, 20 діб	6,0 [5,0–8,0]	6,0 [4,0–8,0]	0,28	0,78

Примітки: ВАШ — візуально-аналогова шкала; дані наведені у вигляді (Ме [LQ–UQ]), відмінності між групами визначені із застосуванням критерію Вілкоксона — Манна — Вітні.

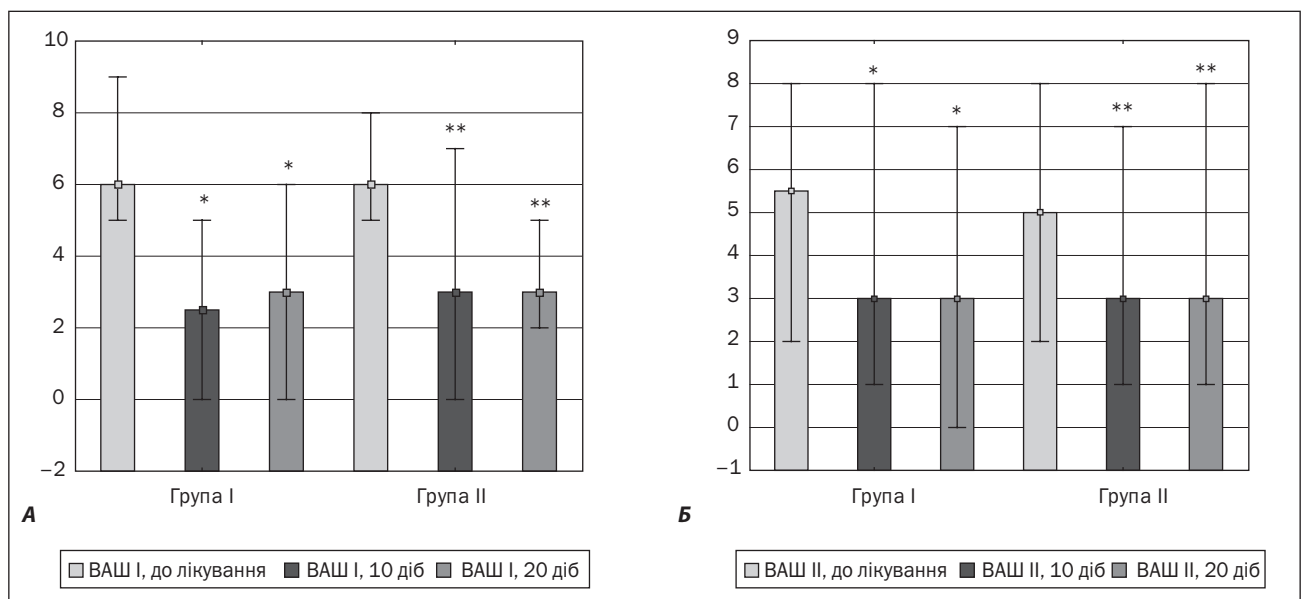


Рисунок 2. Динаміка інтенсивності больового синдрому під впливом лікування у двох групах: А — на момент опитування (ВАШ I), Б — середній рівень болю (ВАШ II)

Примітки: * — вірогідні відмінності порівняно з початковим рівнем у групі I; ** — вірогідні відмінності порівняно з початковим рівнем у групі II.

Роланда — Морріса: $t = -1,24$; $p = 0,2$, опитувальник Освестрі: $t = 0,31$; $p = 0,8$).

Згідно з опитувальником Цунга щодо самооцінки ознак депресії відмінностей як у динаміці спостереження, так і між групами зареєстровано не було.

Якість життя за опитувальником EuroQol 5D у пацієнтів вірогідно покращувалася як у I групі (через 10 діб: $Z = 2,21$, $p = 0,001$, та 20 діб: $Z = 2,84$, $p = 0,004$), так і в групі II (через 10 діб: $Z = 3,04$, $p = 0,002$, та 20 діб:

$Z = 3,21$, $p = 0,001$). Відмінностей між групами також зареєстровано не було.

Виконання функціональних тестів (тести Томаєра та Шобера, нахили тулуба у фронтальній площині) також вірогідно покращувалось під впливом лікування без вірогідних відмінностей між групами.

Обговорення

Мелоксикам зарекомендував себе як ефективний та безпечний препарат групи НПЗП, який існує на ринку вже понад 30 років [14]. Його відносять до класу оксикамів із знеболюючими та жарознижуючими властивостями, він пригнічує простагландинсинтазу (циклооксигеназу-1 і -2) і призводить до зниження синтезу простагландинів, що викликають запалення. Препарат застосовують для лікування як гострого, так і хронічного БНС, болю неврологічного й травматичного походження, менструального болю та болю, пов'язаного зі шлунково-кишковими розладами (хвороба Крона, синдром подразненого кишечника, дивертикуліт або коліт). Через широке застосування мелоксикаму виникла потреба в створенні лікарської форми, більш зручної для пацієнтів і з більш швидким ефектом. Як відомо, засоби, які можуть застосовуватися сублінгвально чи суббукально, діють швидше завдяки безпосередньому всмоктуванню в ротовій порожнині, проте до таких препаратів висуваються й додаткові вимоги, зокрема розчинність, смакові якості та відсутність подразнюючого впливу на слизову [15]. Мелоксикам погано розчиняється у воді, що зумовлювало його повільну пероральну абсорбцію та, відповідно, пізніший початок дії [12]. Тому для перорального прийому було створено принципово нову лікарську форму цього препарату — таблетки, що розпадаються в ротовій порожнині — ородиспергуючі таблетки [12]. Відмінність

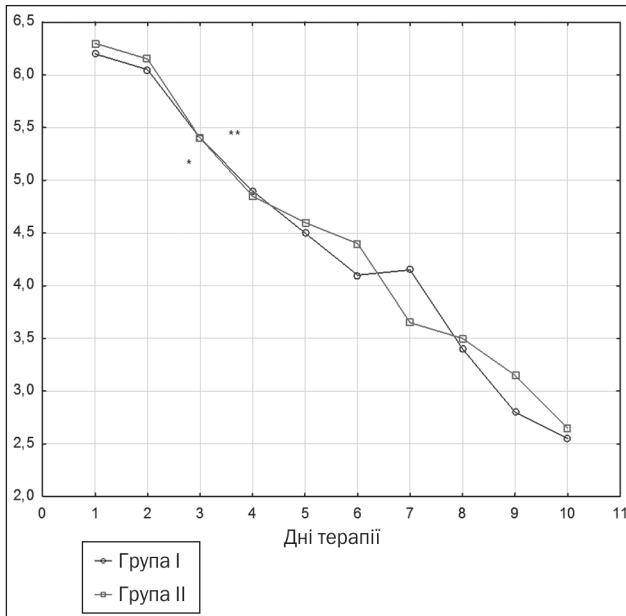


Рисунок 3. Щоденна динаміка інтенсивності болювого синдрому під впливом лікування у двох групах

Примітки: * — вірогідні відмінності порівняно з початковим рівнем у групі I; ** — вірогідні відмінності порівняно з початковим рівнем у групі II.

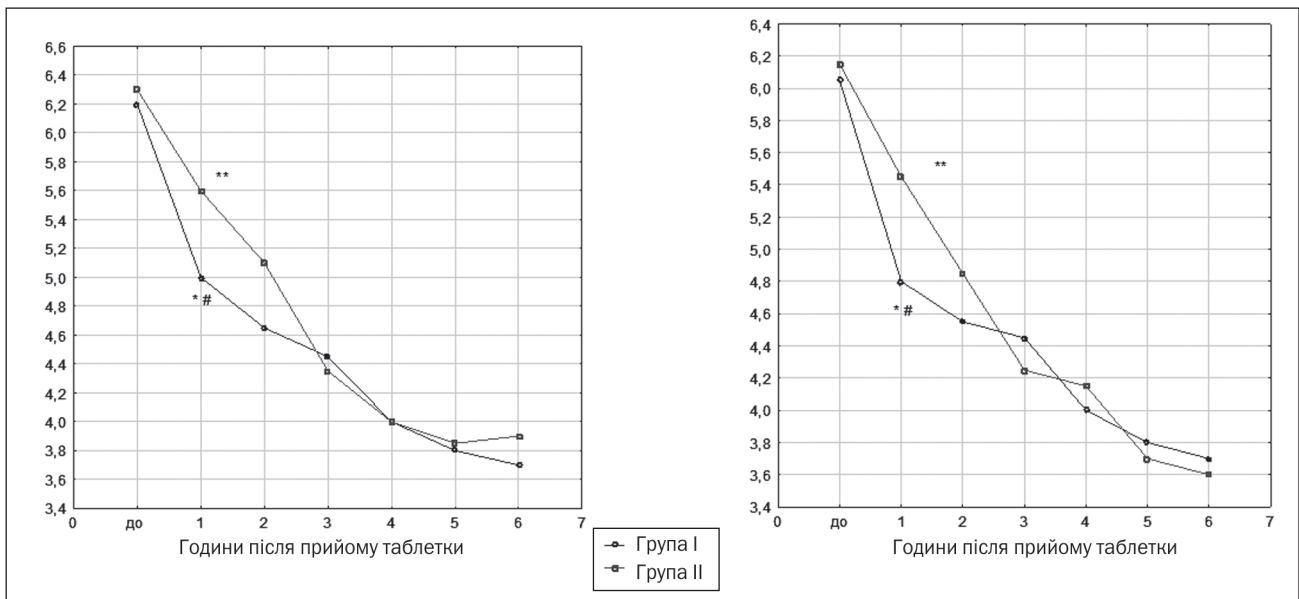


Рисунок 4. Щоденна динаміка інтенсивності болювого синдрому під впливом лікування у двох групах: А — у першу добу терапії; Б — у другу добу терапії

Примітки: * — вірогідні відмінності порівняно з початковим рівнем у групі I; ** — вірогідні відмінності порівняно з початковим рівнем у групі II; # — вірогідні відмінності між групами.

