



# Травма

[www.mif-ua.com](http://www.mif-ua.com)



Том 24, № 4, 2023



«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.

ПРОВОДИМО НАЙСУЧАСНІШУ  
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55

Міністерство охорони здоров'я України  
Донецький національний медичний університет  
Науково-дослідний інститут травматології та ортопедії  
Асоціація ортопедів-травматологів України

Ministry of Health Service of Ukraine  
Donetsk National Medical University  
Research and Development Institute of Traumatology and Orthopedics  
Association of Traumatologist and Orthopedists of Ukraine

# Травма

**TRAUMA**

Travma

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал  
Заснований у 2000 році  
Періодичність виходу 6 разів на рік

Том 24, № 4, 2023

Specialized reviewed practical scientific journal  
Founded in 2000 year  
Periodicity 6 numbers per year

Volume 24, № 4, 2023

Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних НБУ ім. В.І. Вернадського, «Україніка наукова», «Наукова періодика України», Ulrichsweb Global Serials Directory, CrossRef, WorldCat, Google Scholar, ICMJE, SHERPA/RoMEO, BASE, NLM-catalog, NLM-Locator Plus, EBSCO, OUCI



mif-ua.com



Open Journal System

# Травма

## Travma

Спеціалізований рецензований  
науково-практичний журнал

Том 24, № 4, 2023

ISSN 1608-1706 (print),  
ISSN 2307-1397 (online)

Передплатний індекс: 96022



*Засновник журналу:*  
Донецький національний медичний  
університет

*Адреса редакції:*  
Україна, 04107, Київ, а/с № 74  
Телефон: +38 (067) 325-10-26

[www.mif-ua.com](http://www.mif-ua.com)  
<http://trauma.zaslavsky.com.ua>

*Електронні адреси для звертань*  
*З питань публікації статей*  
traumajournal@gmail.com  
hurzufkonf@gmail.com  
medredactor.vdz@gmail.com

*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

*Журнал внесено до переліку наукових фахових видань  
України, в яких можуть публікуватися результати  
дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів  
доктора і кандидата наук. Наказ МОН України  
від 26.11.2020 № 1471. Категорія Б.*

*Рекомендовано до друку та до поширення через мережу  
Інтернет вченою радою Донецького національного медичного  
університету, протокол № 5 від 21.12.2023 р.*

*Українською та англійською мовами*

*Свідоцтво про державну реєстрацію друкованого  
засобу масової інформації КВ № 15994-4466Р. Видано  
Міністерством юстиції України 02.11.2009 р.*

*Формат: 60×84/8. Ум. друк. арк. 4,19.  
Тираж 8000 прим. Зам. 2023-траума-119.*

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  
*Климовицький Ф.В.* (Лиман)

Заступник головного редактора  
*Тяжелов О.А.* (Харків)

### Редакційна колегія

*Бондаренко С.Є.* (Харків), *Вирва О.Є.* (Харків),  
*Гайко Г.В.* (Київ), *Корж М.О.* (Харків),  
*Климовицький В.Г.* (Лиман), *Лоскутов О.Є.* (Дніпро),  
*Радченко В.О.* (Харків), *Страфун С.С.* (Київ),  
*Філіпенко В.А.* (Харків), *Чернишова О.Є.* (Краматорськ),  
*Hagen Schmal* (Фрайбург, Німеччина),  
*Robert Smigielski* (Варшава, Польща),  
*Francesco Benazzo* (Павія, Італія)

### Редакційна рада

*Анкін М.Л.* (Київ), *Бур'янов О.А.* (Київ),  
*Голка Г.Г.* (Харків), *Головаха М.Л.* (Запоріжжя),  
*Грицай Н.П.* (Київ), *Гур'єв С.О.* (Київ),  
*Зазірний І.М.* (Київ), *Левицький А.Ф.* (Київ),  
*Піонтковський В.К.* (Рівне), *Рой І.В.* (Київ),  
*Сулима В.С.* (Івано-Франківськ), *Сухін Ю.В.* (Одеса),  
*Черниш В.Ю.* (Краматорськ)

### Editor-in-Chief

*Klymovytsky F.V.* (Lyman)

### Deputy Editor-in-Chief

*Tyazhelov O.A.* (Kharkiv)

### Editorial Board

*Bondarenko S.Y.* (Kharkiv), *Vyrva O.E.* (Kharkiv),  
*Gayko G.V.* (Kyiv), *Korzh M.O.* (Kharkiv),  
*Klymovytsky V.G.* (Lyman), *Loskutov O.E.* (Dnipro),  
*Radchenko V.A.* (Kharkiv), *Strafun S.S.* (Kyiv),  
*Filipenko V.A.* (Kharkiv), *Chernyshova O.Y.* (Kramatorsk),  
*Hagen Schmal* (Freiburg, Germany),  
*Robert Smigielski* (Warszawa, Poland),  
*Francesco Benazzo* (Pavia, Italia)

### Editorial Council

*Ankin M.L.* (Kyiv), *Buryanov O.A.* (Kyiv),  
*Golka G.G.* (Kharkiv), *Golovakha M.L.* (Zaporizhzhia),  
*Gricay N.P.* (Kyiv), *Guriev S.O.* (Kyiv), *Zazirny I.M.* (Kyiv),  
*Levitsky A.F.* (Kyiv), *Piontkovsky V.K.* (Rivne),  
*Roy I.V.* (Kyiv), *Sulima V.S.* (Ivano-Frankivsk),  
*Sukhin Yu.V.* (Odesa), *Chernysh V.Yu.* (Kramatorsk)

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.

© Донецький національний медичний університет, 2023  
© НДІ травматології та ортопедії Донецького національного медичного університету, 2023  
© Заславський О.Ю., 2023

## Зміст

## Contents

## Оригінальні дослідження

## Original Researches

Лябах А.П., Турчин О.А., Пятковський В.М.  
Доцільність використання оціночних шкал  
Н. Китаока (AOFAS), FFI (Italian version),  
Roles і Maudsley, VAS у пацієнтів із плоскою  
стопкою..... 4

A.P. Liabakh, O.A. Turchin, V.M. Pyatkovskiy  
Effectiveness of using H. Kitaoka (AOFAS)  
scale, FFI (Italian version), Roles  
and Maudsley score, VAS  
in patients with flatfoot ..... 4

Корж М.О., Хмизов С.О., Кацалап Є.С.,  
Карпінський М.Ю., Яресько О.В.  
Дослідження напружено-деформованого  
стану моделей різних варіантів остеосинтезу  
кісток гомілки з діафізарними переломами  
в середній третині у дітей з недосконалим  
остеогенезом та незавершеним ростом.  
Частина 1. Стискання ..... 9

M.O. Korzh, S.O. Khmyzov, E.S. Katsalap,  
M.Yu. Karpinsky, O.V. Yaresko  
Study of the stress-strain state in models  
of various options for osteosynthesis of tibial  
bones with diaphyseal fractures in the middle  
third in children with osteogenesis imperfecta  
and incomplete growth.  
Part 1. Compression ..... 9

## Огляд

## Review

Нехлопочин О.С., Вербов В.В., Чешук Є.В.,  
Вороді М.В., Іванович І.М.  
Значення заднього лігаментозного комплексу  
при травматичному ушкодженні ділянки  
грудопоперекового переходу.  
Частина 2. Методи діагностики..... 15

O.S. Nekhlopochyn, V.V. Verbov, Ie. V. Cheshuk,  
M.V. Vorodi, I.M. Ivanovich  
The value of the posterior ligamentous  
complex in traumatic injury  
of thoracolumbar junction.  
Part 2. Diagnostic methods..... 15

Герцен Г.І., Ременюк Ю.К., Сікорська М.В.,  
Білоножкін Г.Г.  
Екстракорпоральна ударно-хвильова терапія:  
можливості застосування при хронічному  
остеомієліті (огляд літератури)..... 24

G.I. Gertsen, Yu.K. Remenyuk, M.V. Sikorska,  
H.H. Bilonozhkin  
Extracorporeal shock wave therapy:  
options in chronic osteomyelitis  
(literature review) ..... 24

Штробля В.В., Філіп С.С., Луценко Р.В.  
Багатофункціональні можливості CO<sub>2</sub>  
для забезпечення фармакодинаміки  
карбокситерапії ..... 30

V.V. Shtroblia, S.S. Filip, R.V. Lutsenko  
Multifunctional capabilities of CO<sub>2</sub>  
for providing pharmacodynamics  
of carboxytherapy ..... 30

Лябах А.П., Турчин О.А., Пятковський В.М.

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

## Доцільність використання оціночних шкал Н. Kitaoka (AOFAS), FFI (Italian version), Roles і Maudsley, VAS у пацієнтів із плоскою стопою

**Резюме.** Оцінка функціональної спроможності стопи потребує адекватних інструментів залежно від конкретної нозології. **Мета:** дослідити можливість застосування оціночних шкал Н. Kitaoka (American Orthopaedic Foot and Ankle Society (AOFAS)), Foot Function Index (FFI) (Italian version), Roles і Maudsley, візуальної аналогової шкали (VAS) у пацієнтів із плоскою стопою (ПС). **Матеріали та методи.** Проведено клінічне й рентгенологічне дослідження 63 пацієнтів (78 стоп), які мали ПС. Вік пацієнтів становив у середньому  $42,5 \pm 2,0$  року (9–72 роки). Були використані скіалогічні й клінічні показники: горизонтальний і вертикальний талометатарзальний кути, кут вальгусного відхилення п'яткової кістки, індекс маси тіла. Оцінку функціонального стану стопи проводили за шкалами Н. Kitaoka (AOFAS), FFI (Italian version), Roles і Maudsley, VAS. Силу зв'язку між показниками вивчали за допомогою парних кореляцій Пірсона, кореляційно-регресійний аналіз проводили на моделях, у яких залежними змінними виступали показники оціночних шкал. **Результати.** Встановлена обернена залежність бальної оцінки функції стопи (AOFAS) від віку і значень вертикального талометатарзального кута, пряма залежність індексу неспроможності стопи (FFI) від віку та індексу маси тіла, пряма залежність функціональної недостатності (Roles і Maudsley) і рівня болю (VAS) від віку. Встановлено достатній ступінь кореляції (0,5–0,75) між застосованими шкалами. **Висновки.** Встановлена достатня критеріальна і конструктивна валідність шкал AOFAS, FFI (Italian version), Roles і Maudsley, VAS при застосуванні в пацієнтів із ПС. Застосування обраних шкал є адекватним інструментом для оцінки функціональної спроможності пацієнтів із ПС.

**Ключові слова:** плоска стопа; PROMs; шкала AOFAS; Foot Function Index (Italian version); шкала Roles і Maudsley; візуальна аналогова шкала

Оцінка стану стопи й гомілковостопного суглоба (ГС) на основі клініко-рентгенологічних показників залишається класичним інструментом дослідження в експертній, лікувальній і дослідницькій практиці. Попри безумовну об'єктивність багатьох клінічних тестів і скіалогічних показників їх дослідження, реєстрацію та інтерпретацію проводять за безпосередньої участі спеціаліста, що виводить за рамки дослідження пацієнта з його власним тлумаченням доопераційного стану і результату лікування. Через це останніми десятиріччями значну увагу приділяють розробці пацієнто-орієнтованих систем оцінки (Patient Reported Outcome Measures — PROMs) функціонального стану стопи, причому така тенденція буде зберігатись і у майбутньо-

му [1]. Це обумовлено зростанням ролі доказової медицини, оцінкою економічної ефективності лікувальних і профілактичних заходів, стандартизацією медичної діяльності та широкою міжнародною інтеграцією медичної науки.

Нині існує кілька десятків PROMs, що застосовуються в ортопедичній практиці: від простого цифрового значення рівня болю і задоволеності лікуванням до складних комп'ютеризованих систем, що вимагають спеціально навченого оператора.

Життєдіяльність індустріального суспільства неможлива без створення глобальних баз даних за результатами лікування, у тому числі патології стопи. Для оцінки стану стопи та ГС існує безліч систем оці-

нювання, за даними К. J. Hunt і Е. Lakey [2], у період 2012–2016 рр. у літературі описано застосування 89 (!) оригінальних систем оцінки функції стопи та ГС.

Хоча шкала Н. Kitaoka, відома також як шкала American Orthopaedic Foot and Ankle Society (AOFAS) [3], є найбільш популярною системою оцінки в хірургії стопи та ГС в останні 15 років [4], її застосування почало зменшуватись після 2011 року, коли AOFAS виступило з офіційною заявою стосовно даної системи оцінки [5]. У 2018 році Рада директорів AOFAS повторила офіційну заяву стосовно шкали AOFAS [6], зазначивши, що з огляду на її суттєві недоліки рекомендованим є паралельне використання будь-якої іншої системи з добрим психометричним профілем і достатнім рівнем валідності.

Сучасні рекомендації з клінічних і наукових досліджень у галузі патології стопи та ГС пропонують користуватись системою Н. Kitaoka, що рекомендована AOFAS; обов'язковим є залучення двох-трьох PROMs, що найбільше відповідають запланованому дослідженню.

Згідно з нашими попередніми даними [7], оптимальним доповненням до шкали AOFAS можуть бути візуальна аналогова шкала (VAS) болю, FFI (Foot Function Index — включно з удосконаленими Long і Short версіями, Italian version) [8–10], шкала Roles і Maudsley [11]. Ми вирішили дослідити можливість застосування означених шкал для оцінки функціонального стану пацієнтів з набутою плоскою стопою.

**Мета роботи:** дослідити доцільність використання оціночних шкал Н. Kitaoka (AOFAS), FFI (Italian version), Roles і Maudsley, VAS у пацієнтів з набутою плоскою стопою шляхом вивчення критеріальної та конструктивної валідності.

## Матеріали та методи

Матеріалом для роботи стали результати клінічного і рентгенологічного досліджень 63 пацієнтів (78 стоп), які мали гнучку плоску стопу. Вік пацієнтів становив у середньому  $42,5 \pm 2,0$  року (9–72 роки). Дослідження було схвалене вченою радою ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України». Дані історій хвороби були використані згідно з Гельсінською декларацією (1975, 2008) і вимогами локального комітету з біоетики. Інформована згода отримана від усіх пацієнтів.

Відбір пацієнтів був проведений згідно з такими критеріями. При навантаженні: зменшення висоти склепіння, вальгусне відхилення п'яти понад  $10^\circ$ , позитивний тест збільшеної кількості пальців (to-manu-toes), позитивний тест пасивного розгинання 1-го пальця. За навантажувальними рентгенограмами стопи в прямій, боковій та аксіальній проєкціях п'яткових кісток були обраховані скіалогічні показники: горизонтальний і вертикальний талометатарзальний кути (ТМКГ, ТМКВ), кут вальгусного відхилення п'яткової кістки (Пакс). Вимірювання кожного куткового показника проводили тричі, вираховували середнє арифметичне, отримане значення округлювали до цілого числа.

Оцінка загального стану включала вік та індекс маси тіла (ІМТ) [12]. Для оцінки функціонального стану стопи були застосовані: шкала Н. Kitaoka (AOFAS) — сегмент для гомілковостопного суглоба і заднього відділу стопи [3], FFI (Italian version) [10], шкала Roles і Maudsley [11], VAS.