ОДТ від звичайних пероральних форм полягає в тому, що вони швидко розпадаються та починають всмоктуватися в ротовій порожнині та їх не потрібно ковтати. Біодоступність таких лікарських засобів є вищою завдяки передшлунковому всмоктуванню. Крім того, кількість препарату, що піддається метаболізму першого проходження, є меншою порівняно зі стандартною таблеткою. Власне такий механізм всмоктування може зменшити ймовірність виникнення побічних ефектів, викликаних метаболітами, утвореними ферментами печінки [16, 17]. У нашому дослідженні також виявлено зміни трансаміназ під впливом лікування, проте через 20 діб рівні АЛТ та АСТ у пацієнтів, які приймали Мовіксикам® ОДТ, були вірогідно нижчими.

У моделях *in vitro* у симульованому шлунковому соку ОДТ мелоксикаму розпадалась за 30 секунд з вивільненням 30 % мелоксикаму у перші 15 хвилин. Протягом подальших 2 годин було вивільнено 60 % препарату. Звичайна таблетка мелоксикаму для перорального прийому розпадалась за 4,5 хв з вивільненням 5,6 % діючої речовини протягом 30 хвилин. Ця концентрація залишалась сталою протягом подальших 2 годин експерименту [18].

У декількох дослідженнях було показано, що у разі застосування ОДТ мелоксикаму знеболювання наставало швидше. Так, у пацієнтів з БНС зменшення болювого синдрому наставало в перші 2 години застосування, а у разі таблетованого мелоксикаму подібна дія відмічалася через 6 годин [19]. У нашому дослідженні вираженіший ефект на болювий синдром у ородиспергуючої форми був зареєстрований вже через годину після прийому препарату. Отже, Мовіксикам® ОДТ не тільки зберігає всі переваги таблетованого мелоксикаму — ефективність, безпечність, але й має більш швидку дію та не впливає на печінку. Крім того, оцінка симптомів з боку шлунково-кишкового тракту не продемонструвала жодних додаткових ризиків.

Обмеженням даного дослідження є проведення його в одному центрі й короткотривале застосування досліджуваних препаратів (10 діб), що не дозволило повною мірою оцінити безпеку, зокрема вплив на шлунково-кишковий тракт.

Висновки

Застосування мелоксикаму в лікуванні пацієнтів з БНС є ефективним та безпечним, проте у разі застосування ородиспергуючої форми препарату (Мовіксикам® ОДТ) знеболювання настає швидше та без впливу на печінку. Рівні АЛТ та АСТ у пацієнтів, які приймали Мовіксикам® ОДТ, були вірогідно нижчими, ніж у групі мелоксикаму в таблетках. У першу та другу добу лікування вже через годину після його прийому встановлено вірогідно більш виражене зниження інтенсивності БНС.

Конфлікт інтересів та інформація про фінансування. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і будь-якої фінансової підтримки при написанні даної статті.

Інформація про внесок кожного автора. *Бистрицька М.А., Мусієнко А.С.* — збір матеріалу, аналіз отриманих даних, написання та редагування статті; *Заверуха Н.В.* — огляд літератури, збір та обробка матеріалів; *Солоненко Т.Ю.* — збір та обробка матеріалів; *Григор'єва Н.В.* — аналіз отриманих даних, корекція тексту.

Подяка. Автори висловлюють подяку своєму колезі та учителю проф. В.В. Поворознюку (22.10.1954–12.06.2021) за розробку концепції і дизайну дослідження, попередній аналіз результатів.

Список літератури

- Williamson O.D., Cameron P. The global burden of low back pain. In: Int. Assoc. study pain. 2021. Режим доступу: <https://www.iasp-pain.org/resources/fact-sheets/the-global-burden-of-low-back-pain>.
- Kopec J.A., Sayre E.C., Cibere J., Li L.C., Wong H., Okhmatovskaia A., Esdaile J.M. Reducing the burden of low back pain: results from a new microsimulation model. *BMC Musculoskelet. Disord.* 2022 Aug 23. 23(1). 804. doi: 10.1186/s12891-022-05747-2. PMID: 35996103; PMCID: PMC9396830.
- Kikuchi S. The Recent Trend in Diagnosis and Treatment of Chronic Low Back Pain. *Spine Surg. Relat. Res.* 2017 Dec 20. 1(1). 1-6. doi: 10.22603/ssrr.1.2016-0022. PMID: 31440605; PMCID: PMC6698534.
- WHO global strategy on people-centred and integrated health services: interim report. World Health Organization. Режим доступу: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/155002>.
- van der Gaag W.H., Roelofs P.D., Enthoven W.T., van Tulder M.W., Koes B.W. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for acute low back pain. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020 Apr 16. 4(4). CD013581. doi: 10.1002/14651858.CD013581. PMID: 32297973; PMCID: PMC7161726.
- Low back pain. In: NIH National Institute of Neurological Disorders and Stroke. 2020. Режим доступу: <https://www.ninds.nih.gov/health-information/patient-caregiver-education/fact-sheets/low-back-pain-fact-sheet>.
- Guidance for Industry Orally Disintegrating Tablets. Fed. Regist. 2008. Режим доступу: <https://www.federal-register.gov/documents/2008/12/16/E8-29688/guidance-for-industry-on-orally-disintegrating-tablets-availability>.
- Ghourichay M.P., Kiaie S.H., Nokhodchi A., Javdzadeh Y. Formulation and Quality Control of Orally Disintegrating Tablets (ODTs): Recent Advances and Perspectives. *Biomed. Res. Int.* 2021 Dec 24. 2021. 6618934. doi: 10.1155/2021/6618934. PMID: 34977245; PMCID: PMC8719989.
- Wang C., Hu S., Sun C.C. Expedited Development of Diphenhydramine Orally Disintegrating Tablet through Integrated Crystal and Particle Engineering. *Mol. Pharm.* 2017 Oct 2. 14(10). 3399-3408. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.7b00423. Epub 2017 Sep 6. PMID: 28825961.
- Guhmann M., Preis M., Gerber F., Pöllinger N., Breitkreutz J., Weitschies W. Design, development and in vitro evaluation of diclofenac taste-masked orodispersible tablet formulations. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2015 Apr. 41(4).

540-51. doi: 10.3109/03639045.2014.884122. Epub 2014 Feb 5. PMID: 24495274.

11. Chinwala M. Recent Formulation Advances and Therapeutic Usefulness of Orally Disintegrating Tablets (ODTs). *Pharmacy (Basel)*. 2020 Oct 10. 8(4). 186. doi: 10.3390/pharmacy8040186. PMID: 33050437; PMCID: PMC7712969.

12. Dehghani H., Taheri A., Homayouni A. Design, Optimization and Evaluation of Orally Disintegrating Tablet of Meloxicam Using Its Menthol Based Solid Dispersions. *Curr. Drug Deliv.* 2017. 14(5). 709-717. doi: 10.2174/1567201813666160504100532. PMID: 27142108.

13. Svedlund J., Sjödin I., Dotevall G. GSRS — a clinical rating scale for gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome and peptic ulcer disease. *Dig. Dis. Sci.* 1988 Feb. 33(2). 129-34. doi: 10.1007/BF01535722. PMID: 3123181.

14. Panchyshyn Y.M., Osiik I.M. Нестероїдні проти-запальні препарати: відомі та нові проблеми. *Racion Pharmacother.* 2014. 4. 15-18.

15. Орос М.М., Кошмякова Т.В. Таблетка чи ін'єкція: що та коли краще? *Здоров'я України*. 2021. № 1(494). С. 41-42.

16. Ozyilmaz D.E., Pozharani L., Alhadi M., Ochan A.E. Orally Disintegrating Tablets: A Short Review.

EMUJ Pharm. Sci. 2018. 3. 76-82. doi: 10.15744/2348-9782.3.303.

17. McLaughlin R., Grother L., Bayru M. Orally disintegrating tablets: A dosage form designed for difficult patient populations. *Am. Pharm. Rev.* 2016. December 1. Режим доступу: <https://www.americanpharmaceuticalreview.com/Featured-Articles/331620-Orally-Disintegrating-Tablets-A-Dosage-Form-Designed-for-Difficult-Patient-Populations>.

18. Aghazadeh-Habashi A., Jamali F. Pharmacokinetics of meloxicam administered as regular and fast dissolving formulations to the rat: influence of gastrointestinal dysfunction on the relative bioavailability of two formulations. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2008 Nov. 70(3). 889-94. doi: 10.1016/j.ejpb.2008.07.013. Epub 2008 Jul 31. PMID: 18715548.

19. Шуба Н.М., Воронова Т.Д., Крилова А.С. Порівняльна оцінка ефективності ородиспергуємого мелоксикаму з пероральною формою мелоксикаму у хворих із синдромом болю в нижній частині спини. *Здоров'я України*. 2017. № 18(415). С. 6-7.

Отримано/Received 08.11.2022

Рецензовано/Revised 26.11.2022

Прийнято до друку/Accepted 03.12.2022 ■

Information about authors

M.A. Bystrytska, MD, PhD, Chief researcher 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: miroslava_br@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-7755-1247>.

A.S. Musiienko, PhD, senior research fellow at the Department of Clinical Physiology and Pathology of musculo-skeletal system, State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-1672-1991>.

N.V. Zaverukha, Junior research fellow at the Department of Clinical Physiology and Pathology of musculo-skeletal system, State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-0181-2794>.

T.Yu. Solonenko, Research Fellow at the Department of Clinical Physiology and Pathology of musculo-skeletal system, State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-8443-4898>.

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>.

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

Information about funding. M.A. Bystrytska, A.S. Musiienko — collection of material, analysis of the obtained data, writing and editing the article; N.V. Zaverukha — literature review, collection and processing of materials; T.Yu. Solonenko — collection and processing of materials; N.V. Grygorieva — analysis of the obtained data, proofreading.

M.A. Bystrytska, A.S. Musiienko, N.V. Zaverukha, T.Yu. Solonenko, N.V. Grygorieva

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

Evaluation of the safety and effectiveness of the orodispersible form of meloxicam (Movixicam® ODT) in patients with lower back pain

Abstract. Background. The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs is an integral part of the treatment of lower back pain (LBP). One of the ways of its improvement is the development of the newest forms of known agents. The aim of the study was to evaluate the effectiveness and safety of the orodispersible form of meloxicam (Movixicam® ODT, Movi Health) in patients with LBP against the background of osteoarthritis of the spine in comparison with meloxicam tablets. **Materials and methods.** Forty women aged 50–75 years with LBP were examined, they received meloxicam at a dose of 15 mg once a day for 10 days: group I — orodispersible form of meloxicam (Movixicam® ODT); group II — tablet form. Examinations were carried out before the therapy, on the tenth day of treatment and 10 days after the end of treatment. **Results.** The use of both drugs proved to be safe, but after 20 days, the levels of alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase in patients taking Movixicam® ODT were significantly lower than in group II. The severity of LBP reduced significantly in both groups after three days of therapy and remained lower 10 days af-

ter its completion. In group I, the pain decreased faster. On the first day of treatment, already one hour after taking Movixicam® ODT, the pain in patients of group I was significantly lower ($t = 2.18$, $p = 0.03$) than in group II. Functional limitations according to the Roland-Morris Disability Questionnaire and Oswestry Disability Index, quality of life indices according to the EuroQol 5D questionnaire were significantly improved in both groups under the influence of treatment, without differences between groups. No side effects or adverse events were recorded during the therapy. **Conclusions.** The use of meloxicam in the treatment of patients with LBP is effective and safe; however, in case of using the orodispersible form, it turned out to be safer for the liver, the levels of alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase in patients who took Movixicam® ODT were significantly lower than in group II, which took meloxicam tablets. Analgesia occurs faster, and already one hour after taking the drug, a significantly more pain decrease was recorded in group I compared to group II.

Keywords: lower back pain; meloxicam; orodispersible tablet

Джус М.Б.¹, Кулик М.С.¹, Карасевська Т.А.¹, Мостбауер Г.В.¹, Івашківський О.І.², Потьомка Р.А.², Новицька Г.Л.²

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

²Комунальне некомерційне підприємство «Олександрівська клінічна лікарня», м. Київ, Україна

Саркопенія та ревматичні захворювання: чи існує зв'язок?

Резюме. Саркопенія характеризується втратою маси скелетних м'язів, зниженням м'язової сили та/або зниженням фізичної працездатності і є однією з основних причин обмеження повсякденної діяльності в осіб літнього віку. Це пов'язано зі збільшенням частоти багатьох несприятливих наслідків, зокрема таких як падіння, м'язова слабкість, госпіталізація, інвалідність і смертність. Первинну саркопенію як складову процесу старіння і вторинну саркопенію внаслідок мальабсорбції, постільного режиму, голодування, гіпотиреозу, остеопорозу, імуноопосередкованих ревматичних захворювань об'єднує хронічний запальний процес різного ступеня вираженості. Саркопенія підтверджує одну з найбільш широко прийнятих теорій про те, що хронічне запалення низького ступеня є важливим у патогенезі багатьох захворювань. Тривалий час саркопенія розглядалась як вікасоційоване захворювання, проте останнім часом повідомляється про її поширеність серед молодих людей з аутоімунними захворюваннями. Зокрема, детально вивчено зв'язок між саркопенією та ревматичним захворюванням, таким як ревматоїдний артрит. Хоча патогенез саркопенії при аутоімунних захворюваннях остаточно не з'ясований, вважають, що хронічний запальний процес сприяє втраті м'язової маси й сили та є різним залежно від основного захворювання. Визначення саркопенії відрізняється за даними досліджень, що ускладнює та обмежує прямі порівняння. Тому в цьому огляді ми розглядаємо різні діагностичні критерії саркопенії, акцентуючи увагу на її поширеності серед пацієнтів з ревматичними захворюваннями, включно з ревматоїдним артритом, ювенільним ідіопатичним артритом, аксіальним спондилітом, псоріатичним артритом та системною склеродермією. Нами розроблена структурована стратегія пошуку публікацій англійською мовою в PubMed з використанням пошукового терміна «саркопенія» у поєднанні із такими ключовими словами: «запалення», «діагноз», «критерії», «м'язова маса», «сила», «наслідки», «інвалідність», «смертність», «патофізіологія», «ревматоїдний артрит», «ювенільний артрит», «аксіальний спондиліт», «псоріатичний артрит», «системний склероз». Ми зосередилися на клінічних дослідженнях, метааналізах і оглядових статтях. Були відібрані статті, опубліковані після 2000 р., хоча ми не виключили основні внески, опубліковані раніше. Пошук було завершено 8 жовтня 2022 р.

Ключові слова: саркопенія; запалення; ревматичні захворювання; літературний огляд

Вступ

Саркопенія — це прогресуюче генералізоване захворювання скелетних м'язів, що характеризується втратою м'язової маси та функції [1]. М'язова сила, а не лише м'язова маса відіграє важливу роль у розвитку несприятливих наслідків саркопенії [2]. Відомості про поширеність саркопенії значно варіюються залежно від досліджуваної популяції та критеріїв визначення: від 1 до 29 % серед осіб літнього віку, які проживають у західних країнах, і від 2 до 46 % у жителів Азії [3]. Саркопенія пов'язана з вищою частотою падінь, ймовірністю госпіталізації та смертністю [4, 5].

Саркопенія нерідко поєднується з іншими змінами тілобудови — зниженою кістковою масою (саркоостеопороз або остеосаркопенія), підвищеною жировою масою (саркопенічне ожиріння) або комбінацією цих змін (остеосаркопенічне ожиріння). Ступені саркопенії та фактори, які викликають її при хронічних запальних станах, залишаються недостатньо вивченими, що обмежує їх терапевтичне лікування сьогодні.

Традиційний погляд на превалюючу механічну взаємодію між м'язом і кісткою підкреслюється гіпотезою «механостату». Ця теорія стверджує, що м'яз накладає на кістку механічні сили з певним порогом, який і ви-

значає, формується кістка чи резорбується [6]. Збільшення м'язової маси призводить до розтягування колагенових волокон і окістя, що викликає стимуляцію росту кісток [7].

Інфламейджинг (inflammaging) вперше описаний С. Franceschi та співавт. у 2000 р. як хронічний запальний процес низького рівня інтенсивності, що виникає внаслідок порушення функції імунної системи з віком [8]. Багато наукових пошуків було зосереджено на хронічному запаленні як причині прогресування захворювань, пов'язаних із віком, таких як остеопороз та остеоартрит [9]. Джерело низькоінтенсивного запалення в процесі старіння зумовлене такими механізмами: імунodefіцит, підвищена секреція медіаторів запалення з вісцерального жиру (включно з прозапальними цитокінами та адипокінами), мікробний дисбіоз, підвищення кишкової проникності, що призводить до витоку бактеріальних компонентів у кровообіг, посилення пов'язаних з пошкодженням молекулярних структур (damage-associated molecular patterns, DAMP) і накопичення клітин, що старіють [10]. Траєкторія старіння та його наслідки частково визначаються силою адаптативної реакції, що призводить до раннього старіння та вікових захворювань, а не до нормального старіння та довголіття. Протизапальна відповідь може активувати молекулярні шляхи, зокрема, для запобігання «шкідливому» запаленню та його лікування за допомогою активних та динамічних механізмів [11].

Джерела інформації та стратегія пошуку

Задля виявлення існуючих потенційно значущих досліджень проводився пошук з використанням баз даних PubMed, MEDLINE, Embase, Scopus, Кокранівської бібліотеки та CINAHL з 1 січня 2000 року до 8 жовтня 2022 року. Стратегію пошуку було розроблено для бази даних PubMed, потім адаптовано для інших баз даних. Пошук здійснено за ключовими словами: «саркопенія», «ревматичні захворювання», «саркопенія та ревматоїдний артрит», «саркопенія і ювенільний артрит», «саркопенія та анкілозивний спондиліт», «саркопенія та системний склероз», «саркопенія та псоріатичний артрит», «саркопенія і запалення». Командне обговорення щодо невизначеностей та проблем, пов'язаних з методологією, відбором досліджень і характеристиками джерел, ще більше вдосконалило стратегію пошуку, щоб забезпечити належний і ретельний пошук літератури. Формування списку літератури попередніх систематичних оглядів, метааналізів, рекомендацій і досліджень проводилося вручну.

Зв'язок саркопенії з факторами запалення

Хронічне запалення є фактором ризику розвитку саркопенії, оскільки ініціює м'язовий катаболізм [12]. Остаточного незрозуміло, які сироваткові запальні молекули пов'язані із втратою м'язової маси, сили та фізичної працездатності та які з них можуть бути кандидатами як біомаркери саркопенії [13].

Перехресне дослідження нейром'язових, периферичних прозапальних молекул і молекул оксидативного стресу як потенційних біомаркерів, пов'язаних із саркопенією в осіб літнього віку з переломом стегнової кістки, виявило відмінності в рівнях фактора некрозу пухлини альфа (ФНП- α) та активності каталази. Імовірно, ФНП- α й каталаза є маркерами ранньої запальної реакції у пацієнтів із саркопенією [14].

Рандомізоване контрольоване дослідження, опубліковане в 2019 році, оцінювало зв'язок між тілобудовою та маркерами запалення у 1121 здорової особи віком від 65 до 79 років. Було виявлено, що м'язова маса, оцінена за індексом маси скелетних м'язів, негативно корелює з прозапальними рівнями С-реактивного білка (СРБ), лептину та альфа-1-кислого глікопротеїну в сироватці крові і позитивно корелює з рівнем греліну як у чоловіків, так і в жінок [15].

Дослідження тілобудови у молодих пацієнтів з ювенільним ідіопатичним артритом (ЮІА) встановило, що пацієнти зі зниженою м'язовою масою, яка визначалася за індексом скелетних м'язів, мають більш високі рівні швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), СРБ та активність захворювання за індексами DAS28, JADAS27 [16].

Кілька досліджень надали важливі докази того, що хронічний запальний процес є основним у патогенезі саркопенії [13, 17, 18]. Запальні цитокіни призводять до швидкого виснаження м'язів, зрештою стимулюючи катаболізм білків і пригнічуючи синтез м'язової тканини [13].

Високі рівні циркулюючих прозапальних цитокінів спостерігаються в літніх пацієнтів із саркопенією [19]. Так, в одному дослідженні за участі 986 чоловіків і жінок вимірювали силу стиснення за даними динамометрії та апендикулярну знежирену масу (АЗМ), повторне вимірювання проводили після 3-річного спостереження і виявили, що більш високі рівні інтерлейкіну (ІЛ-6) були пов'язані з більшим зниженням м'язової сили. Після проведення багатофакторного аналізу, включно з соціально-демографічними факторами, станом здоров'я та способом життя, виявилось, що підвищені рівні ІЛ-6 (> 5 пг/мл) і СРБ ($> 6,1$ мкг/мл) пов'язані з 2–3-разовим збільшенням ризику втрати м'язової сили більше ніж 40 % [20]. Цікаво, що експресія та активність прозапальних цитокінів можуть бути антагонізовані протизапальними цитокінами (наприклад, ІЛ-4 та ІЛ-10), які сповільнюють саркопенію та зменшують атрофію м'язів [21].