Результати досліджень заносили в електронні таблиці, розраховували описову статистику. Ступінь зв'язку між клінічними й скіалогічними показниками визначали за допомогою парних кореляцій Пірсона (при  $p = 0,05$ ). Статистично значимі залежності обумовили проведення кореляційно-регресійного аналізу з дослідженнями моделей, у яких залежною змінною виступав рівень функції (відсоток втрати функції, рівень болю), а незалежними — обрані клінічні й скіалогічні показники. Значимою вважали модель регресії при  $p < 0,05$ . Усі розрахунки проводили в програмі Excel-13 із застосуванням наданого пакета.

## Результати

Значення досліджених та обрахованих показників подані в табл. 1.

З метою встановлення залежностей між обчисленими номінальними змінними був проведений кореляційний аналіз, результати якого подані в табл. 2.

Наявність певних кореляційних зв'язків робить можливим проведення регресійного аналізу, метою якого є встановлення можливих залежностей між функціональною оцінкою функції стопи й дослідженими показниками.

Були проаналізовані такі моделі:

у(AOFAS):  $x_1(\text{вік}), x_2(\text{ІМТ}), x_3(\text{ТМКВ}), x_4(\text{ТМКГ}), x_5(\text{Пакс});$

у(FFI):  $x_1(\text{вік}), x_2(\text{ІМТ}), x_3(\text{ТМКВ}), x_4(\text{ТМКГ}), x_5(\text{Пакс});$

у(Roles і Maudsley):  $x_1(\text{вік}), x_2(\text{ІМТ}), x_3(\text{ТМКВ}), x_4(\text{ТМКГ}), x_5(\text{Пакс});$

у(VAS):  $x_1(\text{вік}), x_2(\text{ІМТ}), x_3(\text{ТМКВ}), x_4(\text{ТМКГ}), x_5(\text{Пакс}).$

Результати регресій подані в табл. 3.

Усі досліджені моделі виявились статистично значимими, про що свідчить значимість F для кожної з моделей менше за 0,001. Виявлена обернена залежність бальної оцінки функції гомілковостопного суглоба і заднього відділу стопи (AOFAS) від віку і значень ТМКВ; пряма залежність індексу неспроможності стопи (FFI) від віку та ІМТ; пряма залежність функціональної недостатності (Roles і Maudsley) і рівня болю (VAS) від віку.

Статистична значимість означених моделей регресії свідчить про достатню критеріальну валідність, підтверджує доцільність застосування обраних систем оцінки функції стопи та ГС для дослідження пацієнтів із ПС, незважаючи на низькі коефіцієнти детермінації для шкали Roles і Maudsley (0,17) і VAS (0,1). Це не є несподіванкою, оскільки обидві шкали не є специфічними щодо патології стопи.

Були обраховані парні кореляції для встановлення конструктивної валідності обраних шкал, результати подані в табл. 4.

Встановлено достатній ступінь кореляції між застосованими шкалами (0,5–0,75), що свідчить про їх добру конструктну валідність.

## Обговорення

Нині існує кілька десятків PROMs, які застосовують в ортопедичній практиці: від простого цифрового значення рівня болю і задоволеності лікуванням до склад-

них комп'ютеризованих систем, що вимагають спеціально навченого оператора. Незважаючи на значну популярність PROMs, досягнення консенсусу стосовно відповідності обраної системи оцінки конкретному дослідженню лишається невирішеним питанням.

Наприкінці ХХ сторіччя PROMs, розроблені ортопедичними хірургами, почали директивно впроваджуватись не лише в дослідницькі проекти, але й у клі-

**Таблиця 1. Значення досліджених показників у пацієнтів із ПС (n = 78)**

Показник, одиниці вимірювання	Значення показника: $M \pm \sigma$ (min – max)
Вік (роки)	42,5 ± 2,0; 9–72
ІМТ	27,7 ± 0,6; 19–45
ТМКв (°)	-17,4 ± 0,7; -7... -40
ТМКг (°)	17,3 ± 0,8; 4–43
Пакс (°)	9,4 ± 0,4; 0–20
АOFAS (бали)	51,8 ± 2,0; 10–92
FFI (відсоток неспроможності)	26,4 ± 1,3; 4–55
Roles і Maudsley (рейтинг незадоволеності)	3,5 ± 0,1; 2–4
VAS (см)	5,9 ± 0,2; 0–8

**Таблиця 2. Кореляційна матриця вимірюваних клінічних і скіалогічних показників**

Показник	Вік	ІМТ	ТМКв	ТМКг	Пакс
Вік	1				
ІМТ	<b>0,611358</b>	1			
ТМКв	<b>-0,38454</b>	<b>-0,28998</b>	1		
ТМКг	0,17969	0,137953	<b>-0,59012</b>	1	
Пакс	<b>0,244071</b>	<b>0,310899</b>	<b>-0,31229</b>	<b>0,497449</b>	1

**Примітки:** критичне значення кореляції Пірсона 0,22 при  $\alpha = 0,05$ ; жирним шрифтом виділені коефіцієнти кореляції, що мають статистичну значущість ( $p < 0,05$ ).

**Таблиця 3. Результати регресійного аналізу за дослідженими моделями (n = 78,  $\alpha = 0,05$ )**

Залежна змінна (y)	Незалежні змінні				
	x1 (вік)	x2 (ІМТ)	x3 (ТМКв)	x4 (ТМКг)	x5 (Пакс)
АOFAS	p = 0,0002 (-)		p = 0,015 (-)	R = 0,62; R <sup>2</sup> = 0,39	
FFI	p = 0,005 (+)	p = 0,015 (+)	R = 0,58; R <sup>2</sup> = 0,33		
Roles і Maudsley	p = 0,0002 (+)	R = 0,4; R <sup>2</sup> = 0,17			
VAS	p = 0,003 (+)	R = 0,34; R <sup>2</sup> = 0,1			

**Примітки:** значимість F для всіх моделей регресій становить  $< 0,001$ ; (-) – обернена залежність; (+) – пряма залежність.

**Таблиця 4. Кореляційна матриця систем оцінки (АOFAS, FFI, Roles і Maudsley, VAS)**

Показник	АOFAS	FFI	Roles і Maudsley	VAS
АOFAS	1			
FFI	-0,74598	1		
Roles і Maudsley	-0,70248	0,644843	1	
VAS	-0,62423	0,617256	0,501382	1

**Примітка:** критичне значення кореляції Пірсона 0,22 при  $\alpha = 0,05$ .



нічну практику. Один із прототипів багатьох PROMs, Short Form-36 (SF-36), які було розроблено в 1992 році для оцінки стану загального здоров'я пацієнта, широко застосовують і до цього часу. За даними K.J. Hunt і E. Lakey [2], топ-5 найбільш уживаних систем оцінки функції стопи та ГС становлять: шкала AOFAS, візуальна аналогова шкала, the Short Form 36 (SF-36), the Foot and Ankle Outcome Scale (FAOS) і the Short Form 12 (SF-12). Ці схеми оцінки становлять 54 % від усіх використаних систем.

Шкала AOFAS була запроваджена в 1994 р. у вигляді 4 субшкал, призначених для ГС і заднього відділу стопи, середнього відділу стопи, 1-го пальця і 2–5-го пальців. Кожна субшкала включає пацієнто- і лікар-орієнтовані дані для створення комплексної оцінки функції відповідного відділу стопи. Хоча шкала AOFAS є найуживанішою PROM, з моменту її запровадження порушували питання щодо її валідності й точності [37]. Шкала AOFAS погано корелює з такими поширеними PROMs, як SF-36, Musculoskeletal Function Assessment та деякими іншими [13–15]. Присутність термінів абсолютного значення «завжди» або «ніколи» в запитаннях до пацієнта й одночасна присутність лікарської оцінки клінічної симптоматики додають складнощів в інтерпретації результатів [16].

Однією з перших пацієнт-орієнтованих систем оцінки, що отримали значне поширення серед ортопедів, є VAS. VAS запропонована у 1976 році, переважно її застосовують для кількісної оцінки болю шляхом відмічання значення на лінійній шкалі від 0 до 10. MCID для VAS становить +30 % [17]. Протягом десятиріч VAS є дуже популярною пацієнт-орієнтованою схемою для оцінки болю через простоту, кількісність та однозначність інтерпретації. Хоча VAS має низьку чутливість, не має лінійної залежності зміни показників від рівня болю [17, 18], її широко застосовують для різної ортопедичної патології, включно із хронічним суглобовим болем і ревізієм ендопротезування кульшового суглоба [19, 20].

Шкала Roles and Maudsly — лаконічний опитувальник, запропонований у 1972 році [11] для швидкої оцінки якості життя в пацієнтів після декомпресії променевого нерва на рівні передпліччя. Однак його застосовують і при іншій ортопедичній патології. Має 4 рівні (1 — відмінна якість життя, 4 — незадовільна якість життя), кожен з яких містить градації болю і функціональної активності. Повністю пацієнтоорієнтований, проте в літературі даних щодо цього надійності та валідності немає.

FFI (Foot Function Index) — система оцінки стану стопи у хворих на ревматоїдний артрит, запропонована у 1991 році E. Budiman-Мак та ін. [8], яку широко застосовують при іншій патології стопи. Питання згруповані в три модулі: больовий синдром, порушення функції, обмеження фізичної активності. Переваги: простота, швидкість заповнення, можливість дистанційного анкетування; відображає якість життя, пов'язану зі станом стопи; інтегральність. У 2006 році FFI був переглянутий через нарікання певної частини

дослідників і клініцистів, були додані субшкали психосоціальної активності та залежної від стопи якості життя [7]. Фінальна повна версія FFI-R (FFI-R L, long form) складається із 4 субшкал і 68 питань; існує також коротка версія (FFI-R S, short form), яка містить 34 питання. Існує і найкоротша, італійська версія FFI, що містить 17 питань. Усі існуючі версії мають добрі психометричні властивості. Переваги подібні до FFI. Конструктна валідність FFI становить 0,7; FFI-R — 0,64–0,7 [9].

Комбінацію оціночних шкал AOFAS, VAS, Roles and Maudsly, FFI (Italian version) для кількісного оцінювання функціональної спроможності в пацієнтів із плоскою стопою раніше не досліджували. Встановлена нами добра конструктна валідність означених шкал підтверджена високим ступенем кореляції між ними (0,5–0,75).

## Висновки

Результати проведеного регресійно-кореляційного аналізу показали придатність застосованих систем оцінки для функціонального оцінювання пацієнтів із ПС. Встановлена статистично значима залежність параметрів функції стопи та гомілковостопного суглоба від віку і значень вертикального таранно-метатарзального кута (AOFAS), від віку та ІМТ (FFI), від віку (Roles і Maudsley, VAS), що підтверджує доцільність застосування цих клінічних і скіалогічних показників у дослідженні. Встановлено високий ступінь кореляції між застосованими шкалами (0,5–0,75), що свідчить про їх добру конструктну валідність. Отже, обрані системи можуть бути застосовані для оцінки функціональної спроможності пацієнтів із ПС і є адекватним інструментом для проведення подібних досліджень.

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

## Список літератури

- Gagnier J.J. Patient reported outcomes in orthopaedics. *J. Orthop. Res.* 2017. 35(10). 2098-108. doi:10.1002/jor.23604.
- Hunt K.J., Lakey E. Patient-Reported Outcomes in foot and ankle surgery. *Orthop. Clin. North Am.* 2018. 49(2). 277-89. doi: 10.1016/j.ocl.2017.11.014.
- Kitaoka H. Clinical rating systems for the ankle — hind-foot, midfoot, hallux, and lesser toes. *Foot Ankle Int.* 1994. 15(7). 349-53. doi: 10.1177/107110079401500701.
- Hunt K.J., Hurwit D. Use of patient-reported outcome measures in foot and ankle research. *J. Bone Joint Surg. Am.* 2013. 95(16). e118(1-9). doi: 10.2106/JBJS.L.01476.
- Pinsker E., Daniels T.R. AOFAS position statement regarding the future of the AOFAS Clinical Rating Systems. *Foot Ankle Int.* 2011. 32(9). 841-2. doi: 10.3113/FAI.2011.0841.
- Kitaoka H.B., Meeker J.E., Phisitkul P., Adams S.B. Jr, Kaplan J.R., Wagner E. AOFAS position statement regarding Patient-Reported Outcome Measures. *Foot Ankle Int.* 2018. 39(12). 1389-93. doi: 10.1177/1071100718809066.

7. Лябах А.П., Турчин О.А., Пятковський В.М., Кучер І.В. Порівняльний аналіз систем оцінки функції стопи. Вісник ортопедії, травматології та протезування. 2021. 2. 4-9. DOI: 10.37647/0132-2486-2021-109-2-4-9.
8. Budiman-Mak E., Conrad K.J., Roach K.E. The Foot Function Index: a measure of foot pain and disability. *J. Clin. Epidemiol.* 1991. 44(6). 561-70. DOI: 10.1016/0895-4356(91)90220-4. doi: 10.1016/0895-4356(91)90220-4.
9. Budiman-Mak E., Conrad K.J., Mazza J., Stuck R.M. A review of the foot function index and the foot function index — revised. *J. Foot Ankle Res.* 2013. 6(1). 5. doi: 10.1186/1757-1146-6-5.
10. Venditto T., Tognolo L., Rizzo R.S., Iannucelli C., Di Sante L., Trevisan M. et al. 17-Italian Foot Function Index with numerical rating scale: development, reliability, and validity of a modified version of the original Foot Function Index. *Foot (Edinb).* 2015. 25(1). 12-8. doi: 10.1016/j.foot.2014.09.004.
11. Roles N.C., Maudsley R.H. Radial tunnel syndrome: resistant tennis elbow as a nerve entrapment. *J. Bone Joint Surg. Br.* 1972. 54(3). 499-508. PMID: 434092.
12. WHO. Global database on body mass index. <http://apps.who.int/bmi/index.jsp>.
13. Ceccarelli F., Calderazzi F., Pedrazzi G. Is there a relation between AOFAS ankle-hindfoot score and SF-36 in evaluation of Achilles ruptures treated by percutaneous technique? *J. Foot Ankle Surg.* 2014. 53(1). 16-21. doi: 10.1053/j.jfas.2013.09.005.
14. Malviya A., Makwana N., Laing P. Correlation of the AOFAS scores with a generic health QUALY score in foot and ankle surgery. *Foot Ankle Int.* 2007. 28(4). 494-8. doi: 10.3113/FAI.2007.0494.
15. Pena F., Agel J., Coetzee J.C. Comparison of the MFA to the AOFAS outcome tool in a population undergoing total ankle replacement. *Foot Ankle Int.* 2007. 28(7). 788-93. doi: 10.3113/FAI.2006.0788.
16. Guyton G.P. Theoretical limitations of the AOFAS scoring systems: an analysis using Monte Carlo modeling. *Foot Ankle Int.* 2001. 22(10). 779-87. doi: 10.1177/107110070102201003.
17. Lee J.S., Hobden E., Stiehl I.G., Wells G.A. Clinically important change in the visual analog scale after adequate pain control. *Acad. Emerg. Med.* 2003. 10(10). 1128-30. doi: 10.1111/j.1553-2712.2003.tb00586.x.
18. Kersten P., White P.J., Tennant A. Is the pain visual analogue scale linear and responsive to change? An exploration using Rasch analysis. *PLoS One.* 2014. 9(6). e99485. doi: 10.1371/journal.pone.0099485.
19. Ferreira-Valente M.A., Pais-Ribeiro J.L., Jensen M.P. Validity of four pain intensity rating scales. *Pain.* 2011. 152(10). 2399-404. doi: 10.1016/j.pain.2011.07.005.
20. Zampelis V., Ornstein E., Franzen H., Atroushi I. A simple visual analog scale for pain is as responsive as the WOMAC, the SF-36, and the EQ-5D in measuring outcomes of revision hip arthroplasty. *Acta Orthop.* 2014. 85(2). 128-32. doi: 10.3109/17453674.2014.887951.