Результати дослідження впливу цитокінів [22] показують, що сироваткові рівні ІЛ-6 і ФНП- α у літніх пацієнтів із саркопенією вищі, ніж рівні в контрольній групі. Ці дані узгоджуються з результатами попереднього аналогічного дослідження [23]. З віком в організмі виникає хронічна системна запальна реакція низької інтенсивності; а запалення є супутньою реакцією старіння клітин і старіння організму в цілому. Було продемонстровано, що у зв'язку зі старінням організму запальні фактори *in vivo* значно зростають, а сироваткові прозапальні фактори, такі як ФНП- α , ІЛ-6 і СРБ,

можуть збільшитися у 2–4 рази в осіб літнього віку без хронічних захворювань.

М'язова маса визначається балансом синтезу й розпаду білка. Анаболічні сигнали, що надходять від поживних речовин (амінокислот), фізичної активності та гормонів, таких як інсуліноподібний фактор росту (IGF-1) і тестостерон, опосередковують свої ефекти через наступні мішені, включно з білком mTOR (mechanistic target of rapamycin kinase), який активується протеїнкіназою AKT [24]. Катаболічні сигнали, які індукують розпад білка через індукцію атрогенів, таких як MAFbx і MURF1, «вмикають» запалення через кортизол, що утворюється в м'язах через активацію 11 β HSD1, і гормон міостатин, який пригнічує диференціювання міобластів у зрілі м'язові волокна та блокує передачу сигналів до протеїнкінази AKT [20, 25–27]. Відносний внесок цих механізмів у розвиток саркопенії при хронічному запальному захворюванні залишається лише частково зрозумілим і вимагає подальших досліджень.

Відомо, що вісцеральна жирова тканина розподілена переважно в черевній порожнині. Останні дані підтверджують, що вісцеральна жирова тканина містить велику кількість адипоцитів і є гормонально активною, оскільки в ній більше глюкокортикоїдних і андрогенних рецепторів порівняно з підшкірним жиром [28]. Інші дані свідчать про те, що зі збільшенням жирової тканини кількість протизапальних цитокінів зменшується, водночас з підвищенням рівня прозапальних молекул, таких як лептин, ФНП- α , ІЛ-1 та ІЛ-6 [29]. В осіб літнього віку підвищення сироваткових рівнів факторів запалення тісно пов'язане зі зменшенням кількості та сили скелетних м'язів, спричинених старінням [30]. Крім того, підвищені рівні ІЛ-6 у сироватці крові пов'язані з рівнем фізичної обмеженості та смертністю [31] і негативно корелюють із відновленням ходьби та функцією м'язів у процесі загоєння переломів у літніх жінок [32]. Ці результати великомасштабного дослідження показали, що високочутливі рівні СРБ та ІЛ-6 є важливими предикторами зниження м'язової сили протягом наступних 3 років в осіб старше ніж 55 років [33]. Тобто запальна реакція відіграє важливу роль у розвитку саркопенії.

Дослідження D.H. Sullivan та співавт. виявило, що потужним визначальним чинником запалення є рівні альбуміну, СРБ та ІЛ-6, а також їх зміни під час госпіталізації. Вони відіграють навіть більшу роль, ніж поживні речовини, у госпіталізованих пацієнтів літнього віку [34]. Інше дослідження виявило, що ФНП- α , ІЛ-10 і маркери окиснювального стресу негативно корелювали з рівнями холестерину (ЛПВЩ) та альбуміну. Зменшення рівня запального процесу, ймовірно, є основною передумовою нормалізації сироваткового альбуміну [35].

Згідно з результатами дослідження, можливі механізми впливу ІЛ-6 на індукцію саркопенії такі:

1. Фактори запалення пригнічують синтез м'язових білків, прискорюють розпад білка та посилюють експресію фактора інгібітору росту м'язів міостатину та

білків атрофії м'язів, F-box-1, Atrogin-1, сприяючи зменшенню кількості скелетних м'язів [20, 36]. М'язова тканина містить найбільшу кількість білків в організмі людини, а ІЛ-6 призводить до зменшення м'язової маси, порушуючи синтез білка й беручи безпосередню участь у його розпаді. Крім того, високі рівні ІЛ-6 можуть пригнічувати анаболізм м'язової тканини в IGF-I [37, 38].

2. Кількість жирових клітин в організмі збільшується з віком, і ІЛ-6 та ФНП- α швидше секретуються, що посилює запальні реакції та призводить до зменшення м'язової маси та сили.

3. Іншим можливим механізмом саркопенії є інсулінорезистентність. Інсулін не тільки має функцію зниження глюкози в крові, але й прискорює синтез білків-мішеней, на які впливають м'язові волокна. Водночас інсулін впливає і на засвоєння кальцію клітинами. Інсулінорезистентність може призвести до зниження засвоєння кальцію, що не сприяє скороченню м'язів [39]. Таким чином, підвищені рівні ІЛ-6 і ФНП- α у сироватці крові можуть призвести до інсулінорезистентності та виникнення саркопенії.

Нещодавні дослідження показали, що запальні реакції призводять до виникнення саркопенії через ініціювання мітохондріальних аномалій (порушення кількості або походження мітохондрій) [40]. Дослідження зв'язків між ФНП- α та саркопенією показало, що підвищені рівні ФНП- α корелюють зі зниженням м'язової маси та сили. Крім того, 5-річне безперервне спостереження за літніми особами віком від 70 до 79 років і 4-річне безперервне спостереження за людьми віком від 85 років показали, що рівні ФНП- α в плазмі можуть передбачити зниження м'язової сили: кожне стандартне відхилення рівня ФНП- α збільшується при зниженні сили стиснення на 1,2–1,3 кг за даними динамометрії [41].

Запальна реакція є одним із багатьох факторів розвитку не лише вторинної, але й первинної саркопенії. Інші фактори включають недостатнє надходження та засвоєння білків з їжею і зниження рівня гормонів. Незважаючи на те, що останніми роками багато вчених досліджували саркопенію через призму різних аспектів, патологічний механізм розвитку залишається незрозумілим і не існує стандартних діагностичних критеріїв. Щоб визначити ефективний метод профілактики та лікування цього захворювання, необхідно провести більш масштабні клінічні дослідження.

Визначення саркопенії та оцінка маси скелетних м'язів, м'язової сили і функції

В арсеналі лікарів існує багато різних діагностичних критеріїв від експертних організацій, що й спонукало фахівців зі всього світу зовсім нещодавно сформулювати «Глобальну лідерську ініціативу щодо питань саркопенії» (Global Leadership Initiative on Sarcopenia) для розробки єдиного міжнародного консенсусу щодо визначення та діагностики саркопенії [42].

На сьогодні діагностика саркопенії включає визначення кількості апендикулярної знежиреної маси тіла

за допомогою двохенергетичної рентгенівської абсорбціометрії (ДРА) чи біоімпедансного аналізу (БІА) для оцінки кількості або якості м'язів; а також калібрований ручний динамометр, коротку оцінку фізичної працездатності (SPPB-short physical performance battery) або тесту «встань і йди» (Timed-Up and Go, TUG) для вимірювання фізичної працездатності. Ці алгоритми досить складні для оцінки й постійного моніторингу захворювання.

Визначення саркопенії за Європейською робочою групою з питань саркопенії в осіб літнього і похилого віку (EWGSOP2) висуває м'язову силу на перший план, оскільки саме її зниження є кращим предиктором несприятливих результатів, аніж м'язова маса. Існуючі діагностичні критерії саркопенії [1, 2, 43–46] наведені в табл. 1.

Саркопенія і ревматичні захворювання

Залежно від етіологічного фактора виділяють первинну (пов'язану зі старінням організму) і вторинну саркопенію. Вторинна саркопенія зумовлена хронічним запаленням, зниженою фізичною активністю, порушенням харчування. Дані про поширеність вторинної саркопенії різняться: серед пацієнтів з онкологічними захворюваннями саркопенія спостерігається у 15–50 %, хворих з печінковою недостатністю — у 30–45 %, хворих у критичному стані — у 60–70 % [47].

При різних хронічних запальних захворюваннях, у тому числі ревматоїдному артриті (РА), запальних захворюваннях кишечника і хронічних захворюваннях печінки, втрата м'язової сили, маси та фізичної пра-

цездатності є характерною ознакою прогресуючого захворювання, що сприяє зниженню якості життя пацієнтів, опірної здатності та реакції на зовнішні виклики, такі як хірургічне втручання чи інфекція [48].

Ревматичні захворювання супроводжуються запальним процесом, який викликає біль, дисфункцію, зниження фізичної активності та погіршення якості життя. Оскільки зниження фізичної активності та хронічне запалення є факторами ризику саркопенії, здається доцільним акцентувати увагу на вивченні поширеності саркопенії та її зв'язку із маркерами запалення, а також перебігом та активністю ревматичного захворювання.