Отримано/Received 02.08.2023

Рецензовано/Revised 12.08.2023

Прийнято до друку/Accepted 23.08.2023 ■

**Information about authors**

Andrii Liabakh, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Foot Pathology and Complex Prosthetics, State Institution "Institute of Traumatology and Orthopaedics of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: anliabakh@gmail.com; phone: +380(97)9010364; <https://orcid.org/0000-0001-5734-2392>

Olena Turchin, MD, PhD, Head of the Department of Foot Pathology and Complex Prosthetics, State Institution "Institute of Traumatology and Orthopaedics of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: olenaturch@gmail.com; phone: +380(44)4862689, +380(97)9010271; <https://orcid.org/0000-0002-8668-7063>

Volodymyr Piatkovskiy, PhD, Senior Research Fellow at the Department of Foot Pathology and Complex Prosthesis, State Institution "Institute of Traumatology and Orthopaedics of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: piatk1981@gmail.com; phone: +380(96)0061100; <https://orcid.org/0000-0001-5448-8759>

**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.

A.P. Liabakh, O.A. Turchin, V.M. Pyatkovskiy  
State Institution "Institute of Traumatology and Orthopaedics of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

### Effectiveness of using H. Kitaoka (AOFAS) scale, FFI (Italian version), Roles and Maudsley score, VAS in patients with flatfoot

**Abstract.** Assessment of the functional capacity of the foot requires adequate tools depending on a specific nosology. Objective: to investigate the possibility of using evaluation scale of H. Kitaoka (American Orthopaedic Foot and Ankle Society (AOFAS)), Foot Function Index (FFI) (Italian version), Roles and Maudsley score, visual analog scale (VAS) in patients with flatfoot. **Materials and methods.** Clinical and X-ray examinations of 63 patients (78 feet) who had flatfoot were performed. Their average age was  $42.5 \pm 2.0$  (9–72) years. X-ray and clinical indicators were used: horizontal and vertical talo-metatarsal angles (TMA), angle of valgus deviation of the calcaneus, body mass index. The assessment of the functional state of the foot was carried out according to the H. Kitaoka (AOFAS) scale, FFI (Italian version), Roles and Maudsley score, VAS. The strength of the relationship between indicators was studied using Pearson's pairwise correlations; a correlation regression

analysis was performed on models where the indicators of rating scales were the dependent variables. **Results.** There was an inverse correlation between the foot function score (AOFAS) and the age and TMA, a direct correlation between the FFI and the age and body mass index, a direct dependence of functional insufficiency (Roles and Maudsley score) and pain level (VAS) on age. A sufficient degree of correlation (0.5–0.75) was found between the applied scales. **Conclusions.** Sufficient criterial and construct validity of the AOFAS scale, FFI (Italian version), Roles and Maudsley score, VAS was found when used in patients with flatfoot. The use of selected scales is an adequate tool for assessing functional capacity in patients with flatfoot.

**Keywords:** flat foot; patient-reported outcome measures; American Orthopaedic Foot and Ankle Society scale; Foot Function Index (Italian version); Roles and Maudsley score; visual analog scale

Корж М.О., Хмизов С.О., Кацалап Є.С., Карпінський М.Ю., Яренько О.В.  
ДУ «Інститут патології хребта та суглобів імені професора М.І. Ситенка НАМН України», м. Харків, Україна

## Дослідження напружено-деформованого стану моделей різних варіантів остеосинтезу кісток гомілки з діафізарними переломами в середній третині у дітей з недосконалим остеогенезом та незавершеним ростом

### Частина 1. Стискання

**Резюме. Актуальність.** Недосконалий остеогенез супроводжується множинними переломами кісток скелета, розвитком прогресуючих деформацій довгих кісток кінцівок і, як наслідок, неможливістю стояння та ходьби. Найперспективнішим засобом стабілізації фрагментів кісток при цьому на сьогодні є інтрамедулярні фіксатори різних конструкцій. Встановлення внутрішніх фіксаторів без можливості їх подовження під час росту скелета призводить до збільшення частоти повторних хірургічних втручань, обумовлених необхідністю їхньої заміни. **Мета:** дослідити напружено-деформований стан моделей гомілки під впливом стискаючого навантаження в умовах перелому обох кісток у середній третині та їх остеосинтезу з використанням інтрамедулярних стрижнів різних конструкцій у дітей з недосконалим остеогенезом і незавершеним ростом. **Матеріали та методи.** Виконане математичне моделювання варіантів остеосинтезу кісток гомілки з переломом у середній третині у дітей з недосконалим остеогенезом у двох варіантах: 1 — стрижень без ротаційної стабільності; 2 — стрижень з ротаційною стабільністю конструкції. При проведенні досліджень вивчали напружено-деформований стан моделі під впливом вертикального стискаючого навантаження. **Результати.** При навантаженні на стиск використання стрижня з ротаційною стабільністю не веде до будь-яких значних змін напружено-деформованого стану моделі порівняно з остеосинтезом великогомілкової кістки ротаційно нестабільним стрижнем. Це можна пояснити тим, що до спротиву навантаженням, які діють вздовж поздовжньої осі стрижнів, обидва стрижні є нестабільними, тому всі навантаження несуть кісткові структури. Це є платою за можливість «зростання». Наявність ротаційної стабільності інтрамедулярного стрижня не справляє значного впливу на розподіл напружень у моделях при навантаженні на стиск. Але слід відмітити, що при використанні ротаційно стабільного стрижня напруження в дистальному фрагменті великогомілкової кістки трохи знижуються, і що особливо важливо, у зоні перелому. Таким чином, «ростучий» інтрамедулярний стрижень з блокованим ротаційним рухом створює більш сприятливі умови для зрощення переломів кісток гомілки в її середній третині, що має велике значення при лікуванні дітей з недосконалим остеогенезом. **Висновки.** Під впливом стискаючих навантажень наявність ротаційної стабільності інтрамедулярного стрижня не надає значних переваг з точки зору розподілу напружень у моделі гомілки з переломом кісток у середній третині. Проте за наявності рухомої опори на дистальному кінці великогомілкової кістки, навіть при вертикальному стискаючому навантаженні, між фрагментами кістки може виникати невеликий крутий момент, який повинен блокувати стрижень з блокованим ротаційним рухом. Це є причиною зниження величини напружень саме в дистальному фрагменті великогомілкової кістки.

**Ключові слова:** діти; гомілка; остеосинтез; «ростучий» інтрамедулярний стрижень; моделювання

## Вступ

Недосконалий остеогенез — генетична патологія, яка призводить до порушення формування колагенових волокон, процесів утворення кісткового матриксу та його мінералізації з формуванням кісткової тканини з низькими механічними властивостями [1, 2]. Недосконалий остеогенез є причиною множинних переломів кісток скелета, прогресуючих деформацій довгих кісток і, як наслідок, веде до порушення функції опори та ходьби. Найперспективнішим засобом стабілізації фрагментів кісток при цьому на сьогодні є інтрамедулярні фіксатори різних конструкцій [3] через надійне утримання фрагментів ушкодженої кістки в корегованому положенні до їхнього повного зрощення. Але встановлення інтрамедулярних фіксаторів без можливості їх подовження під час росту скелета призводить до необхідності повторних хірургічних втручань, пов'язаних з їхньою заміною. Тому розробка телескопічних інтрамедулярних фіксаторів для лікування пацієнтів із недосконалим остеогенезом та визначення їх механічних особливостей є актуальними.

**Мета:** дослідити напружено-деформований стан моделей гомілки під впливом стискаючого навантаження в умовах перелому обох кісток у середній третині та їх остеосинтезу з використанням інтрамедулярних стрижнів різних конструкцій у дітей з недосконалим остеогенезом і незавершеним ростом.

## Матеріали та методи

За основу була обрана базова модель дистального кінця нижньої кінцівки, розроблена в лабораторії біомеханіки ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І. Ситенка НАМН України» [4] (рис. 1).

Було виконане математичне моделювання варіантів остеосинтезу кісток гомілки з переломом у середній третині у дітей з недосконалим остеогенезом. Моделювали 2 варіанти остеосинтезу великогомілкової кістки: 1 — стрижень без ротаційної стабільності (типу Фасье-Дюваль); 2 — стрижень з ротаційною стабільністю конструкції ІПХС.

Остеосинтез малогомілкової кістки при всіх варіантах не моделювали. Прошарок між фрагментами малогомілкової кістки заповнювали матеріалом з властивостями міжуламкового регенерату. Модель з діафізарними переломами кісток гомілки в середній третині та інтрамедулярним остеосинтезом наведена на рис. 2.

Матеріал вважали однорідним та ізотропним. Як скінченний елемент був обраний 10-вузловий тетраедр з квадратичною апроксимацією. При обранні механічних властивостей біологічних тканин враховували той факт, що при недосконалому остеогенезі кісткова тканина має низьку механічну міцність, на що звертали увагу при вивченні літературних джерел [5–8]. Характеристики штучних матеріалів обирали за даними технічної літератури [9]. Механічні характеристики матеріалів, що використовували в розрахунках, наведені в табл. 1.

При проведенні досліджень вивчали напружено-деформований стан моделі під впливом вертикального стискаючого навантаження. Схеми навантаження моделей наведено на рис. 3.

Для порівняння різних варіантів остеосинтезу проводили реєстрацію величин напружень у моделях у певних контрольних точках. Схема розташування контрольних точок наведена на рис. 4.

Дослідження напружено-деформованого стану моделей виконували за допомогою методу кінцевих елементів. Як критерій оцінки напруженого стану моделей використовували напруження за Мізесом [10].

Моделювання виконували за допомогою системи автоматизованого проектування SolidWorks. Розрахунки напружено-деформованого стану моделей виконували за допомогою програмного комплексу CosmosM [11].

## Результати

Першим етапом вивчали напружено-деформований стан моделі гомілки без ушкоджень. Картину розподілу напружень у цій моделі під впливом вертикального осьового стискаючого навантаження можна спостерігати на рис. 5.

За відсутності ушкоджень кісток гомілки при осьовому стискаючому навантаженні найбільші напруження виникають у великогомілковій кістці й сягають значення 4,9 МПа на її дистальному кінці. Дещо нижчі напруження 3,4 МПа спостерігаються на її проксимальному кінці. У діафізарній частині величини напружень визначаються в межах від 1,6 до 2,0 МПа. Малоюмілкова кістка залишається практично не навантаженою, про що свідчить низький рівень напружень у ній — 0,1 МПа.

На рис. 6 наведена картина напружено-деформованого стану моделі з остеосинтезом великогомілкової кістки інтрамедулярним стрижнем без ротаційної стабільності.

**Таблиця 1. Механічні характеристики матеріалів, що використовували при моделюванні**

Матеріал	Модуль Юнга (E), МПа	Коефіцієнт Пуассона, $\nu$
Кортикальна кістка	12 240	0,30
Губчаста кістка	330	0,30
Хрящова тканина	5,58	0,45
Міжуламковий регенерат	1,00	0,45
Легована сталь	210 000	0,30

При використанні для остеосинтезу великогомілкової кістки ротатійно нестабільного стрижня спостерігається зниження величини напружень в її метафізарних зонах до 1,0 МПа на проксимальному кінці. Напруження у дистальному метафізі зберігаються на рівні 1,7 МПа порівняно з неушкодженою кісткою. Підвищення рівня напружень спостерігається в діяфізі великогомілкової кістки вище від зони перелому — до 5,5 МПа та безпосередньо вздовж лінії перелому — до

2,4 МПа у верхньому фрагменті та до 3,4 МПа в нижньому. Найвищий рівень напружень спостерігається в зоні перелому малогомілкової кістки, де він становить 7,8 МПа.

На рис. 7 наведено картину напружено-деформованого стану моделі гомілки з переломами обох кісток у середній третині під впливом стискаючого навантаження при використанні для остеосинтезу стрижня з ротатійною стабільністю.



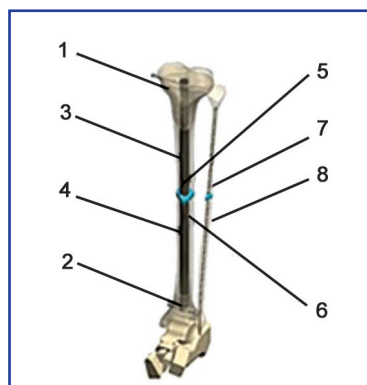
**Рисунок 1.** Базова модель гомілки без ушкоджень кісток



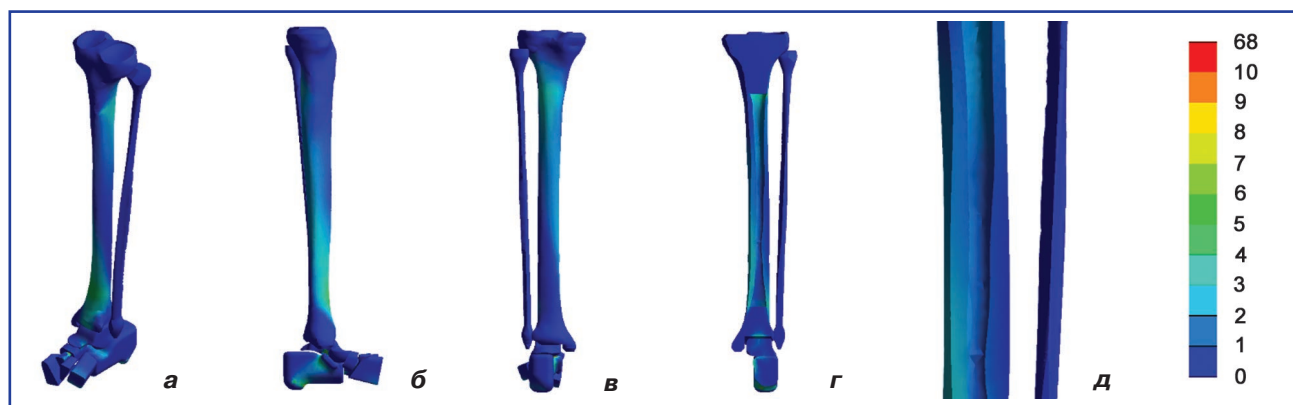
**Рисунок 2.** Модель гомілки з переломом обох кісток у середній третині та інтрамедулярним остеосинтезом



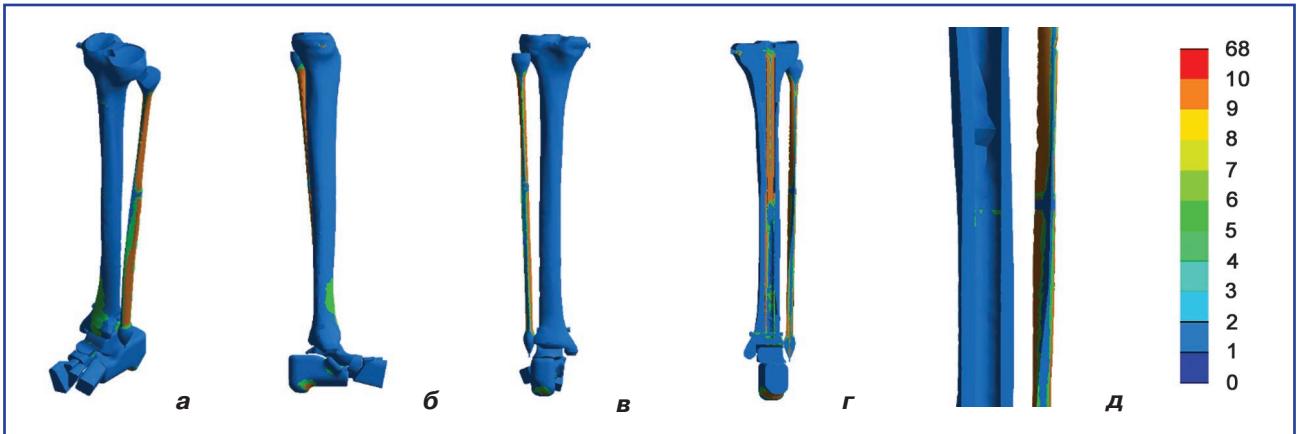
**Рисунок 3.** Схеми навантаження моделей на стиск



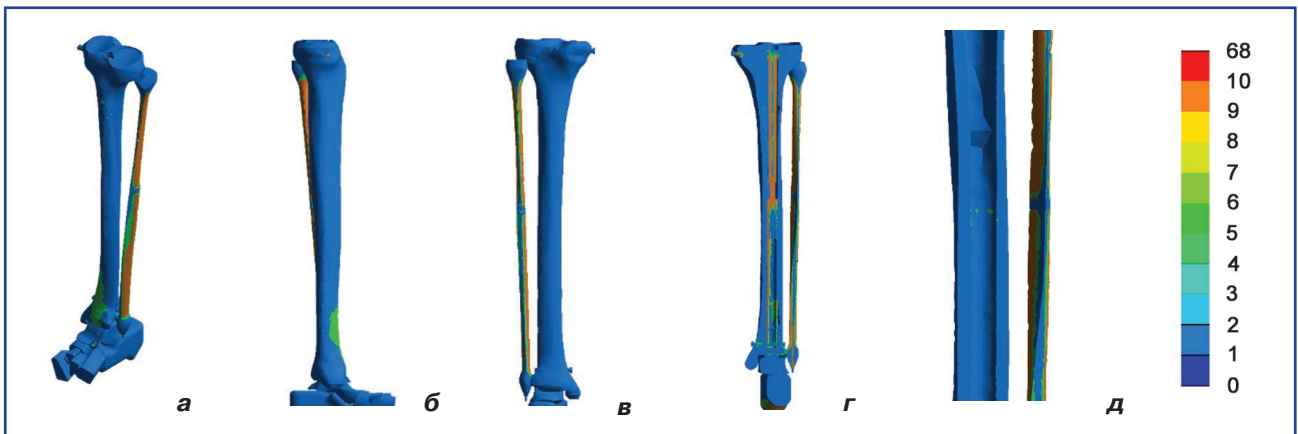
**Рисунок 4.** Схема розташування контрольних точок: 1 — проксимальний метафіз великогомілкової кістки; 2 — дистальний метафіз великогомілкової кістки; 3 — дистальний кінець проксимального фрагмента великогомілкової кістки; 4 — проксимальний кінець дистального фрагмента великогомілкової кістки; 5 — проксимальний фрагмент великогомілкової кістки в зоні перелому; 6 — дистальний фрагмент великогомілкової кістки в зоні перелому; 7 — дистальний кінець проксимального фрагмента малогомілкової кістки; 8 — проксимальний кінець дистального фрагмента малогомілкової кістки



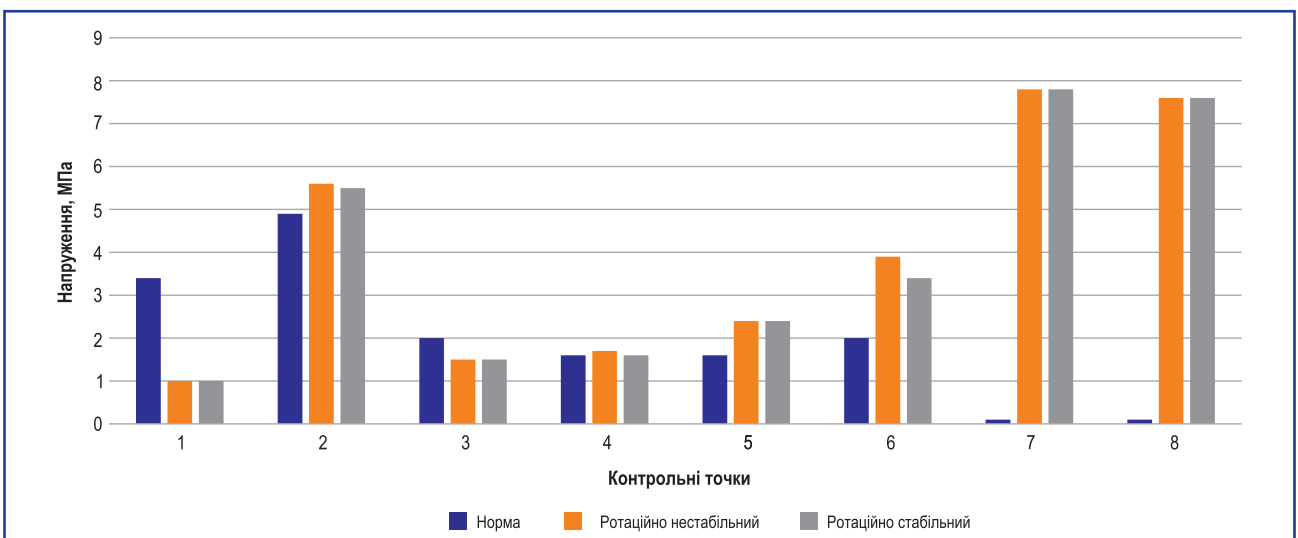
**Рисунок 5.** Картина розподілу напружень у моделі гомілки в нормі під впливом навантаження на стиск: а — загальний вигляд; б — вигляд з медіального боку; в — вигляд ззаду; г — розтин великогомілкової кістки; д — зона перелому



**Рисунок 6.** Картина розподілу напружень у моделі гомілки з переломами обох кісток у середній третині під впливом навантаження на стиск. Остеосинтез стрижнем без ротаційної стабільності: а – загальний вигляд; б – вигляд з медіального боку; в – вигляд ззаду; г – розтин великогомілкової кістки; д – зона перелому



**Рисунок 7.** Картина розподілу напружень у моделі. Остеосинтез стрижнем із ротаційною стабільністю: а – загальний вигляд; б – вигляд з медіального боку; в – вигляд ззаду; г – розтин великогомілкової кістки; д – зона перелому



**Рисунок 8.** Діаграма напружень у моделі гомілки з переломами обох кісток у середній третині під впливом навантаження на стиск

**Таблиця 2. Величини напружень у моделі гомілки з переломами обох кісток у середній третині під впливом навантаження на стиск**

Контрольні точки	Напруження, МПа		
	Норма	Стрижень	
		Ротаційно нестабільний	Ротаційно стабільний
1	3,4	1,0	1,0
2	4,9	5,6	5,5
3	2,0	1,5	1,5
4	1,6	1,7	1,6
5	1,6	2,4	2,4
6	2,0	3,9	3,4
7	0,1	7,8	7,8
8	0,1	7,6	7,6

Як показали результати моделювання, при навантаженні на стиск використання ротаційно стабільного інтрамедулярного стрижня не веде до значних змін напружено-деформованого стану моделі порівняно з остеосинтезом великогомілкової кістки стрижнем з ротаційною нестабільністю. Це, можливо, пов'язано з тим, що до спротиву навантаженням на стиск, які діють уздовж осі стрижнів, обидва стрижні є нестабільними, тому всі навантаження припадають на кісткові структури. Це є платою за можливість збільшення довжини стрижня з ростом пацієнта.

Значення величини напружень у контрольних точках моделей гомілки з переломами її кісток у середній третині при навантаженні на стиск в умовах остеосинтезу стрижнями наведені в табл. 2.

Більш наочно порівняти величини напружень у контрольних точках моделей гомілки з переломами двох кісток у середній третині під впливом стискаючого навантаження дозволяє діаграма, яка наведена на рис. 8.

Як бачимо, наявність ротаційної стабільності інтрамедулярного стрижня не справляє значного впливу на розподіл напружень у моделях при стискаючому навантаженні. Але слід відмітити, що при використанні ротаційно стабільного стрижня напруження в дистальному фрагменті великогомілкової кістки трохи знижуються, і що особливо важливо, у зоні перелому. Можливо, це є наслідком того, що великогомілкова кістка в гомілковостопному суглобі має рухому опору, завдяки чому між її фрагментами може виникати невеличкий ротаційний момент, навіть під впливом вертикального стискаючого навантаження. Таким чином, «ростучий» інтрамедулярний стрижень з блокованим ротаційним рухом створює більш сприятливі умови для зрощення переломів кісток гомілки в її середній третині, що має велике значення при лікуванні дітей з недосконалим остеогенезом.

## Висновки

Під впливом стискаючих навантажень наявність ротаційної стабільності інтрамедулярного стрижня не надає значних переваг з точки зору

розподілу напружень у моделі гомілки з переломом кісток у середній третині. Проте за наявності рухомої опори на дистальному кінці великогомілкової кістки, навіть при вертикальному стискаючому навантаженні, між фрагментами кістки може виникати невеликий крутий момент, який повинен блокувати стрижень з блокованим ротаційним рухом. Це є причиною зниження величини напружень саме в дистальному фрагменті великогомілкової кістки.

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

## Список літератури

1. Lehmann H.W., Herbold M., Von Bodman J., Karbowski A., Stücker R. Osteogenesis imperfecta Aktuelles Therapiekonzept. *Monatsschrift Kinderheilkunde*. 2000. 148(11). 1024-1029. doi: 10.1007/s001120050687.
2. Pashenko A. Результати застосування інтрамедулярних телескопічних фіксаторів у лікуванні деформацій довгих кісток кінцівок у дітей з недосконалим остеогенезом. *ОТР [інтернет]*. 27, вересень 2016 [цит. за 16, листопад 2023]. (3). 66-72. доступно: <http://otr-journal.com.ua/article/view/78269>.
3. El-Adl G., Khalil M.A., Enan A., Mostafa M.F., El-Lakkany M.R. Telescoping versus non-telescoping rods in the treatment of osteogenesis imperfecta. *Acta Orthopaedica Belgica*. 2009. 75(2). 200.
4. Хмизов С.О., Кацалап Є.С., Карпінський М.Ю., Яреско О.В. Математичне моделювання варіантів остеосинтезу кісток гомілки при їх уродженому псевдоартрозі в середній третині. *Вісник проблем біології і медицини*. 2020. 4 (158). 239-246. DOI: 10.29254/2077-4214-2020-4-158-239-246.
5. Cowin C. *Bone mechanics handbook*. Edited by Stephen C.R.C. Press Reference, 2001.
6. Vidal-Lesso A., Ledesma-Orozco E., Daza-Benitez L., Lesso-Arroyo R. *Mechanical Characterization of Femoral*

*Cartilage Under Unicompartimental Osteoarthritis. Ingeniería Mecánica Tecnología Y Desarrollo. 2014. 4 (6). 239-246.*

7. Boccaccio A., Pappalettere C. *Mechanobiology of Fracture Healing: Basic Principles and Applications in Orthodontics and Orthopaedics. Theoretical Biomechanics. Dr Vaclav Klika (Ed.). 2011.*

8. Khmyzov S.O., Katsalap Ye.S., Karpinsky M.Ju., Karpinska O. *Experimental study of bone density in patients with congenital pseudoarthrosis of the tibia before and after surgery. Wiadomości Lekarskie. 2022. LXXV (9). Part 1. 2112-2120. DOI: 10.36740/WLek202209112.*

9. Niinomi M. *Mechanical biocompatibilities of titanium alloys for biomedical applications. J. Mech. Behav. Biomed.*

*Mater. 2008. 1(1). 30-42. doi: 10.1016/j.jmbbm.2007.07.001. PMID: 19627769.*

10. Kumar K., Zindani D., Davim J.P. *Mastering Solid-Works. Practical Examples. Springer Cham, 2020. 316. doi: 10.1007/978-3-030-38901-7.*

11. Rao S.S. *The Finite Element Method in Engineering: Fifth Edition. Editeur: Elsevier Science. Année de Publication, 2010. 726.*

Отримано/Received 04.08.2023

Рецензовано/Revised 14.08.2023

Прийнято до друку/Accepted 25.08.2023 ■

#### Information about authors

Mykola Korzh, MD, PhD, Professor, Honored Worker of Science and Technology of Ukraine, Laureate of the State Prize of Ukraine, Director of the State Institution "Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: mykkorzh@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0489-3104>

Sergiy Khmyzov, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatric Spine and Joint Pathology, State Institution "Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: s.khmyzov@gmail.com; phone: +380 (50) 183-14-03; <https://orcid.org/0000-0002-6725-0915>

Yelizaveta Katsalap, Junior Research Fellow at the Department of Pediatric Spine and Joint Pathology, State Institution "Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: lizaveta27@ukr.net; phone: +380 (98) 406-22-21; Assistant at the Department of Sports, Physical and Rehabilitation Medicine, Physical Therapy, Occupational Therapy, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-8193-4360>

Mykhailo Karpinsky, Senior Research Fellow of biomechanics laboratory, State Institution "Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: korab.karpinsky9@gmail.com; phone: +380 (67) 571-48-63; <https://orcid.org/0000-0002-3004-2610>

Olexander Yaresko, Junior Research Fellow of Biomechanics Laboratory, State Institution "Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: avyresko@gmail.com; phone: +380 (57) 725-14-74; <https://orcid.org/0000-0002-2037-5964>

**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.

M.O. Korzh, S.O. Khmyzov, E.S. Katsalap, M.Yu. Karpinsky, O.V. Yaresko  
State Institution "Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

## Study of the stress-strain state in models of various options for osteosynthesis of tibial bones with diaphyseal fractures in the middle third in children with osteogenesis imperfecta and incomplete growth Part 1. Compression

**Abstract. Background.** Osteogenesis imperfecta is accompanied by multiple fractures of skeletal bones, the development of progressive deformations of the long bones of the limbs and, as a result, the inability to stand and walk. At present, the most promising means for stabilizing bone fragments are intramedullary fixators of various designs. Installation of internal fixators without the possibility of their lengthening during the skeletal growth leads to an increase in the frequency of repeated surgical interventions due to the need for their replacement. The purpose was to investigate the stress-strain state of the lower leg models under the influence of compressive load in conditions of fracture of both bones in the middle third and their osteosynthesis using intramedullary rods of various designs in children with osteogenesis imperfecta and incomplete growth. **Materials and methods.** A mathematical modeling of osteosynthesis of tibial bones with a fracture in the middle third in children with osteogenesis imperfecta was performed in two options: 1 — using a rod without rotational stability; 2 — a rod with rotational stability of the structure. During the research, the stress-strain state of the model was studied under the influence of vertical compressive load. **Results.** Under compressive loads, the use of a rod with rotational stability does not lead to any significant changes in the stress-strain state of the model compared to tibial osteosynthesis with a rotation-

ally unstable rod. This can be explained by the fact that before resisting the loads acting along the longitudinal axis of the rods, both rods are unstable, so all loads are carried by the bone structures. This is a "fee" for the opportunity to "grow". The presence of rotational stability of an intramedullary rod does not have a significant effect on the stress distribution in the models under compressive loading. But it should be noted that when using a rotationally stable rod, the stresses in the distal tibia are slightly reduced, and what is especially important, in the fracture zone too. Thus, a growing rod with a locked rotational movement creates more favorable conditions for the fusion of tibial fractures in the middle third, which is of great importance in the treatment of children with osteogenesis imperfecta. **Conclusions.** Under the influence of compressive loads, the presence of rotational stability of an intramedullary rod does not provide significant advantages from the point of view of stress distribution in the model of a tibial fracture in the middle third. However, due to the presence of a movable support at the distal end of the tibia, even with a vertical compressive load, a small torque can occur between the bone fragments, which should block the rod with a locked rotational movement. This is the cause for a decrease in the stress in the distal fragment of the tibia.