Ревматоїдний артрит

Механізми розвитку саркопенії у пацієнтів з РА добре вивчені. Відомо, що наявність саркопенії асоціюється з гіршим функціональним станом у цієї категорії пацієнтів [49]. Залежно від тяжкості захворювання та діагностичних критеріїв, що застосовувалися для визначення саркопенії, до 43 % пацієнтів з РА мають саркопенію [50, 51]. РА асоціюється із саркопенічним ожирінням — зменшенням загальної скелетної знежиреної маси, що пов'язане зі збільшенням жирової маси, й супроводжується зниженням функціональної активності. В одному дослідженні оцінювали стан здоров'я пацієнтів методом анкетування від 0 до 3 [49], де оцінка 3 означала нездатність виконувати певне завдання, наприклад одягатися, їсти чи ходити. Встановлено, що збільшення маси апендикулярного жиру на 1 кг асоціювалося зі збільшенням оцінки на 0,04 бала, при цьому вищі значення відповідали гіршим функці-

Таблиця 1. Діагностичні критерії саркопенії

Організація	Критерії		
	М'язова маса	Сила м'язів	М'язова функція
Європейське товариство фахівців у галузі клінічного харчування й метаболізму (ESPEN) [43]	Відсоток м'язової маси > 2 SD нижче за середній в осіб віком 18–39 років	–	Швидкість ходьби: < 0,8 м/с за 4-хвилинним тестом або зниження функції в будь-якому функціональному тесті, що використовується для комплексної геріатричної оцінки
Європейська робоча група з питань саркопенії в осіб літнього віку (EWGSOP) [2]	АЗМ/зріст ² : чоловіки < 7,23 кг/м ² ; жінки < 5,67 кг/м ²	Сила стиснення за динамометрією: чоловіки < 30 кг; жінки < 20 кг	Швидкість ходьби: < 0,8 м/с
Азіатська робоча група з питань саркопенії (AWGS) [1]	АЗМ/зріст ² : чоловіки < 7,0 кг/м ² ; жінки < 5,4 кг/м ²	Сила стиснення за динамометрією: чоловіки < 26 кг; жінки < 18 кг	Швидкість ходьби: < 0,8 м/с
Міжнародна робоча група з питань саркопенії (International Working Group on Sarcopenia) [44]	АЗМ/зріст ² : чоловіки < 7,23 кг/м ² ; жінки < 5,67 кг/м ²	–	Швидкість ходьби: < 1 м/с
Товариство з питань саркопенії, кахексії та метаболічних розладів (Society of sarcopenia, cachexia and wasting disorders, SCWD) [45]	АЗМ/зріст ² > 2 SD нижче за середній у здорових осіб віком від 20 до 30 років тієї ж етнічної групи	–	Швидкість ходьби: < 1 м/с або відстань ходьби < 400 м під час 6-хвилинного тесту з ходьби
Фонд Національних інститутів здоров'я (FNIH) [46]	АЗМ/зріст ² : чоловіки < 7,23 кг/м ² ; жінки < 5,67 кг/м ²	Сила стиснення за динамометрією: чоловіки < 26 кг; жінки < 16 кг	–

Примітки: АЗМ — апендикулярна знежирена маса; SD — стандартне відхилення.

ональним показникам. І навпаки, збільшення м'язової маси на 1 кг асоціювалося зі зниженням на 0,05 бала оцінки здоров'я за даними анкетування. Ці результати показують, що втрата м'язової тканини призводить до функціональної недієздатності, яка посилює додаткову втрату м'язів, що формує замкнуте коло.

Атрофія м'язів розвивається в двох третин пацієнтів з РА, що призводить до виснажливої ревматоїдної кахексії, яка включає саркопенію, зниження працездатності та якості життя [52]. Підвищений запальний статус у пацієнтів з РА пов'язаний зі збільшенням розпаду білків [53, 54]. Було показано, що рівень 11 β HSD1 підвищений у м'язах пацієнтів з РА, що може бути захисною реакцією на запалення. Так, одне дослідження виявило, що в мишей, у яких відсутній цей фермент, розвинулася тяжка міопатія [55]. Крім того, терапія інгібіторами ФНП- α не усуває саркопенію, незважаючи на контроль системного запалення, що свідчить на користь інших можливих механізмів, які призводять до її розвитку [56]. Найефективнішим методом лікування саркопенії та поліпшення фізичних функцій у пацієнтів з РА на сьогодні є збалансована фізична активність [57]. Продемонстровано, що пацієнти з РА ведуть малорухливий спосіб життя, при цьому більша частина їхньої фізичної активності досить низької інтенсивності [58], а низька фізична активність, у свою чергу, підвищує ризик серцево-судинних захворювань, інсулінорезистентності та смертності [59]. Зокрема, показано, що силові тренування під наглядом фахівців збільшує м'язову масу й покращує функцію у пацієнтів з РА [60].

Ювенільний ідіопатичний артрит

Нами проаналізовано два дослідження, в яких вивчали ізолювано м'язову силу у пацієнтів з ЮІА. Одне дослідження [61] включало 25 пацієнтів з ЮІА та 25 здорових осіб віком 7–12 років (середній вік 10,1). У всіх досліджуваних групах м'язів спостерігалася тенденція до зниження показників, але значущі відмінності були виявлені лише в розгинанні колінного суглоба (під кутом 80°) з обох сторін і в підшовному згині гомілковостопного суглоба. Автори дійшли висновку, що ізометрична сила м'язів близька до норми у дітей з ЮІА з низькою активністю захворювання, однак у ділянці розгиначів коліна та згиначів стопи спостерігається м'язова слабкість.

Ще одне дослідження [62] вивчало м'язову силу до та після 12-тижневої програми вправ у 54 дітей та підлітків з ЮІА віком 9–21 рік. Учасники були рандомізовані в групу з виконанням спеціалізованих вправ та контрольну групу без проведення таких. Більше ніж 50 % дітей з ЮІА у цьому дослідженні мали нижчу силу стиснення за даними динамометрії порівняно з однолітками. Значення вимірювань сили згиначів (33–38 %) та розгиначів стегна (52–55 %) були нижчими від меж 95% інтервалу прогнозування. Автори продемонстрували, що м'язова слабкість була наявна в м'язах згиначів, розгиначів стегна та верхньої кінцівки й зменшувалася після 12-тижневої програми вправ.

Результати іншого дослідження [63] показали суттєві відмінності між дорослими пацієнтами з активним ЮІА та здоровою контрольною групою щодо показників мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) та тілобудови за даними ДРА. У хворих на ЮІА загальна знежирена маса та МЩКТ стегнової кістки були основними факторами зміни показників тілобудови. Дослідження включало 12 дорослих пацієнтів чоловічої та 19 — жіночої статі з активним ЮІА до початку лікування блокаторами ФНП- α . Порівняно зі здоровою контрольною групою знежирена маса тіла та МЩКТ були нижчими, а жирова маса була значно вищою у пацієнтів з ЮІА. Показники м'язової функції (тест на підйом зі стільця та швидкість ходьби) також були знижені порівняно з пацієнтами контрольної групи. Автори вказали на відмінності між показниками тілобудови у підгрупі жінок із ЮІА, які отримували та не отримували терапію глюкокортикоїдами (ГК), і встановили їх негативний вплив на знежирену масу та позитивний — на жирову.

В іншому 2-річному проспективному дослідженні [64] автори виявили менший приріст знежиреної маси та більший приріст жирової маси у пацієнтів з ЮІА порівняно зі здоровими дітьми, визначений за допомогою ДРА. У це дослідження було включено 108 дітей із раннім ЮІА (віком 6–18 років; середня тривалість захворювання 19,3 місяця). Приріст був більшим у контрольній групі, ніж у хворих на ЮІА (відмінності приросту знежиреної маси тіла 1,2 кг (95% ДІ 0,5–1,8); $p < 0,001$).

Автори дослідження [65] оцінювали стан опорно-рухового апарату лише у пацієнтів жіночої статі з ЮІА порівняно зі здоровою контрольною групою (42 пацієнтки з ЮІА та 35 здорових осіб контрольної групи). За результатами ДРА встановлено, що у дівчат із ЮІА вищі середні показники загальної відсотка жирової маси (26,5 проти 16,4 %, $p = 0,001$) та індекс жирової маси (4,83 проти 2,23, $p < 0,001$), але відмінностей між показниками двох груп (13,45 проти 12,45, $p = 0,212$) щодо індексу знежиреної маси тіла не було виявлено.

В іншому дослідженні [66] обстежено 48 пацієнтів з ЮІА та 25 здорових дітей віком 4,6–11,0 року. Усі пацієнти були допубертатного віку й ніколи не приймали ГК. Автори дійшли висновку, що хворі з ЮІА та низькою МЩКТ були значно молодшими, мали більш агресивний перебіг захворювання, більше обмеження фізичної функції, вищі показники ШОЕ, більший показник тяжкості суглобових уражень, нижчі індекс маси тіла, знежирену масу тіла, менше брали участь в організованих видах спорту та вживали більше білка та вітаміну D порівняно з пацієнтами з ЮІА та нормальною МЩКТ ($p < 0,05$). У ще одне дослідження тих самих авторів [67] були включені 36 жінок із ЮІА, які ніколи не отримували ГК, та 51 жінка контрольної групи. Порівняння пацієнтів з ЮІА з нормальними та зниженими показниками тілобудови виявило суттєві відмінності в характеристиках захворювання, антропометричних та фізичних показниках. Отже, ці два дослідження розмежували пацієнтів жіночої статі на до та після пубертатного віку

(пацієнти, які приймали ГК, були виключені). У 30 % пацієнтів препубертатного та постпубертатного віку відмічалися низькі показники тілобудови, особливо серед хворих з активним перебігом захворювання та поліартикулярним варіантом ЮІА. Автори встановили, що головним предиктором, який суттєво сприяв змінам усіх показників тілобудови, була саме знежирена маса, що ще більше підкреслює взаємозв'язок між м'язовою і кістковою системами.

Нами був проведений аналіз усіх трьох критеріїв саркопенії (м'язової маси, сили та функції) у пацієнтів молодого віку з ЮІА та встановлено, що зменшення м'язової маси виявляється у 65 % (26 осіб із 40) пацієнтів, а у 70 % пацієнтів з ЮІА (28 із 40) — зменшення м'язової маси та сили, що, незважаючи на молодий вік, дає підстави для вивчення цього аспекту у майбутньому [68, 69].

Цікавим є те, що дослідження серед пацієнтів з ЮІА вивчають показники тілобудови, розглядають зв'язки між зниженням АЗМ, м'язовою функцією, МЩКТ, проте відокремленого поняття «саркопенія у пацієнтів з ЮІА» ще не сформульовано, імовірно за все, через розуміння саркопенії лише в гериатричному контексті.

Анкілозивний спондиліт

Особливий інтерес становить роль саркопенії в прогресуванні кіфотичних деформацій при анкілозивному спондиліті (АС). Було запропоновано декілька механізмів. У пацієнтів з АС при атрофії параспинальних м'язів поперекові м'язи зазвичай зберігають свій об'єм [70]. Біомеханічний дисбаланс між згиначами та розгиначами спини може призвести до атрофії через обмеження рухів у попереку. Імовірним неврологічним механізмом є денерваційна атрофія, спричинена остеопітним защемленням кістки дорсальних нервових корінців. На гістологічному рівні параспинальні м'язи у пацієнтів з АС демонструють нерівномірне розподілення і накопичення колагену [71]. У сукупності ці фактори можуть пояснити, як саркопенічні параспинальні м'язи сприяють розвитку кіфозу хребта у пацієнтів з АС.