**Keywords:** children; tibia; osteosynthesis; growing rod; modeling



Нехлопочин О.С., Вербов В.В., Чешук Є.В., Вороді М.В., Іванович І.М.  
ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України», м. Київ, Україна

## Значення заднього лігаментозного комплексу при травматичному ушкодженні ділянки груднопоперекового переходу Частина 2. Методи діагностики

**Резюме.** Задній лігаментозний комплекс (ЗЛК) хребетно-рухового сегмента складається з надостьової, міжостьової та жовтої зв'язок і капсули фасеткових суглобів. Стан цієї функціональної комбінації зв'язкових структур вважають критичним предиктором стабільності травматично пошкодженого хребта. Незважаючи на очевидне практичне значення, поняття ЗЛК протягом тривалого часу використовували лише при теоретичній оцінці моделей стабільності хребта. Аналіз літератури демонструє відсутність консенсусу щодо діагностичних критеріїв ушкодження ЗЛК і їхнього клінічного значення. Результати деяких досліджень є суперечливими. В огляді зроблено спробу впорядкувати відомості щодо методів діагностики стану різних елементів ЗЛК при травматичному ушкодженні ділянки груднопоперекового переходу. Нині не існує загальноприйнятого комплексу критеріїв, які допомагають верифікувати пошкодження ЗЛК. Велика кількість ознак мають певне діагностичне значення. Ці ознаки залежно від способу візуалізації поділяють на прямі й непрямі. Прямі ознаки ґрунтуються безпосередньо на аналізі зображення, що характеризує певну анатомічну структуру. Непрямі ознаки дають змогу оцінити стан ЗЛК з урахуванням стану й розташування суміжних, переважно кісткових, структур. В огляді розглянуто діагностичні можливості методів візуалізації (спондилографії, спіральної комп'ютерної і магнітно-резонансної томографії, а також ультразвукової діагностики), визначено їхні основні переваги й недоліки. Установлено, що ширші можливості магнітно-резонансної томографії щодо візуалізації м'якотканинних структур не сприяють принциповому поліпшенню якості діагностики. Метод спіральної комп'ютерної томографії залишається провідним як для оцінки кістково-травматичних змін, так і для визначення непрямих ознак ушкодження ЗЛК. Розробка і клінічна верифікація спірально-комп'ютерно-томографічних характеристик стану зв'язкового апарату є актуальним завданням у комплексі заходів з поліпшення якості надання допомоги постраждалим із травмами ділянки груднопоперекового переходу.

**Ключові слова:** задній лігаментозний комплекс; груднопоперековий перехід; спондилографія; спіральна комп'ютерна томографія; магнітно-резонансна томографія; ультразвукова діагностика

### Вступ

Задній лігаментозний комплекс (ЗЛК) хребетно-рухового сегмента складається з надостьової (*supraspinous ligament (SSL)*), міжостьової (*interspinous ligament (ISL)*) і жовтої (*ligamentum flavum (LF)*) зв'язок і капсули фасеткових суглобів (*joint capsule (JC)*) [1]. Стан цієї функціональної комбінації зв'язкових структур вважають критичним предиктором стабільності травматично

пошкодженого хребта [2, 3]. Незважаючи на очевидне практичне значення, поняття ЗЛК протягом тривалого часу використовували лише при теоретичній оцінці моделей стабільності хребта [4–6]. Упровадження в клінічну практику магнітно-резонансної томографії (МРТ) значною мірою розширило можливості візуалізації та об'єктивізації характеру пошкоджень різних анатомічних структур хребта, зокрема його зв'язкового

апарату [7]. Практично всі класифікації травматичних ушкоджень хребта, як і керівництва, що регламентують тактику терапії, посилаються на цілісність ЗЛК [8–10]. Аналіз літератури демонструє відсутність консенсусу щодо діагностичних критеріїв ушкодження ЗЛК та їх клінічного значення. Результати деяких досліджень є суперечливими. У першій частині огляду детально розглянуто морфологічні характеристики компонентів ЗЛК і їхні біомеханічні особливості з погляду клінічного значення визначення стабільності. У другій частині зроблено спробу впорядкувати дуже суперечливі відомості щодо методів діагностики стану різних елементів ЗЛК при травматичному пошкодженні ділянки грудно-поперекового переходу (ГПП).

Нині не існує загальноприйнятого комплексу критеріїв, які допомагають верифікувати пошкодження ЗЛК [11]. Аналіз літератури дав змогу виявити низку ознак, які мають певне діагностичне значення. Ці ознаки залежно від способу візуалізації поділяють на прямі й непрямі. Прямі ознаки ґрунтуються безпосередньо на аналізі зображення, що характеризує певну анатомічну структуру (МРТ, ультразвукове дослідження (УЗД)). Непрямі ознаки дають змогу оцінити стан ЗЛК з урахуванням стану і розташування суміжних, переважно кісткових, структур. При цьому безпосередньо зв'язковий апарат залишається поза можливостями візуалізації. До таких методів належать рентгенографія та комп'ютерна томографія. Частково про стан ЗЛК у низці випадків можна судити на підставі даних фізикального обстеження (огляд і пальпація зони ушкодження).

## Спондилографія

Рентгенографія, незважаючи на відносно низьку інформативність порівняно з досконалішими методами діагностики, досі залишається найпоширенішим інструментом скринінгового пошуку і первинного аналізу травматичних ушкоджень хребта, особливо в гострий період. Безумовними перевагами методу є доступність, значна поширеність і відносна дешевизна. Сучасні цифрові рентген-апарати при мінімальній дозі променевого навантаження дають змогу отримувати високоякісні зображення не лише кісткових структур, але і м'якотканинних утворень. Фактично саме результати рентгенографії, що дали змогу виявити чи запідозрити наявність кістково-травматичних змін, є підставою для застосування більш інформативних і дорогих методів діагностики.

Стосовно ЗЛК ділянки ГПП одним з найвідоміших досліджень, спрямованих на оцінку та систематизацію рентгенологічних ознак пошкодження зв'язкового апарату, є публікація J.A. Gehweiler Jr і співавт. [12]. Дослідники поділяють аналізовані ознаки на кілька категорій:

— аномалії розташування хребців чи їхніх елементів є найочевиднішими ознаками кістково-травматичних змін. Будь-яке **зміщення хребця чи його частини** щодо розташованого нижче в будь-якій з аналізованих площин, на думку дослідників, є безумовною ознакою

значного ушкодження ЗЛК. Крім того, у низці випадків візуалізується **деформація міжхребцевих отворів**, що свідчить про можливе пошкодження JC і/або LF або **розширення міжкостистого проміжку**, що значно краще візуалізується в поперековій частині ГПП, ніж у грудній, через нормальне накладання остистих відростків. Закономірно, що ця ознака є непрямим свідченням пошкодження SSL, ISL і частково LF;

— аномалії фасеткових суглобів переважно візуалізуються у вигляді їх травматичних пошкоджень або **розширення суглобової щілини**, що свідчить про пошкодження JC. Незважаючи на те, що фасеткові суглоби грудного відділу хребта орієнтовані у фронтальній площині, на бічних спондилограмах їхня оцінка значно утруднена через перекриття тінями ребер. У верхньопоперековому відділі проекція суглобової щілини змінюється на сагітальну, що також не сприяє поліпшенню огляду [13];

— **розширення хребтового каналу** на звичайних рентгенограмах легко визначити у фронтальних проекціях, вимірявши міжпедиккулярну відстань. На бічних проекціях груднопоперекового відділу спіноламінарна лінія (або задня частина хребтового каналу) часто затемнена ребрами, що її перекривають, і поперечними відростками. Ознака характерна для перелому нижки дуги зі зміщенням назовні та свідчить про пошкодження JC і/або LF;

— найменш інформативні та нині практично не використовувані в клінічній практиці ознаки, що характеризують м'які тканини. У фронтальній проекції за певної жорсткості рентгенівського знімка визначається параспінальна лінія, що є межею між медіастинальною плеврою і грудним відділом хребта. Відповідно виділяють праву параспінальну лінію, що спускається від верхівки грудної клітки каудально до заднього реберно-діафрагмального заглиблення, і ліву, що проходить від рівня дуги аорти каудально. Зазвичай відстань між параспінальними лініями і грудним відділом хребта залежить від м'яких тканин, що підлягають. **Розширення параспінальної лінії** (widened paraspinal line) свідчить про наявність паравертебрального крововиливу чи набряку м'яких тканин на рівні травми. Для поперекового відділу хребта аналогічною ознакою є **втрата жирової смужки вздовж великого м'яза попереку** (loss of psoas major muscle stripe). Очевидно, що зазначені ознаки не характеризують стан зв'язкового апарату, а є критерієм наявності ушкодження як такого у випадку візуально інтактних кісткових структур. Крім того, деякі автори зазначають, що ймовірність появи зазначених ознак тим більше, чим нестабільніше ушкодження, що опосередковано дає змогу запідозрити травму ЗЛК [3, 14].

Дослідження стабільності вибухових переломів, проведене R.H. Daffner і співавт., показало, що **пошкодження задньої стінки тіла хребця** є ознакою руйнування ЗЛК. Розглядаючи послідовність подій, що призводять до остеодеструктивних наслідків, автори встановили, що при згинальній травмі з осьовим навантаженням спочатку відбувається пошкодження передньоверхньої частини тіла хребця. Вплив, що триває,

призводить до руйнування ЗЛК, і лише після цього подальше застосування сили спричиняє повне пошкодження тіла зі зміщенням уламків назад [15]. Отже, встановлено, що обов'язковою умовою виникнення вибухових переломів є пошкодження ЗЛК. Проте надалі це твердження неодноразово заперечувалося [6].

Подальше накопичення клінічного матеріалу і потреба практичного застосування описаних ознак зумовили впровадження кількісних характеристик зазначених якісних виявів травмуючого впливу. Так, R.H. Daffner і співавт. виділяють 5 основних ознак ушкодження ЗЛК:

— **зміщення**. Передній, задній або латеральний виход або зміщення на  $\geq 2$  мм хребця або більшої його частини;

— **розширення міжламінарного (міжкостистого) проміжку**. Збільшення відстані між пластинами дуг (або остистими відростками) на  $\geq 2$  мм порівняно із суміжними рівнями;

— **розширення хребтового каналу**. Збільшення відстані між ніжками на  $\geq 2$  мм порівняно із суміжними рівнями;

— **розширення суглобової щілини**. Збільшення ширини фасеткових суглобів, зміщення цих суглобів або втрата контакту між суміжними фасетками;

— **порушення задньої лінії тіла хребця**. Будь-який перелом, ротація, зміщення, ангуляція або відсутність заднього краю тіла хребця.

Крім того, дані кадаверного дослідження, проведеного D.A. Nagel і співавт., переконливо продемонстрували, що кіфотична деформація, яка визначається на спондилограмах, **на  $\geq 20^\circ$**  або латеральна ангуляція **на  $\geq 10^\circ$**  за відсутності рентгенологічних ознак пошкодження тіла хребця вказують на те, що весь ЗЛК і принаймні частина фіброзного кільця зруйновані [16]. Надалі ця ознака була дещо модифікована. Так, керівництво, розроблене Spine Section of German Society for Orthopaedics and Trauma, рекомендує виконання моносегментарної стабілізації при компресійних ушкодженнях тіла хребця у разі виявлення збільшення кіфотичної ангуляції сегмента **на  $\geq 15^\circ$**  порівняно з фізіологічною нормою або сколіозної деформації  $\geq 10^\circ$  [17]. Автори розглядають зазначену ознаку як предиктор високої імовірності нестабільності, зумовленої ушкодженням ЗЛК. Наведена рекомендація стосується ушкоджень типу А, які не передбачають будь-якого пошкодження ЗЛК, що вносить певний дисонанс у трактування класифікації AOSpine Thoracolumbar Spine Injury Classification System [18, 19].

Аналіз даних літератури виявив низку менш відомих ознак. Наприклад, P.C. McAfee і співавт., які вивчали вибухові переломи ділянки ГПП, переконливо продемонстрували, що зниження висоти тіла хребця (loss of vertebral body height) на  $\geq 50\%$  свідчить про наявність нестабільності, спричиненої пошкодженням не лише передньої (тіло хребця), але і задньої колони (ЗЛК) [20]. Крім того, про пошкодження ЗЛК свідчать переломи остистих відростків або відривні переломи, характерніші для шийного і верхньогрудного відділів

[5, 21]. У низці випадків за відсутності неврологічної симптоматики і виражених кістково-травматичних ушкоджень про наявність пошкодження ЗЛК свідчить значне посилення кіфотичної ангуляції пошкодженого сегмента, візуалізоване на спондилограмах, виконаних у бічній проекції у вертикальному положенні та/або із застосуванням функціональних навантажувальних проб [22, 23].

Крім оцінки кута деформації тіла пошкодженого хребця, деякі автори як критерій пропонують використовувати кут Кобба (Cobb angle (CA)), який вимірюють між верхньою замикальною пластинкою хребця, краніально суміжного з пошкодженням, і нижньою замикальною пластинкою каудально суміжного хребця. Згідно з даними F. Hartmann і співавт., які проаналізували результати обстеження 317 пацієнтів, для пошкоджень типу А цей показник становив  $10,38^\circ$ , для пошкоджень типу В2 —  $16,85^\circ$  [24]. У цьому дослідженні оцінювали сагітальний індекс пошкодженого тіла хребця як відношення висоти переднього контуру тіла хребця до висоти заднього контуру. Для пошкоджень типу В2 і А зазначений параметр становив 0,63 і 0,73 відповідно.

Одне з актуальних досліджень, присвячених аналізу спондилограм у стандартних проекціях, провели Jiao-Xiang Chen і співавт. (2016) [25]. Проаналізовано результати обстеження 105 пацієнтів із травматичними ушкодженнями ділянки ГПП. Критерієм наявності ушкодження ЗЛК були результати МРТ, виконаної впродовж перших 72 год після травми. Розглянуто низку спондилометричних показників:

— кут між переднім краєм тіла пошкодженого хребця і його нижньою замикальною пластинкою (anterior edge-inferior endplate angle (AEIEA));

— зміщення переднього краю тіла пошкодженого хребця (anterior edge displacement) — відстань, виміряна між ділянкою, що найбільш виступає вперед або пролабує назад, контуру передньої стінки тіла пошкодженого хребця до лінії, що з'єднує передньоверхній кут тіла хребця, каудально суміжного з пошкодженням, із передньонижнім кутом тіла хребця, краніально суміжного з пошкодженням;

— кут Кобба;

— регіональний кут (region angle (RA)) — кут між нижньою замикальною пластинкою верхнього хребця, суміжного з пошкодженням, і верхньою замикальною пластинкою нижнього хребця, суміжного з пошкодженням;

— сегментарний кіфоз — кут між нижньою замикальною пластинкою пошкодженого хребця і нижньою замикальною пластинкою краніально суміжного з ним хребця;

— сагітальний індекс (sagittal index (SI)) — показник сегментарного кіфозу на рівні пошкодженого сегмента з поправкою на вихідний сагітальний контур на цьому рівні (базову лінію), згідно з методикою, запропонованою J.P. Farcy і співавт. [26];

— локальний кіфоз (local kyphosis) — кут між верхньою і нижньою замикальними пластинками травмованого хребця;

— передній/задній коефіцієнт тіла хребця (A/P ratio) — відношення висоти переднього контуру тіла пошкодженого хребця до висоти заднього контуру;

— коефіцієнт втрати висоти передньої частини тіла пошкодженого хребця (AVH ratio) — відношення висоти тіла в передньому відділі до середньої висоти передніх відділів тіл вище і нижче розташованих хребців;

— вільнолежачий кістковий уламок, розташований спереду від пошкодженого тіла.

Отримані авторами результати свідчать, що ознаками пошкодження ЗЛК є: АЕІЕА < 70°, локальний кіфоз > 24°, зміщення переднього краю тіла пошкодженого хребця на  $\geq 9,89$  мм, а також наявність вільнолежачого кісткового уламка. Інші критерії значно менш інформативні.

## Спіральна комп'ютерна томографія

Упровадження в клінічну практику методу спіральної комп'ютерної томографії (СКТ) дало змогу деталізувати характер кістково-травматичних змін. Однак щодо пошкоджень ЗЛК не виявлено якихось принципово нових діагностичних критеріїв порівняно зі спондилографією. Метод СКТ фактично є діагностичним стандартом для пацієнтів, які зазнали впливу будь-якого травмуючого чинника. Порівняно з інформативнішою щодо стану м'яких тканин МРТ СКТ має низку переваг як медичного, так і економічного характеру: значно менша тривалість дослідження, сумісність з будь-якими апаратами штучної вентиляції легень, більше поширення, менша вартість обстеження, відсутність протипоказань щодо наявності медичних імплантатів і сторонніх предметів тощо [27, 28]. AOSpine Trauma Knowledge Forum було розроблено AOSpine Thoracolumbar Spine Injury Classification System, що ґрунтується переважно на результатах СКТ. Було заявлено, що в більшості випадків результатів зазначеного радіологічного методу достатньо для однозначного визначення тактики терапії постраждалих із травмами груднопоперекового відділу хребта [9]. Однак досі не запропонований чіткий алгоритм визначення наявності пошкоджень ЗЛК із застосуванням СКТ [29].

Аналіз даних літератури демонструє, що в більшості досліджень, присвячених пошуку оптимальних і найінформативніших СКТ-критеріїв ушкодження ЗЛК, використовують ті самі параметри, що й при оцінці спондилограм. Наприклад, А. Ніуама та співавт. при аналізі 40 випадків травматичного пошкодження ділянки ГПП оцінювали інформативність таких критеріїв, як нормалізована втрата висоти тіла хребця, абсолютні показники висоти переднього і заднього відділів тіла пошкодженого хребця, локальний кіфоз, кут Кобба, міжламінарний і міжостистий проміжок [30]. Установлено, що лише локальний кіфоз > 20° є статистично значущим показником. Для контролю коректності оцінки використано результати МРТ.

Дещо інші результати отримано в дослідженні, проведеному А.С. Барселос і співавт. [31]. Дослідники оцінили результати СКТ 43 постраждалих. Як критерії використано: діастаз фасеткових суглобів (ДФС), роз-

ширений міжостистий проміжок, горизонтальне зміщення, ротацію або сагітальний зсув. Установлено, що для пошкоджень типу В найінформативнішими були такі критерії, як збільшення міжостистого проміжку (81,0 %) і ДФС (66,7 % на сагітальних і 50,0 % на аксіальних зображеннях), тоді як для пошкоджень типу С — ДФС (87,1 % на аксіальних і 82,67 % на сагітальних зображеннях) і сагітальне зміщення (80,3 %). Для диференціації типів А і В найінформативнішим є показник міжостистого проміжку. У дослідженні не наведено кількісних критеріїв трактування аналізованих показників, що зумовлює суб'єктивність оцінки.

S. Rajasekaran і співавт. проаналізували результати 148 пацієнтів і встановили, що для оцінювання ушкодження ЗЛК ділянки ГПП найбільш значущим є збільшення міжостистого проміжку і кута Кобба, тоді як висота пошкодженого тіла, локальний кіфоз і відстань між ніжками неінформативні [32].

Понад 20 спондилометричних параметрів досліджено щодо інформативності L. Jiang і співавт. Проведено аналіз 88 клінічних випадків. Установлено, що для пошкодження тіла хребця типу А1 і А2 про травму ЗЛК свідчать  $RA > 16^\circ$  і  $SI > 20^\circ$ . Для пошкоджень типу А3 і А4, крім зазначених критеріїв, діагностичне значення мають індекс Гарднера (нормалізований по базовій лінії моносегментарний кут) > 24°, локальний кіфоз > 26° і коефіцієнт збільшення міжостистого проміжку > 56 % [29].

B. Ganjeifar і співавт. продемонстрували, що найінформативнішими СКТ-критеріями є ДФС, збільшення міжостистого проміжку і відривний перелом остистого відростка [33]. Крім того, зазначено, що СКТ має такі самі, що і МРТ, діагностичні можливості для виявлення пошкодження ЗЛК.

З огляду на суперечливі результати й широкий спектр можливих кістково-травматичних змін, що супроводжуються ушкодженнями ЗЛК, у низці сучасних публікацій описано спроби використання комбінації умовно незалежних критеріїв [28, 34].

На нашу думку, найбільш простим та інформативним є алгоритм виявлення пошкодження ЗЛК на підставі даних СКТ, розроблений у 2023 р. М.М. Алу і співавт. [35]. Запропоновано оцінювати 6 незалежних предикторів: наявність вертикального або горизонтального перелому дуги, перелому остистого відростка, збільшення міжостистого проміжку, порушення співвідношення суглобових поверхонь фасеткових суглобів, розширення суглобової щілини. Наявність двох предикторів і більше свідчить про високий ризик (91 %) пошкодження ЗЛК, наявність одного предиктора — про помірний ризик (34 %), відсутність зазначених критеріїв пов'язана з незначним ризиком (9 %). Використання алгоритму є досить перспективним, але потребує клінічної верифікації.

## Магнітно-резонансна томографія

Активне впровадження методу МРТ у практичну охорону здоров'я дало змогу значно поліпшити якість діагностики ушкоджень ЗЛК. Метод МРТ на відміну

від наведених вище дає змогу безпосередньо візуалізувати з певною роздільною здатністю елементи дискозв'язкового апарату хребетно-рухового сегмента. Для кожної анатомічної структури ЗЛК визначено критерії, що свідчать про їхнє пошкодження. Так, порушення анатомічної цілісності SSL характеризується перериванням інтенсивності сигналу, що візуалізується як чорна смуга, яка з'єднує верхівки остистих відростків. Ця ознака найкраще виявляється на сагітальних STIR (Short tau inversion recovery)/T2-зважених зображеннях і підтверджується відсутністю сигналу від SSL або діастазом між SSL і остистим відростком на аксіальних T2-зважених зображеннях.

Пошкодження LF визначається як порушення безперервності сигналу, що має вигляд чорної смуги, яка найкраще візуалізується на парасагітальних T2-зображеннях або STIR-зображеннях. Деякі автори рекомендують диференціювати горизонтальний розрив LF, що вказує на неспроможність ЗЛК, і вертикальний розрив LF, який вважають стабільним [36]. На аксіальних T2-зважених зображеннях горизонтальні розриви LF визначаються у вигляді дифузних змін, тоді як вертикальні розриви є однобічними локальними дефектами. На сагітальних STIR-зображеннях горизонтальні розриви LF визначаються на декількох зрізах, вертикальні розриви — на одному. З огляду на високу еластичність LF її горизонтальне пошкодження свідчить про значну дистракційну дію і зазвичай супроводжується розривом SSL/ISL [37]. Вертикальний розрив LF зазвичай спричинений вертикальним ламінарним переломом у результаті компресії та не пов'язаний з іншими пошкодженнями зв'язок ЗЛК.

Стан ISL найкраще визначати на сагітальних STIR і T2-зважених зображеннях. На відміну від інших елементів ЗЛК для ISL можливе виявлення як дифузної гіперінтенсивності, що свідчить про її набряк, так і досить чіткої горизонтальної лінії, що проходить поперек зв'язки, характернішою для розриву. У деяких випадках, особливо при використанні режимів з пригніченням сигналу від жирової тканини, велику судину, що горизонтально перетинає зв'язку, складно відрізнити від її розриву. У таких ситуаціях наявність перифокального набряку є додатковим критерієм на користь травматичного ушкодження. J. Pizones і співавт. при аналізі 74 випадків травматичних ушкоджень грудопоперекового відділу виявили набряк ISL у 46 % випадків ушкоджень АО-А3 (відповідає А3 і А4 за AOSpine Thoracolumbar Spine Injury Classification System), з них зону зміненого сигналу < 50 % зафіксували у 83 % випадків, > 50 % — у решті випадків [37].

Часткове пошкодження JS, що характеризується розширенням фасеткових суглобів і збільшенням кількості рідини в їхній порожнині, визначається як гіперінтенсивний сигнал на аксіальних STIR або T2-зважених зображеннях. Порушення співвідношення суглобових поверхонь, що вказує на повне пошкодження JS, краще візуалізуються на аксіальних/сагітальних T1-зважених зображеннях через їхню більшу роздільну здатність щодо коронарно орієнтованих

грудних фасеток. Аксіальні T2-скани інформативніші для виявлення сагітально орієнтованого пошкодження поперекових фасеток [38].

Аналіз даних літератури виявив, що, попри очевидні діагностичні переваги, МРТ дуже далека від ідеального методу верифікації пошкоджень ЗЛК. Деякі автори продовжують віддавати перевагу СКТ. Наприклад, A.R. Vassago та співавт. при аналізі 62 клінічних випадків установили, що чутливість МРТ щодо діагностики пошкоджень ЗЛК становить у середньому для всіх елементів 85,2 %, а специфічність — 56,3 %. Частота істинно позитивних та істинно негативних результатів — 74,5 і 71,4 % відповідно, що свідчить про те, що кожен четвертий висновок на користь як збереженого ЗЛК, так і його травматичного ушкодження є хибним. Автори не рекомендують використовувати метод МРТ як основний діагностичний інструмент оцінки стану ЗЛК [1].

J. Pizones і співавт. дотримуються іншої думки [37, 39, 40]. У разі заперечення проміжних станів зв'язувальних елементів (часткове пошкодження) аналіз результатів МРТ виявив, що чутливість і специфічність щодо виявлення пошкоджень становлять 91 і 100 % відповідно.

За результатами метааналізу J.J. van Middendorp і співавт. дійшли висновку, що загалом метод МРТ демонструє відносно високі негативні прогностичні значення і відносно низькі позитивні прогностичні значення для аналізу стану ЗЛК [41]. Крім того, автори виявили тенденцію до збільшення показників чутливості та специфічності при малій кількості спостережень і зменшення цих показників у разі значної кількості клінічних випадків, що робить сумнівною об'єктивність оцінки [42, 43].

Розбіжність у думках спричинена низкою чинників. По-перше, відомо, що діагностичні можливості МРТ значно відрізняються залежно від сили магнітного поля апарата МРТ, конструкції його котушки й показника градієнта. По-друге, зазначено, що чинник часу має велике значення для діагностики ушкоджень ЗЛК. Найбільша інформативність МРТ — протягом перших 72 год після отримання травми. Потім чутливість МРТ зменшується через зниження гіперінтенсивності сигналу T2, що визначається набряком чи крововиливом [44].

Основною проблемою, що зумовлює складність верифікації пошкодження ЗЛК, є відсутність чітких критеріїв для оцінки кількості змінених компонентів або ступеня їх пошкодження (розрив або набряк) [41]. Описані вище ознаки є компіляцією наявних у літературі даних, але не є загально визначеними. Очевидно, що МРТ-вияви травми зв'язкового апарату можуть бути або гіперінтенсивним сигналом (High-signal intensity (HSI)), що найхарактерніше для ISL, або переривчастістю чорної смуги, що найхарактерніше для SSL або LF.

Більш ранні дослідження показали, що HSI має високу чутливість щодо виявлення пошкодження ЗЛК при використанні інтраопераційних результатів як еталона [11, 45]. Однак зазначено, що використання

HSI як критерію часто призводить до гіпердіагностики через високу частоту хибнопозитивних результатів [38, 39]. Крім того, у низці біомеханічних досліджень показано, що SSL і LF є ключовими компонентами спроможності ЗЛК, що свідчить на користь застосування критерію переривчастості чорної смуги як базового параметра [46, 47]. Незважаючи на низьку специфічність, критерій HSI, як і раніше, широко використовують у дослідженнях завдяки простоті виявлення й мінімізації вимог до роздільної здатності магнітно-резонансного томографа [28, 48].

Верифікація цілісності анатомічної структури, а саме певної зв'язки ЗЛК, не є гарантією її функціональної спроможності. Дані, наведені в першій частині огляду, демонструють, що перехід інтенсивності навантаження в пластичну зону призводить до травматичного пошкодження зв'язки, анатомічне пошкодження якої є лише фінальним результатом цього впливу. Відповідно, неоднозначним є саме трактування терміна «пошкодження ЗЛК».

## Ультразвукове дослідження

Ультразвукове дослідження хребта — один з варіантів інструментальної верифікації пошкоджень ЗЛК. Починаючи з 1980-х років у спінальній хірургії метод УЗД використовують інтраопераційно для оцінки повноти вправлення вивихів, оскільки це безпечний і точний метод, що забезпечує добру анатомічну деталізацію [49, 50]. Однак деякі дослідники зазначають, що за неможливості виконання МРТ УЗД фактично є методом вибору для діагностики ушкоджень ЗЛК [51–53].

Перевагою УЗД є універсальність методу порівняно з МРТ. Нині портативне ультразвукове обладнання широко доступне і дає змогу проводити обстеження пацієнтів, транспортування яких до спеціалізованих діагностичних підрозділів лікувально-профілактичних закладів (де є обладнання для виконання СКТ або МРТ) утруднене через тяжкий стан. Ще однією перевагою є значно менша вартість цього методу діагностики. Крім того, на відміну від МРТ, УЗД дає змогу візуалізувати фібрилярну мікроанатомію сухожиль, зв'язок і м'язів, що підвищує його клінічну значущість для визначення хірургічної тактики [51].

Базовими ультразвуковими ознаками ушкодження ЗЛК є порушення першого суцільного ехогенного шару (ознака ураження підшкірно-жирової клітковини та фасціальних структур), безперервної гіпоехогенної лінії між остистими відростками (ознака травми SSL і ISL), виявлення гіпоехогенних кіст (непряма ознака гематоми й розриву зв'язкового апарату), неоднорідне розташування волокон або відрив кісткового фрагмента [51, 52].