Псоріатичний артрит

Пацієнти з псоріатичним артритом (ПсА) мають підвищений ризик розвитку остеосаркопенії та саркопенічного ожиріння. Серед пацієнтів із ПсА та саркопенією у 40 % спостерігається остеопороз, виміряний у шийці стегнової кістки та поперековому відділі хребта [72]. Це виглядає досить контрастно порівняно з пацієнтами з ПсА без саркопенії, у 17 % яких виявлений остеопороз.

Системний склероз

Саркопенія більшою мірою асоціюється з дифузним системним склерозом (СС), ніж з лімітованою формою [73]. Пацієнти з СС і саркопенією демонструють більш виражене ураження легенів, стравоходу та шкіри, ніж пацієнти без саркопенії [74]. Пацієнти з саркопенією та СС мають нижчу щільність капілярів, що вважається

мікросудинним маркером тяжкості захворювання [75]. Тривалість СС асоціюється з вищим ризиком розвитку саркопенії [76]. Ці дослідження вказують на те, що саркопенія може служити предиктором більшого системного ураження у пацієнтів із СС.

Висновки

Зв'язок між вторинною саркопенією та ревматичними захворюваннями є цікавою сферою вивчення, що розширюється та потребує глибших досліджень. Щоб краще зрозуміти взаємодію між цими групами захворювань і їх потенційне лікування, ревматологи повинні продовжувати вивчати це питання. Важливо використовувати сучасні діагностичні алгоритми саркопенії, а не лише визначення м'язової маси, щоб отримати порівнювані та універсальні результати. Більшість доступних даних базується на вивченні зв'язку між саркопенією і ревматоїдним артритом, проте необхідні додаткові дослідження щодо вивчення вторинної саркопенії при інших ревматичних захворюваннях. Ревматичні захворювання можуть допомогти фундаментальній науці краще зрозуміти роль запалення в патології первинної саркопенії.

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

Інформація про внесок кожного автора. *Джус М.Б.* — концепція та дизайн огляду; аналіз отриманих даних та редагування статті; *Кулик М.С.* — написання й оформлення тексту; збір та обробка матеріалів; *Карасевська Т.А.* — обробка матеріалів та редагування тексту; *Мостбауер Г.В.* — аналіз та інтерпретація даних; *Івашківський О.І.* — аналіз та інтерпретація даних; редагування статті; *Потьомка Р.А., Новицька Г.Л.* — пошук публікацій у базах даних.

Список літератури

1. Chen L.K., Lee W.J., Peng L.N., Liu L.K., Arai H., Akishita M. Recent advances in sarcopenia research in Asia: 2016 update from the Asian Working Group for Sarcopenia. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2016 Aug 1. 17(8). 767.e1-7. doi: 10.1016/j.jamda.2016.05.016.
2. Cruz-Jentoft A.J., Landi F., Schneider S.M. et al. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS). *Age Ageing.* 2014 Nov. 43(6). 748-59. doi: 10.1093/ageing/afu115.
3. Chen L.K., Liu L.K., Woo J. et al. Sarcopenia in Asia: consensus report of the Asian Working Group for Sarcopenia. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2014 Feb. 15(2). 95-101. doi: 10.1016/j.jamda.2013.11.025.
4. Chan R., Leung J., Woo J. A prospective cohort study to examine the association between dietary patterns and sarcopenia in Chinese community-dwelling older people in Hong Kong. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2016 Apr 1. 17(4). 336-42. doi: 10.1016/j.jamda.2015.12.004.
5. Beaudart C., Zaaria M., Pasleau F., Reginster J.Y., Bruyere O. Health outcomes of sarcopenia: a systematic

review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017 Jan 17. 12(1). e0169548. doi: 10.1371/journal.pone.0169548.

6. Frost H.M. Bone's mechanostat: a 2003 update. *Anat. Rec. A Discov. Mol. Cell Evol. Biol.* 2003 Dec. 275(2). 1081-101. doi: 10.1002/ar.a.10119.

7. Kaji H. Interaction between muscle and bone. *J. Bone Metab.* 2014 Feb. 21(1). 29-40. doi: 10.11005/jbm.2014.21.1.29.

8. Franceschi C., Bonafe M., Valensin S. et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann. NY Acad. Sci.* 2000 Jun. 908. 244-54. doi: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb06651.x.

9. Feng M., Peng H., Yao R. et al. Inhibition of cellular communication network factor 1 (CCN1)-driven senescence slows down cartilage inflammation and osteoarthritis. *Bone*. 2020 Oct. 139. 115522. doi: 10.1016/j.bone.2020.115522.

10. Chambers E.S., Akbar A.N. Can blocking inflammation enhance immunity during aging? *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020 May. 145(5). 1323-31. doi: 10.1016/j.jaci.2020.03.016.

11. Perretti M., D'Acquisto F. Novel aspects of annexin I and glucocorticoid biology. intersection with nitric oxide and the lipoxin receptor. *Inflamm. Allergy Drug Targets*. 2006 Apr. 5(2). 107-14. doi: 10.2174/187152806776383170.

12. Wilson D., Jackson T., Sapey E., Lord J.M. Frailty and sarcopenia: The potential role of an aged immune system. *Ageing Res. Rev.* 2017 Jul. 36. 1-10. doi: 10.1016/j.arr.2017.01.006.

13. Bano G., Trevisan C., Carraro S. et al. Inflammation and sarcopenia: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. 2017 Feb. 96. 10-5. doi: 10.1016/j.maturitas.2016.11.006.

14. Sanchez-Castellano C., Martin-Aragon S., Bermejo-Bescos P. et al. Biomarkers of sarcopenia in very old patients with hip fracture. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2020 Apr. 11(2). 478-86. doi: 10.1002/jcsm.12508.

15. Santoro A., Guidarelli G., Ostan R. et al. Gender-specific association of body composition with inflammatory and adipose-related markers in healthy elderly Europeans from the NU-AGE study. *Eur. Radiol.* 2019 Sep. 29(9). 4968-79. doi: 10.1007/s00330-018-5973-2.

16. Dzhus M., Kulyk M., Karasevska T. POS1315. Prevalence of sarcopenia in young adults with juvenile idiopathic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2022. 81(suppl. 1, EULAR 2022 European Congress of Rheumatology; 2022 Jun 1-4. Copenhagen). 995. doi: 10.1136/annrheumdis-2022-eular.3742.

17. Costamagna D., Costelli P., Sampaolesi M., Penna F. Role of inflammation in muscle homeostasis and myogenesis. *Mediators Inflamm.* 2015. 2015. 805172. doi: 10.1155/2015/805172.

18. Livshits G., Kalinkovich A. Inflammaging as a common ground for the development and maintenance of sarcopenia, obesity, cardiomyopathy and dysbiosis. *Ageing Res. Rev.* 2019 Dec. 56. 100980. doi: 10.1016/j.arr.2019.100980.

19. Zhao W.Y., Zhang Y., Hou L.S. et al. The association between systemic inflammatory markers and sarcopenia: Results from the West China Health and Aging Trend Study (WCHAT). *Arch. Gerontol. Geriatr.* 2021 Jan-Feb. 92. 104262. doi: 10.1016/j.archger.2020.104262.

20. Schaap L.A., Pluijm S.M., Deeg D.J., Visser M. Inflammatory markers and loss of muscle mass (sarcopenia) and strength. *Am. J. Med.* 2006 Jun. 119(6). 526.e9-17. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.10.049.

21. Pan L., Xie W., Fu X. et al. Inflammation and sarcopenia: A focus on circulating inflammatory cytokines. *Exp. Gerontol.* 2021 Oct 15. 154. 111544. doi: 10.1016/j.exger.2021.111544.

22. Bian A.L., Hu H.Y., Rong Y.D., Wang J., Wang J.X., Zhou X.Z. A study on relationship between elderly sarcopenia and inflammatory factors IL-6 and TNF- α . *Eur. J. Med. Res.* 2017 Jul 12. 22(1). 25. doi: 10.1186/s40001-017-0266-9.

23. Stenholm S., Rantanen T., Heliovaara M., Koskinen S. The mediating role of C-reactive protein and hand-grip strength between obesity and walking limitation. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2008 Mar. 56(3). 462-9. doi: 10.1111/j.1532-5415.2007.01567.x.

24. Velloso C.P. Regulation of muscle mass by growth hormone and IGF-I. *Br. J. Pharmacol.* 2008 Jun. 154(3). 557-68. doi: 10.1038/bjp.2008.153.

25. Taillandier D., Polge C. Skeletal muscle atrogenes. From rodent models to human pathologies. *Biochimie*. 2019 Nov. 166. 251-69. doi: 10.1016/j.biochi.2019.07.014.

26. Morgan S.A., Hassan-Smith Z.K., Doig C.L., Sherlock M., Stewart P.M., Lavery G.G. Glucocorticoids and 11 β -HSD1 are major regulators of intramyocellular protein metabolism. *J. Endocrinol.* 2016 Jun. 229(3). 277-86. doi: 10.1530/JOE-16-0011.

27. Whittemore L.A., Song K., Li X. et al. Inhibition of myostatin in adult mice increases skeletal muscle mass and strength. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2003 Jan 24. 300(4). 965-71. doi: 10.1016/s0006-291x(02)02953-4.

28. Ibrahim M.M. Subcutaneous and visceral adipose tissue. structural and functional differences. *Obes. Rev.* 2010 Jan. 11(1). 11-8. doi: 10.1111/j.1467-789X.2009.00623.x.

29. Stefanyk L.E., Dyck D.J. The interaction between adipokines, diet and exercise on muscle insulin sensitivity. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2010 May. 13(3). 255-9. doi: 10.1097/MCO.0b013e328338236e.

30. Taaffe D.R., Harris T.B., Ferrucci L., Rowe J., Seeman T.E. Cross-sectional and prospective relationships of interleukin-6 and C-reactive protein with physical performance in elderly persons: MacArthur studies of successful aging. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2000 Dec. 55(12). M709-15. doi: 10.1093/gerona/55.12.m709.