Недоліками методу є те, що УЗД погано візуалізує кісткові структури й навколишні тканини, зокрема LF і JS. Крім того, для отримання клінічно значущих зображень потрібна наявність як навичок проведення УЗД, так і досвіду обстеження структур хребетно-рухового сегмента і навколишніх тканин.

Згідно з даними метааналізу, проведеного A.C. Gabriel і співавт., щодо стану SSL і ISL метод УЗД має

чутливість 89 % і специфічність близько 100 %, цього достатньо для прийняття клінічного обґрунтованого рішення щодо тактики терапії [54].

## Діагностична значущість критеріїв ушкодження ЗЛК

Незважаючи на значну кількість описаних вище ознак, що безпосередньо чи опосередковано дають змогу оцінити стан зв'язкового апарату, лише малу їх частину використовують у клінічній практиці. A.R. Vascaго та співавт. на підставі результатів опитування практикуючих спінальних хірургів спробували виявити найбільш діагностично значущі критерії [11]. Респондентам було запропоновано розмістити в порядку зменшення низку ознак, що мають принципове значення при визначенні тактики лікування. Половина опитаних фахівців найінформативнішою ознакою ушкодження ЗЛК вважають зміщення тіла хребця. Крім того, діагностично значущими є розширення міжостистого проміжку порівняно із суміжними сегментами за даними спондилографії, діастаз фасеткових суглобів за даними СКТ і пошкодження LF, ISL або SSL у вигляді переривання чорної смуги за даними T1-зважених сагітальних магнітно-резонансних томограм. Менш значущими ознаками були HSI елементів ЗЛК на сагітальних T2-зважених томограмах, локальний кіфоз без пошкодження тіла хребця, діастаз фасеток за даними спондилограм, дефект міжостистого проміжку, що пальпується, і діастаз фасеткових поверхонь, що визначається на аксіальних T2-зважених зображеннях. Найменшу кількість балів, за даними опитування, отримали такі ознаки, як відрив фрагмента остистого відростка, компресія понад 50 % передньої частини тіла хребця без пошкодження задньої його стінки, локальна болючість при пальпації та аналіз механізму травми.

Наведені дані свідчать, що в клінічній практиці фахівці керуються принципово різними ознаками, встановленими за допомогою різного діагностичного устаткування. Незважаючи на очевидний вплив результатів оцінки стану ЗЛК на тактику і результати лікування, консенсусу не лише щодо переліку діагностичних ознак, але навіть щодо оптимального методу діагностики не досягнуто.

## Висновки

Наведені дані свідчать, що, попри велике клінічне значення, критерії оцінки стану ЗЛК у постраждалих із травматичним ушкодженням ГПП залишаються предметом дискусії. Значно ширші можливості МРТ щодо візуалізації м'якотканинних структур не сприяють принциповому поліпшенню якості діагностики. Метод СКТ залишається провідним як для оцінки кістково-травматичних змін, так і для визначення непрямих ознак ушкодження ЗЛК.

Розробка і клінічна верифікація СКТ-характеристик стану зв'язкового апарату є актуальним завданням у комплексі заходів з поліпшення якості надання допомоги постраждалим із травмами ділянки ГПП.

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

## Список літератури

- Vaccaro A.R., Rihn J.A., Saravanja D., Anderson D.G., Hilibrand A.S., Albert T.J. et al. Injury of the posterior ligamentous complex of the thoracolumbar spine: a prospective evaluation of the diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2009. 34(23). E841-847. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181bd11be. PMID: 19927090.
- Panjabi M.M., Hausfeld J.N., White A.A. 3<sup>rd</sup>. A biomechanical study of the ligamentous stability of the thoracic spine in man. *Acta Orthop. Scand*. 1981. 52(3). 315-326. doi: 10.3109/17453678109050109. PMID: 7282325.
- James K.S., Wenger K.H., Schlegel J.D., Dunn H.K. Biomechanical evaluation of the stability of thoracolumbar burst fractures. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1994. 19(15). 1731-1740. doi: 10.1097/00007632-199408000-00013. PMID: 7973968.
- Holdsworth F. Fractures, dislocations, and fracture-dislocations of the spine. *J. Bone Joint Surg. Am*. 1970. 52(8). 1534-1551. PMID: 5483077.
- Denis F. The three column spine and its significance in the classification of acute thoracolumbar spinal injuries. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1983. 8(8). 817-831. doi: 10.1097/00007632-198311000-00003. PMID: 6670016.
- Magerl F., Aebi M., Gertzbein S.D., Harms J., Nazarian S. A comprehensive classification of thoracic and lumbar injuries. *Eur. Spine J*. 1994. 3(4). 184-201. doi: 10.1007/BF02221591. PMID: 7866834.
- Emery S.E., Pathria M.N., Wilber R.G., Masaryk T., Bohlman H.H. Magnetic resonance imaging of posttraumatic spinal ligament injury. *J. Spinal Disord*. 1989. 2(4). 229-233. PMID: 2520080.
- Vaccaro A.R., Zeiller S.C., Hulbert R.J., Anderson P.A., Harris M., Hedlund R. et al. The thoracolumbar injury severity score: a proposed treatment algorithm. *J. Spinal Disord. Tech*. 2005. 18(3). 209-215. PMID: 15905761.
- Vaccaro A.R., Oner C., Kepler C.K., Dvorak M., Schnake K., Bellabarba C. et al. AOSpine thoracolumbar spine injury classification system: fracture description, neurological status, and key modifiers. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2013. 38(23). 2028-2037. doi: 10.1097/BRS.0b013e3182a8a381. PMID: 23970107.
- Kepler C.K., Vaccaro A.R., Schroeder G.D., Korerer J.D., Vialle L.R., Aarabi B. et al. The Thoracolumbar AOSpine Injury Score. *Global Spine J*. 2016. 6(4). 329-334. doi: 10.1055/s-0035-1563610. PMID: 27190734.
- Vaccaro A.R., Lee J.Y., Schweitzer K.M. Jr., Lim M.R., Baron E.M., Oner F.C. et al. Assessment of injury to the posterior ligamentous complex in thoracolumbar spine trauma. *Spine J*. 2006. 6(5). 524-528. doi: 10.1016/j.spinee.2006.01.017. PMID: 16934721.
- Gehweiler J.A. Jr., Daffner R.H., Osborne R.L. Jr. Relevant signs of stable and unstable thoracolumbar vertebral column trauma. *Skeletal Radiol*. 1981. 7(3). 179-183. doi: 10.1007/BF00361861. PMID: 7330674.
- Callaghan J.P., Ullrich C.G., Yuan H.A., Kieffer S.A. CT of facet distraction in flexion injuries of the thoracolumbar spine: the "naked" facet. *American Journal of Roentgenology*. 1980. 134(3). 563-568. doi: 10.2214/ajr.134.3.563. PMID: 6766625.
- Daffner R.H., Deeb Z.L., Goldberg A.L., Kandabarow A., Rothfus W.E. The radiologic assessment of post-traumatic vertebral stability. *Skeletal Radiol*. 1990. 19(2). 103-108. doi: 10.1007/BF00197614. PMID: 2321038.
- Daffner R.H., Deeb Z.L., Rothfus W.E. The posterior vertebral body line: importance in the detection of burst fractures. *American Journal of Roentgenology*. 1987. 148(1). 93-96. doi: 10.2214/ajr.148.1.93. PMID: 3491528.
- Nagel D.A., Koogle T.A., Piziali R.L., Perikash I. Stability of the upper lumbar spine following progressive disruptions and the application of individual internal and external fixation devices. *J. Bone Joint Surg. Am*. 1981. 63(1). 62-70. PMID: 7451527.
- Verheyden A.P., Spiegl U.J., Ekkerlein H., Gercek E., Hauck S., Josten C. et al. Treatment of Fractures of the Thoracolumbar Spine: Recommendations of the Spine Section of the German Society for Orthopaedics and Trauma (DGOU). *Global Spine J*. 2018. 8 (2 Suppl.). 34S-45S. doi: 10.1177/2192568218771668. PMID: 30210959.
- Vaccaro A.R., Lehman R.A. Jr., Hurlbert R.J., Anderson P.A., Harris M., Hedlund R. et al. A new classification of thoracolumbar injuries: the importance of injury morphology, the integrity of the posterior ligamentous complex, and neurologic status. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2005. 30(20). 2325-2333. doi: 10.1097/01.brs.0000182986.43345.cb. PMID: 16227897.
- Nekhlopochyn O.S., Vorodi M.V., Cheshuk I.V. AOSpine Thoracolumbar Spine Injury Classification System in determining the treating tactics of thoracolumbar junction traumatic injuries (literature review). *Trauma*. 2022. 23(2). 68-78. doi: 10.22141/1608-1706.2.23.2022.893.
- McAfee P.C., Yuan H.A., Lasda N.A. The unstable burst fracture. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1982. 7(4). 365-373. doi: 10.1097/00007632-198207000-00007. PMID: 7135069.
- Joubert C., Sellier A., Dagain A. The Clay Shoveler's fracture. *Joint Bone Spine*. 2021. 88(3). 105152. doi: 10.1016/j.jbspin.2021.105152. PMID: 33556567.
- McKiernan F., Jensen R., Faciszewski T. The dynamic mobility of vertebral compression fractures. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2003. 18(1). 24-29. doi: 10.1359/jbmr.2003.18.1.24. PMID: 12510802.
- Toyone T., Toyone T., Tanaka T., Wada Y., Kamikawa K., Ito M. et al. Changes in vertebral wedging rate between supine and standing position and its association with back pain: a prospective study in patients with osteoporotic vertebral compression fractures. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2006. 31(25). 2963-2966. doi: 10.1097/01.brs.0000247802.91724.7e. PMID: 17139228.
- Hartmann F., Nusselt T., Mattyasovszky S., Maier G., Rommens P.M., Gercek E. Misdiagnosis of Thoracolumbar Posterior Ligamentous Complex Injuries and Use of Radiographic Parameter Correlations to Improve Detection Accuracy. *Asian Spine J*. 2019. 13(1). 29-34. doi: 10.31616/asj.2017.0333. PMID: 30326695.
- Chen J.X., Goswami A., Xu D.L., Xuan J., Jin H.M., Xu H.M. et al. The radiologic assessment of posterior ligamentous complex injury in patients with thoracolumbar fracture.

- Eur. Spine J.* 2017. 26(5). 1454-1462. doi: 10.1007/s00586-016-4687-x. PMID: 27388020.
26. Farcy J.P., Weidenbaum M., Glassman S.D. Sagittal index in management of thoracolumbar burst fractures. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1990. 15(9). 958-965. doi: 10.1097/00007632-199009000-00022. PMID: 2259988.
27. Salgado A., Pizones J., Sanchez-Mariscal F., Alvarez P., Zuniga L., Izquierdo E. MRI reliability in classifying thoracolumbar fractures according to AO classification. *Orthopedics*. 2013. 36(1). e75-78. doi: 10.3928/01477447-20121217-22. PMID: 23276357.
28. Aly M.M., Al-Shoaibi A.M., Alzahrani A.J., Al Fattani A. Analysis of the Combined Computed Tomography Findings Improves the Accuracy of Computed Tomography for Detecting Posterior Ligamentous Complex Injury of the Thoracolumbar Spine as Defined by Magnetic Resonance Imaging. *World Neurosurg.* 2021. 151. e760-e770. doi: 10.1016/j.wneu.2021.04.106. PMID: 33940257.
29. Jiang L., Zhang H., Chen H., Wu Q. Kyphotic Angle of the Motion Segment Most Accurately Predicts Injury to the Ligamentous Complex on Computed Tomography Scan of Thoracolumbar Fractures. *World Neurosurg.* 2018. 118. e405-e413. doi: 10.1016/j.wneu.2018.06.202. PMID: 30257296.
30. Hiyama A., Watanabe M., Katoh H., Sato M., Nagai T., Mochida J. Relationships between posterior ligamentous complex injury and radiographic parameters in patients with thoracolumbar burst fractures. *Injury*. 2015. 46(2). 392-398. doi: 10.1016/j.injury.2014.10.047. PMID: 25457338.
31. Barcelos A.C., Joaquim A.F., Botelho R.V. Reliability of the evaluation of posterior ligamentous complex injury in thoracolumbar spine trauma with the use of computed tomography scan. *Eur. Spine J.* 2016. 25(4). 1135-1143. doi: 10.1007/s00586-016-4377-8. PMID: 26810978.
32. Rajasekaran S., Maheswaran A., Aiyer S.N., Kanna R., Dumpa S.R., Shetty A.P. Prediction of posterior ligamentous complex injury in thoracolumbar fractures using non-MRI imaging techniques. *Int. Orthop.* 2016. 40(6). 1075-1081. doi: 10.1007/s00264-016-3151-1. PMID: 26983409.
33. Ganjeifar B., Keykhosravi E., Bahadorkhan G., Mashhadinezhad H., Ehsaei M.R., Samini F. et al. Predictive Value of Computed Tomography Scan for Posterior Ligamentous Complex Injuries in Patients with Thoracolumbar Spinal Fractures. *The Archives of Bone and Joint Surgery*. 2019. 7(4). 321-324. PMID: 31448308.
34. Khurana B., Prevedello L.M., Bono C.M., Lin E., McCormack S.T., Jimale H. et al. CT for thoracic and lumbar spine fractures: Can CT findings accurately predict posterior ligament complex injury? *Eur. Spine J.* 2018. 27(12). 3007-3015. doi: 10.1007/s00586-018-5712-z. PMID: 30076543.
35. Aly M.M., Al-Shoaibi A.M., Aljuzair A.H., Issa T.Z., Vaccaro A.R. A Proposal for a Standardized Imaging Algorithm to Improve the Accuracy and Reliability for the Diagnosis of Thoracolumbar Posterior Ligamentous Complex Injury in Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging. *Global Spine J.* 2023. 13(3). 873-896. doi: 10.1177/21925682221129220. PMID: 36222735.
36. Aly M.M., Al-Shoaibi A.M., Al Fattani A., Aljuzair A.H. Diagnostic Value of Various Morphological Features of Horizontal and Vertical Lamina Fractures for Posterior Ligamentous Complex Injury of the Thoracolumbar Spine as Defined by Magnetic Resonance Imaging. *World Neurosurg.* 2021. 153. e290-e299. doi: 10.1016/j.wneu.2021.06.109. PMID: 34245884.
37. Pizones J., Izquierdo E., Sanchez-Mariscal F., Zuniga L., Alvarez P., Gomez-Rice A. Sequential damage assessment of the different components of the posterior ligamentous complex after magnetic resonance imaging interpretation: prospective study 74 traumatic fractures. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2012. 37(11). E662-667. doi: 10.1097/BRS.0b013e3182422b2b. PMID: 22146288.
38. Crosby C.G., Even J.L., Song Y., Block J.J., Devin C.J. Diagnostic abilities of magnetic resonance imaging in traumatic injury to the posterior ligamentous complex: the effect of years in training. *Spine J.* 2011. 11(8). 747-753. doi: 10.1016/j.spinee.2011.07.005. PMID: 21840264.
39. Pizones J., Sánchez-Mariscal F., Zúñiga L., Álvarez P., Izquierdo E. Prospective analysis of magnetic resonance imaging accuracy in diagnosing traumatic injuries of the posterior ligamentous complex of the thoracolumbar spine. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2013. 38(9). 745-751. doi: 10.1097/BRS.0b013e31827934e4. PMID: 23089929.
40. Pizones J., Zuniga L., Sanchez-Mariscal F., Alvarez P., Gomez-Rice A., Izquierdo E. MRI study of post-traumatic incompetence of posterior ligamentous complex: importance of the supraspinous ligament. Prospective study of 74 traumatic fractures. *Eur. Spine J.* 2012. 21(11). 2222-2231. doi: 10.1007/s00586-012-2403-z. PMID: 22722921.
41. van Middendorp J.J., Patel A.A., Schuetz M., Joaquim A.F. The precision, accuracy and validity of detecting posterior ligamentous complex injuries of the thoracic and lumbar spine: a critical appraisal of the literature. *Eur. Spine J.* 2013. 22(3). 461-474. doi: 10.1007/s00586-012-2602-7. PMID: 23208081.
42. Terk M.R., Hume-Neal M., Fraipont M., Ahmadi J., Colletti P.M. Injury of the posterior ligament complex in patients with acute spinal trauma: evaluation by MR imaging. *American Journal of Roentgenology*. 1997. 168(6). 1481-1486. doi: 10.2214/ajr.168.6.9168711. PMID: 9168711.
43. Lefterink V.J., Veldhuis E.F., Zimmerman K.W., ten Vergert E.M., ten Duis H.J. Classificational problems in ligamentary distraction type vertebral fractures: 30 % of all B-type fractures are initially unrecognized. *Eur. Spine J.* 2002. 11(3). 246-250. doi: 10.1007/s00586-001-0366-6. PMID: 12107793.
44. Benedetti P.F., Fahr L.M., Kuhns L.R., Hayman L.A. MR imaging findings in spinal ligamentous injury. *American Journal of Roentgenology*. 2000. 175(3). 661-665. doi: 10.2214/ajr.175.3.1750661. PMID: 10954447.
45. Haba H., Taneichi H., Kotani Y., Terae S., Abe S., Yoshikawa H. et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging for detecting posterior ligamentous complex injury associated with thoracic and lumbar fractures. *J. Neurosurg.* 2003. 99(1 Suppl.). 20-26. doi: 10.3171/spi.2003.99.1.0020. PMID: 12859054.
46. Wu C.C., Jin H.M., Yan Y.Z., Chen J., Wang K., Wang J.L. et al. Biomechanical Role of the Thoracolumbar Ligaments of the Posterior Ligamentous Complex: A Finite Element Study. *World Neurosurg.* 2018. 112. e125-e133. doi: 10.1016/j.wneu.2017.12.171. PMID: 29317367.
47. Li Y., Shen Z., Huang M., Wang X. Stepwise resection of the posterior ligamentous complex for stability of a thoracolum-