31. Schragger M.A., Metter E.J., Simonsick E. et al. Sarcopenic obesity and inflammation in the InCHIANTI study. *J. Appl. Physiol.* (1985). 2007 Mar. 102(3). 919-25. doi: 10.1152/japplphysiol.00627.2006.

32. Visser M., Pahor M., Taaffe D.R. et al. Relationship of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha with muscle mass and muscle strength in elderly men and women: the Health ABC Study. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2002 May. 57(5). M326-32. doi: 10.1093/gerona/57.5.m326.

33. Miller R.R., Shardell M.D., Hicks G.E. et al. Association between interleukin-6 and lower extremity

function after hip fracture — the role of muscle mass and strength. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2008 Jun. 56(6). 1050-6. doi: 10.1111/j.1532-5415.2008.01708.x.

34. Sullivan D.H., Johnson L.E., Dennis R.A. et al. The Interrelationships among albumin, nutrient intake, and inflammation in elderly recuperative care patients. *J. Nutr. Health Aging.* 2011 Apr. 15(4). 311-5. doi: 10.1007/s12603-010-0297-1.

35. Vavrova L., Rychlikova J., Mrackova M., Novakova O., Zak A., Novak F. Increased inflammatory markers with altered antioxidant status persist after clinical recovery from severe sepsis: a correlation with low HDL cholesterol and albumin. *Clin. Exp. Med.* 2016 Nov. 16(4). 557-69. doi: 10.1007/s10238-015-0390-1.

36. Ikizler T.A. Nutrition, inflammation and chronic kidney disease. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2008 Mar. 17(2). 162-7. doi: 10.1097/MNH.0b013e3282f5dbce.

37. Cheung W.W., Paik K.H., Mak R.H. Inflammation and cachexia in chronic kidney disease. *Pediatr. Nephrol.* 2010 Apr. 25(4). 711-24. doi: 10.1007/s00467-009-1427-z.

38. Bartlett D.B., Firth C.M., Phillips A.C. et al. The age-related increase in low-grade systemic inflammation (Inflammaging) is not driven by cytomegalovirus infection. *Aging Cell.* 2012 Oct. 11(5). 912-5. doi: 10.1111/j.1474-9726.2012.00849.x.

39. Serri O., St-Jacques P., Sartippour M., Renier G. Alterations of monocyte function in patients with growth hormone (GH) deficiency: effect of substitutive GH therapy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999 Jan. 84(1). 58-63. doi: 10.1210/jcem.84.1.5374.

40. Rajhans R., Nair H.B., Nair S.S. et al. Modulation of in situ estrogen synthesis by proline-, glutamic acid-, and leucine-rich protein-1: potential estrogen receptor autocrine signaling loop in breast cancer cells. *Mol. Endocrinol.* 2008 Mar. 22(3). 649-64. doi: 10.1210/me.2007-0350.

41. Marzetti E., Calvani R., Cesari M. et al. Mitochondrial dysfunction and sarcopenia of aging: from signaling pathways to clinical trials. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2013 Oct. 45(10). 2288-301. doi: 10.1016/j.biocel.2013.06.024.

42. Sayer A.A., Cruz-Jentoft A. Sarcopenia definition, diagnosis and treatment: consensus is growing. *Age Ageing.* 2022 Oct 6. 51(10). afac220. doi: 10.1093/ageing/afac220.

43. Cederholm T., Barazzoni R., Austin P. et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin. Nutr.* 2017 Feb. 36(1). 49-64. doi: 10.1016/j.clnu.2016.09.004.

44. Fielding R.A., Vellas B., Evans W.J., Bhasin S., Morley J.E., Newman A.B., et al. Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. International working group on sarcopenia. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2011. 12. 249-256. doi: 10.1016/j.jamda.2011.01.003

45. Muscaritoli M., Anker S.D., Argiles J. et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) "cachexia-anorexia in chronic wasting diseases" and "nutrition in geriatrics". *Clin. Nutr.* 2010. 29. 154-159. doi: 10.1016/j.clnu.2009.12.004

46. Studenski S.A., Peters K.W., Alley D.E. et al. The FNIH sarcopenia project: rationale, study description, conference recommendations, and final estimates. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2014 May. 69(5). 547-58. doi: 10.1093/gerona/glu010.

47. Morley J.E., Abbatecola A.M., Argiles J.M. et al. Sarcopenia with limited mobility: an international consensus. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2011 Jul. 12(6). 403-9. doi: 10.1016/j.jamda.2011.04.014.

48. Cruz-Jentoft A.J., Baeyens J.P., Bauer J.M. et al. Sarcopenia. European consensus on definition and diagnosis. Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing.* 2010 Jul. 39(4). 412-23. doi: 10.1093/ageing/afq034.

49. Giles J.T., Bartlett S.J., Andersen R.E., Fontaine K.R., Bathon J.M. Association of body composition with disability in rheumatoid arthritis: impact of appendicular fat and lean tissue mass. *Arthritis Rheum.* 2008 Oct 15. 59(10). 1407-15. doi: 10.1002/art.24109.

50. Dogan S.C., Hizmetli S., Hayta E., Kaptanoglu E., Erselcan T., Guler E. Sarcopenia in women with rheumatoid arthritis. *Eur. J. Rheumatol.* 2015 Jun. 2(2). 57-61. doi: 10.5152/eurjrheum.2015.0038.

51. Mochizuki T., Yano K., Ikari K., Okazaki K. Sarcopenia-associated factors in Japanese patients with rheumatoid arthritis: A cross-sectional study. *Geriatr. Gerontol. Int.* 2019 Sep. 19(9). 907-12. doi: 10.1111/ggi.13747.

52. Malm K., Bergman S., Andersson M.L., Brender A., Larsson I. Quality of life in patients with established rheumatoid arthritis: A phenomenographic study. *SAGE Open Med.* 2017 Jun 7. 5. 2050312117713647. doi: 10.1177/2050312117713647.

53. Guo Q., Wang Y., Xu D., Nossent J., Pavlos N.J., Xu J. Rheumatoid arthritis: pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies. *Bone Res.* 2018 Apr 27. 6. 15. doi: 10.1038/s41413-018-0016-9.

54. Chimenti M.S., Triggianese P., Conigliaro P., Candi E., Melino G., Perricone R. The interplay between inflammation and metabolism in rheumatoid arthritis. *Cell Death Dis.* 2015 Sep 17. 6(9). e1887. doi: 10.1038/cddis.2015.246.

55. Morgan S.A., McCabe E.L., Gathercole L.L. et al. 11 β -HSD1 is the major regulator of the tissue-specific effects of circulating glucocorticoid excess. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2014 Jun 17. 111(24). E2482-91. doi: 10.1073/pnas.1323681111.

56. Masuko K. Rheumatoid cachexia revisited: a metabolic co-morbidity in rheumatoid arthritis. *Front. Nutr.* 2014 Nov 24. 1. 20. doi: 10.3389/fnut.2014.00020.

57. Baillet A., Vaillant M., Guinot M., Juvin R., Gaudin P. Efficacy of resistance exercises in rheumatoid arthritis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatology (Oxford).* 2012 Mar. 51(3). 519-27. doi: 10.1093/rheumatology/ker330.

58. Khoja S.S., Almeida G.J., Chester Wasko M., Terhorst L., Piva S.R. Association of light-intensity physical activity with lower cardiovascular disease risk burden in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2016 Apr. 68(4). 424-31. doi: 10.1002/acr.22711.

59. Tournadre A., Vial G., Capel F., Soubrier M., Boirie Y. Sarcopenia. *Joint Bone Spine*. 2019 May. 86(3). 309-14. doi: 10.1016/j.jbspin.2018.08.001.
60. Lemmey A.B., Marcora S.M., Chester K., Wilson S., Casanova F., Maddison P.J. Effects of high-intensity resistance training in patients with rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2009 Dec 15. 61(12). 1726-34. doi: 10.1002/art.24891.
61. Saarinen J., Lehtonen K., Malkia E., Lahdenne P. Lower extremity isometric strength in children with juvenile idiopathic arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol*. 2008 Sep-Oct. 26(5). 947-53. Режим доступу: немає.
62. Sandstedt E., Fasth A., Eek M.N., Beckung E. Muscle strength, physical fitness and well-being in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis and the effect of an exercise programme: a randomized controlled trial. *Pediatr. Rheumatol. Online J*. 2013 Feb 22. 11(1). 7. doi: 10.1186/1546-0096-11-7.
63. Brabnikova Maresova K., Jarosova K., Pavelka K., Stepan J.J. The association between lean mass and bone mineral content in the high disease activity group of adult patients with juvenile idiopathic arthritis. *BMC Musculoskelet. Disord*. 2014 Feb 21. 15. 51. doi: 10.1186/1471-2474-15-51.
64. Lien G., Selvaag A.M., Flato B. et al. A two-year prospective controlled study of bone mass and bone turnover in children with early juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2005 Mar. 52(3). 833-40. doi: 10.1002/art.20963.
65. Caetano M.C., Sarni R.O., Terreri M.T. et al. Excess of adiposity in female children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Clin. Rheumatol*. 2012 Jun. 31(6). 967-71. doi: 10.1007/s10067-012-1947-y.
66. Henderson C.J., Cawkwell G.D., Specker B.L. et al. Predictors of total body bone mineral density in non-corticosteroid-treated prepubertal children with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1997 Nov. 40(11). 1967-75. doi: 10.1002/art.1780401108.
67. Henderson C.J., Specker B.L., Sierra R.I., Campaigne B.N., Lovell D.J. Total-body bone mineral content in non-corticosteroid-treated postpubertal females with juvenile rheumatoid arthritis: frequency of osteopenia and contributing factors. *Arthritis Rheum*. 2000 Mar. 43(3). 531-40. doi: 10.1002/1529-0131(200003)43.3 < 531. AID-ANR8>3.0.CO; 2-X.
68. Dzhus M., Kulyk M. AB0746. The association between presarcopenia and bone mineral density in adult patients with juvenile idiopathic arthritis. *Ann. Rheum. Dis*. 2021. 80(suppl. 1, EULAR 2021 European Congress of Rheumatology. 2021 Jun 2-5). 1401-2. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-eular.3641.
69. Dzhus M., Kulyk M., Karasevska T. P646. Investigation of muscle mass in young adults with juvenile idiopathic arthritis. *Aging Clin. Exp. Res*. 2022. 34(suppl. 1, World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (WCO-IOF-ESCEO 2022)). S318-9. Режим доступу: немає.
70. Bok D.H., Kim J., Kim T.H. Comparison of MRI-defined back muscles volume between patients with ankylosing spondylitis and control patients with chronic back pain: age and spinopelvic alignment matched study. *Eur. Spine J*. 2017 Feb. 26(2). 528-37. doi: 10.1007/s00586-016-4889-2.
71. Zhang Y., Xu H., Hu X., Zhang C., Chu T., Zhou Y. Histopathological changes in supraspinous ligaments, ligamentum flava and paraspinal muscle tissues of patients with ankylosing spondylitis. *Int. J. Rheum. Dis*. 2016 Apr. 19(4). 420-9. doi: 10.1111/1756-185X.12305.
72. Krajewska-Wlodarczyk M., Owczarczyk-Saczonek A., Placek W. Changes in body composition and bone mineral density in postmenopausal women with psoriatic arthritis. *Reumatologia*. 2017. 55(5). 215-21. doi: 10.5114/reum.2017.71627.
73. Siegert E., March C., Otten L. et al. Prevalence of sarcopenia in systemic sclerosis: assessing body composition and functional disability in patients with systemic sclerosis. *Nutrition*. 2018 Nov. 55-56. 51-5. doi: 10.1016/j.nut.2018.03.046.
74. Caimmi C., Caramaschi P., Venturini A. et al. Malnutrition and sarcopenia in a large cohort of patients with systemic sclerosis. *Clin. Rheumatol*. 2018 Apr. 37(4). 987-97. doi: 10.1007/s10067-017-3932-y.
75. Paolino S., Goegan F., Cimmino M.A. et al. Advanced microvascular damage associated with occurrence of sarcopenia in systemic sclerosis patients: results from a retrospective cohort study. *Clin. Exp. Rheumatol*. 2020 May-Jun. 38 Suppl. 125(3). 65-72.
76. Marighela T.F., Genaro P. de S., Pinheiro M.M., Szejnfeld V.L., Kayser C. Risk factors for body composition abnormalities in systemic sclerosis. *Clin. Rheumatol*. 2013 Jul. 32(7). 1037-44. doi: 10.1007/s10067-013-2235-1.

Отримано/Received 02.11.2022

Рецензовано/Revised 07.12.2022

Прийнято до друку/Accepted 11.12.2022 ■

Information about authors

Marta B. Dzhus, MD, PhD, professor, Department of Internal Medicine № 2, Bogomolets National Medical University; e-mail: dzhusm@yahoo.co.uk, <https://orcid.org/0000-0002-7500-8520>.
 Myroslava S. Kulyk, MD, assistant of Department of Internal medicine № 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine, e-mail: myroslavakulyk@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7695-9977>.
 Tetiana A. Karasevska, MD, PhD, Associate Professor of Department of Internal medicine № 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: 11karat@ukr.net, <https://orcid.org/0000-0002-8167-8782>.
 Halyna V. Mostbauer, MD, PhD, Associate Professor, Head Department of Internal Medicine № 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine, e-mail: mostbauer@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0142-0416>.
 Oleksiy I. Ivashkivskiy, MD, PhD, Chief of Rheumatology department of Communal non-commercial institution "Oleksandrivska Clinical Hospital", Kyiv, Ukraine, e-mail: ivashkivskyy@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1487-1902>.
 Ruslana A. Potomka, MD of Rheumatology department of Communal non-commercial institution "Oleksandrivska Clinical Hospital", Kyiv, Ukraine, e-mail: rpotemka@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9719-323X>.
 Hanna L. Novytska, MD of Rheumatology department of Communal non-commercial institution "Oleksandrivska Clinical Hospital", Kyiv, Ukraine, e-mail: tsybaal@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1630-8793>.

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

Information about funding. The authors claim no financial support for the writing of this article.

Authors' contribution. *M.B. Dzhus* — concept and design of the review, analysis of the obtained data and editing the article; *M.S. Kulyk* — writing and design of the text, collection and processing of materials; *T.A. Karasevska* — processing of materials and text editing; *H.V. Mostbauer* — data analysis and interpretation; *O.I. Ivashkivskyi* — data analysis and interpretation, editing the article; *R.A. Potomka*, *H.L. Novytska* — search for publications in databases.

M.B. Dzhus¹, M.S. Kulyk¹, T.A. Karasevska¹, H.V. Mostbauer¹, O.I. Ivashkivskyi², R.A. Potomka², H.L. Novytska²

¹*Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine*

²*Rheumatology department of Communal non-commercial institution "Oleksandrivska Clinical Hospital", Kyiv, Ukraine*

Sarcopenia and rheumatic diseases: is there any connection?

Abstract. Sarcopenia is characterized by a loss of skeletal muscle mass, a decrease in muscle strength and/or physical performance, and is one of the main causes for limiting daily activities in the elderly. This is associated with an increased incidence of many adverse events such as dysfunction, falls, frailty, hospitalization, disability, and mortality. Primary (considered as a part of the aging process) and secondary sarcopenia (due to malabsorption, immobility/bed rest, starvation, hypothyroidism, osteoporosis, immune-mediated rheumatic diseases) are united by a chronic inflammatory process of different degrees. Sarcopenia supports one of the most widely accepted theories that low-grade chronic inflammation is important in the pathogenesis of many diseases. For a long time, sarcopenia was considered an age-related disease, but recently it has been reported to be more common in young subjects with autoimmune diseases. In particular, the relationship between sarcopenia and rheumatic diseases such as rheumatoid arthritis has been studied in detail. Although the pathogenesis of sarcopenia in autoimmune diseases is not fully understood, it is believed that a chronic inflammatory process contri-

butes to the development of loss of muscle mass and strength, and is different depending on the underlying disease. The definition of sarcopenia varies between studies, which complicates and limits direct comparisons. Therefore, in this review, we demonstrate various diagnostic criteria for sarcopenia, focusing on its prevalence in patients with rheumatic diseases, including rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, axial spondylitis, psoriatic arthritis, and systemic sclerosis. We developed a structured search strategy for English language publications in PubMed using the term "sarcopenia" in combination with the following keywords: "inflammation", "diagnosis", "criteria", "muscle mass", "strength", "outcomes", "disability", "mortality", "pathophysiology", "rheumatoid arthritis", "juvenile arthritis", "axial spondylitis", "psoriatic arthritis", "systemic sclerosis". We focused on clinical trials, meta-analyses and review articles. Articles published only after 2000 year were included, however, we did not include major contributions published before. The search was completed on October 8, 2022.

Keywords: sarcopenia; inflammation; rheumatic diseases; review

Acknowledgement to Reviewers

The Editors gratefully acknowledge the assistance of the following persons, who reviewed manuscripts for "Pain. Joints. Spine" ("Bol', sustavy, pozvonočnik") in 2022. Their efforts and time in the articles reviewing, especially during the difficult war in Ukraine, have been essential to ensuring the high quality of our publications, and their help is greatly appreciated.

Подяка рецензентам

Редакція вдячна за допомогу наступним фахівцям, які у 2022 році рецензували статті для журналу «Біль. Суглоби. Хребет» ("Bol', sustavy, rozvonočnik"). Зусилля та час, витрачені рецензентами на цю роботу, особливо у скрутні для України воєнні часи, допомогли забезпечити високу якість публікацій у нашому журналі, і ми високо цінуємо їхню допомогу.

Asanov E.O. (Kyiv)
Balatska N.I. (Kyiv)
Bystrytska M.A. (Kyiv)
Diedukh N.V. (Kyiv)
Dubetska H.S. (Kyiv)
Dzhus M.B. (Kyiv)
Frolova T.V. (Kharkiv)
Gnylorybov A.M. (Kyiv)
Kalashnikov A.V. (Kyiv)
Karasevska T.A. (Kyiv)
Kholin V.O. (Kyiv)
Kinchа-Polishchuk T.A. (Kyiv)
Klymovytskyi F.V. (Kropyvnytskyi)
Kozhemiaka M.O. (Zaporizhzhia)
Litovka I.G. (Kyiv)
Makogonchuk A.V. (Vinnitsa)
Martynyul Lar.P. (Ternopil)
Masik N.P. (Vinnytsia)
Musiienko A.S. (Kyiv)
Nishkumay O.I. (Kyiv)
Oliynyk O.B. (Kyiv)
Orlenko V.L. (Kyiv)
Rekalov D.H. (Zaporizhzhia)
Shevchuk S.V. (Vinnytsia)
Strafun S.S. (Kyiv)
Sulyma V.S. (Ivano-Frankivsk)
Yehudina Ye.D. (Kyiv)

Асанов Е.О. (Київ)
Балацька Н.І. (Київ)
Бистрицька М.А. (Київ)
Гнилорібов А.М. (Київ)
Дєдуч Н.В. (Київ)
Джус М.Б. (Київ)
Дубецька Г.С. (Київ)
Єгудіна Є.Д. (Київ)
Калашников А.В. (Київ)
Карасевська Т.А. (Київ)
Кінча-Поліщук Т.А. (Київ)
Климовицький Ф.В. (Кропивницький)
Кожемяка (Запоріжжя)
Літовка І.Г. (Київ)
Макогончук А.В. (Вінниця)
Мартинюк Лар.П. (Тернопіль)
Масік Н.П. (Вінниця)
Мусієнко А.С. (Київ)
Нішкумай О.І. (Київ)
Олійник О.Б. (Київ)
Орленко В.Л. (Київ)
Рекалов Д.Г. (Запоріжжя)
Страфун С.С. (Київ)
Сулима В.С. (Івано-Франківськ)
Фролова Т.В. (Харків)
Холін В.О. (Київ)
Шевчук С.В. (Вінниця)

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



СЕРІЯ «СІМЕЙНА МЕДИЦИНА»

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

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

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

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

БУКВАМЕД
медична література

Книги можна замовити в інтернет-магазині «Буквамед»

www.bookvamed.com.ua

або за телефоном: +38 (067) 325-10-26