bar compression fracture: An in vitro biomechanical investigation. *Medicine (Baltimore)*. 2017. 96(35). e7873. doi: 10.1097/MD.0000000000007873. PMID: 28858098.

48. Aly M.M., Al-Shoaibi A.M., Abduraba Ali S., Al Fat-tani A., Eldawoody H. How Often Would MRI Change the Thoracolumbar Fracture Classification or Decision-Making Compared to CT Alone? *Global Spine J*. 2022. 21925682221089579. doi: 10.1177/21925682221089579. PMID: 35382642.

49. Blumenkopf B., Daniels T. Intraoperative ultrasonography (IOUS) in thoracolumbar fractures. *J. Spinal Disord*. 1988. 1(1). 86-93. PMID: 2980067.

50. Lerch K., Völk M., Heers G., Baer W., Nerlich M. Ultrasound-guided decompression of the spinal canal in traumatic stenosis. *Ultrasound in Medicine & Biology*. 2002. 28(1). 27-32. doi: 10.1016/s0301-5629(01)00489-6. PMID: 11879949.

51. Moon S.H., Park M.S., Suk K.S., Suh J.S., Lee S.H., Kim N.H. et al. Feasibility of ultrasound examination in posterior ligament complex injury of thoracolumbar spine fracture. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2002. 27(19). 2154-2158. doi: 10.1097/00007632-200210010-00015. PMID: 12394931.

52. Vordemvenne T., Hartensuer R., Löhrer L., Vieth V., Fuchs T., Raschke M.J. Is there a way to diagnose spinal instability in acute burst fractures by performing ultrasound? *Eur. Spine J*. 2009. 18(7). 964-971. doi: 10.1007/s00586-009-1009-6. PMID: 19387701.

53. Zhao J.W., Liu Y., Yin R.F., Wang J.C., Yang Y.H., Liu P. Ultrasound assessment of injury to the posterior ligamentous complex in patients with mild thoracolumbar fractures. *The Journal of International Medical Research*. 2013. 41(4). 1252-1257. doi: 10.1177/0300060513483407. PMID: 23760913.

54. Gabriel A.C., Angel J.P., Juan J.G., Luis R.M., Hernandez R.A., Rubén S.B. Diagnostic accuracy of ultrasound for detecting posterior ligamentous complex injuries of the thoracic and lumbar spine: A systematic review and meta-analysis. *J. Craniovertebr. Junction Spine*. 2013. 4(1). 25-31. doi: 10.4103/0974-8237.121621. PMID: 24381453.

Отримано/Received 02.05.2023

Рецензовано/Revised 13.05.2023

Прийнято до друку/Accepted 22.05.2023 ■

#### Information about authors

Oleksii Nekhlopochny, PhD, Senior Research Fellow at the Department of Spinal Neurosurgery, State Institution "Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: AlexeyNS@gmail.com; phone: +380(95)0330448; https://orcid.org/0000-0002-1180-6881

Vadim Verbov, PhD, Neurosurgeon, Department of Reconstructive Neurosurgery, State Institution "Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: v.verbov@gmail.com; phone: +380(44)483-94-13; https://orcid.org/0000-0002-3074-9915

Ievgen Cheshuk, Neurosurgeon, Department of Reconstructive Neurosurgery, State Institution "Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: evcheshuk@gmail.com; phone: +380(44)483-94-13; https://orcid.org/0000-0002-8063-2141

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

Inna M. Ivanovich, Anesthesiologist, 2nd Department of Anesthesiology and Intensive Care, State Institution "Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: innusyani@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-6980-2816

**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.

O.S. Nekhlopochny, V.V. Verbov, Ie.V. Cheshuk, M.V. Vorodi, I.M. Ivanovich  
State Institution "Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine",  
Kyiv, Ukraine

## The value of the posterior ligamentous complex in traumatic injury of thoracolumbar junction. Part 2. Diagnostic methods

**Abstract.** The posterior ligamentous complex (PLC) of the spinal motion segment consists of the supraspinous, interspinous ligaments, ligamentum flavum, and facet joint capsules. The state of this functional combination of ligamentous structures is considered a critical predictor of stability in traumatically injured spine. Despite the practical importance of the PLC concept, it has mainly been used for theoretical evaluation of spinal stability models for a long time. Literature analysis reveals a lack of consensus regarding diagnostic criteria for PLC injuries and their clinical significance. The results of some studies are conflicting. This review attempts to organize information on diagnostic methods for assessing the status of different elements of the PLC in traumatic injuries of the thoracolumbar junction. Currently, there is no universally accepted criteria to help verify PLC injuries. Many signs have diagnostic value, which can be categorized as direct or indirect based on the visualization method. Direct signs are based on the analysis of images that characterize specific anatomical structures. Indirect signs

allow for the assessment of the PLC considering the state and location of adjacent, primarily bony, structures. The review examines the diagnostic capabilities of visualization methods such as spondylography, spiral computed tomography, magnetic resonance imaging, and ultrasound with identification of their main advantages and disadvantages. It is found that the broader capabilities of magnetic resonance imaging in visualizing soft tissue structures do not significantly improve diagnostic quality. Spiral computed tomography remains the leading method, both for evaluating bone traumatic changes and determining indirect signs of PLC injury. The development and clinical verification of spiral computed tomography characteristics for assessing the status of the ligamentous apparatus are important tasks in improving the quality of care for patients with thoracolumbar junction injuries.

**Keywords:** posterior ligamentous complex; thoracolumbar junction; spondylography; spiral computed tomography; magnetic resonance imaging; ultrasound

Герцен Г.І.<sup>1</sup>, Ременюк Ю.К.<sup>2</sup>, Сікорська М.В.<sup>3</sup>, Білоножкін Г.Г.<sup>1</sup><sup>1</sup>Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, м. Київ, Україна<sup>2</sup>Медичний центр «Аватаж», м. Київ, Україна<sup>3</sup>Медичний центр «Аватаж», м. Запоріжжя, Україна

## Екстракорпоральна ударно-хвильова терапія: можливості застосування при хронічному остеомієліті (огляд літератури)

**Резюме.** Застосування екстракорпоральної ударно-хвильової терапії в експериментальних умовах показало ефективність методу при м'якотканинних і скелетних інфекціях. *In vitro* було встановлено, що енергозалежна дія ударних хвиль знижує життєздатність *Staphylococcus aureus* та іншої патогенної флори. Для прояву антибактеріальної активності ударних хвиль щодо патогенних бактерій типової флори хронічного остеомієліту потрібно було не менше за 1000 імпульсів, а для майже повної її ерадикації (99 %) — 4000 імпульсів при щільності потоку енергії 0,59–0,96 мДж/мм<sup>2</sup>. Більшість авторів підтверджують ізольований (без антибіотиків) антибактеріальний ефект ударних хвиль *in vitro*, хоча є і протилежні думки. Відомо, що патогенні бактерії, включно із *Staphylococcus aureus*, утворюють на інфікованих м'яких, кісткових тканинах, імплантах захисні біоплівки, унаслідок чого інфекція, що виникла, важко піддається лікуванню з низки причин — біоплівка перешкоджає проникненню антибіотиків, імунних клітин. У дослідженнях *in vitro* було встановлено, що ударні хвилі руйнують біоплівки патогенних бактерій і створюють умови для бактерицидної дії антибіотиків. У спостереженнях *in vivo* в умовах моделювання експериментального остеомієліту у тварин бактеріологічно було встановлено, що екстракорпоральна ударно-хвильова терапія при ізольованому застосуванні не має антибактеріального ефекту, проте при цьому морфологічно було встановлено менший ступінь вираженості остеомієліту. Автори констатували синергізм ударних хвиль з антибіотиками під час лікування хронічного остеомієліту у тварин, аж до бактерицидного ефекту. Дослідження впливу ударних хвиль на біоплівки патогенних бактерій, типових для інфекцій м'яких тканин, хронічного остеомієліту, як *in vivo*, так і *in vitro* показали, що після застосування методу патогенна флора стає сприйнятливою до антибіотикотерапії. Поширена в даний час думка про протипоказання щодо застосування екстракорпоральної ударно-хвильової терапії за наявності інфекції в організмі через небезпеку загострення запального процесу, можливість виникнення бактеріємії, сепсису, вогнищ вторинної інфекції не знайшла свого підтвердження в експериментальних дослідженнях *in vivo*. У багатьох роботах було показано відсутність у тварин цих та інших ускладнень після застосування ударних хвиль. Аналіз наведених даних свідчить про необхідність подальшого дослідження механізму дії екстракорпоральної ударно-хвильової терапії на хронічний остеомієліт, можливих ускладнень, пов'язаних із застосуванням методу, а також його апробації в клініці.

**Ключові слова:** огляд; екстракорпоральна ударно-хвильова терапія; хронічний остеомієліт

### Вступ

Механізм дії екстракорпоральної ударно-хвильової терапії (ЕУХТ) заснований на ефекті різкого стрибка тиску, що за кілька наносекунд 1000-кратно перевищує атмосферний тиск і потім повертається до рівня атмосферного тиску з наступним коротким періодом негативного тиску, що триває протягом кількох мілісе-

кунд. Ударні хвилі проходять через рідину і тканини з мінімальною втратою енергії [1, 2].

Уперше в медицині ЕУХТ була застосована в 1980 р. для руйнування ниркових каменів [3], пізніше, у 1985 р. — для дроблення каменів у жовчному міхурі [4]. У даний час ударними хвилями лікують захворювання, пов'язані з утворенням каменів у слинних

залозах, підшлунковій залозі. Для лікування захворювань опорно-рухового апарату ЕУХТ застосовується понад 25 років.

У 1991 році V.D Valchanon і P.Michailov повідомили про успішне застосування ЕУХТ у 82 пацієнтів з незрослими переломами кістки, серед яких у 70 був відзначений позитивний результат [5]. Надалі, у першій половині 90-х років, значно розширилася сфера використання ЕУХТ, її стали застосовувати для лікування патології ротаторної манжети плеча (кальцифікуюча тендінопатія), підшовного фасціїту, ліктьового епікондиліту (тенісний лікоть) [6].

На цей час перелік хірургічних і патологічних станів, за яких успішно застосовується ЕУХТ, значно розширився. Він включає тендосиновіти, тендопатії різних локалізацій [7–9], карпальний тунельний синдром [10, 11], остеохондропатії [12, 13], аваскулярний некроз голівки стегнової кістки [14, 15], остеоартроз [16, 17]. Роботи останнього десятиліття свідчать про позитивний ефект ЕУХТ у лікуванні гострих і хронічних ран [18], хронічних виразок нижніх кінцівок [19], синдрому діабетичної стопи [20, 21].

Інфекція є поширеним ускладненням у травматології, особливо коли вона виникає в кістках і навколишніх м'яких тканинах [1, 2]. Бактеріальні інфекції, пов'язані з імплантатами, можуть виникати після металоостеосинтезу чи ендопротезування суглобів, коли сироватковий білок швидко покриває поверхню імплантата, створюючи ідеальні умови для «кріплення» бактерій з утворенням захисних біоплівки [22, 23].

**Мета** цієї роботи — провести аналіз літератури щодо можливого застосування ЕУХТ для лікування хронічного остеомиєліту.

Нами було встановлено, що є ціла низка публікацій щодо антибактеріального впливу ЕУХТ на патогенні бактерії, переважно *Staphylococcus aureus*, *in vitro*, а також на експериментальний хронічний остеомиєліт *in vivo*. Важливість досліджень *in vitro* полягає в тому, що саме *S.aureus* є найпоширенішим штамом бактерій при хронічному остеомиєліті [24, 25].

У 2000 р. С. von Eiff et al. [26] провели дослідження антибактеріальної дії ЕУХТ на АТСС 2913. Суспензії, що містять  $10^4$ – $10^5$  колонієутворюючих одиниць (КУО), у пластикових пробірках піддавалися впливу стандартного рівня енергії ударних хвиль для руйнування конкрементів (камені нирок, слинних залоз), після чого визначалася кількість колоній життєздатних мікроорганізмів. При цьому порівняно з контролем після ЕУХТ кількість життєздатних мікроорганізмів знизилася до  $0,8$ – $2,5 \times 10^3$  ( $p < 0,01$ ). Автори дійшли висновку про існування бактерицидного ефекту ударних хвиль на *S.aureus*, що є основою для подальших досліджень на тваринній моделі.

Незважаючи на дослідження, що описують антибактеріальний ефект ударних хвиль, механізм їхньої дії не з'ясовано. У 2009 році С. Horn et al. [27] опублікували результати досліджень щодо впливу ЕУХТ на стінки бактерій *S.aureus*. Стандартні суспензії піддавалися впливу різних кількостей ударно-хвильових імпульсів

(2000–12 000) із щільністю енергії  $0,59$ – $0,96$  мДж/мм<sup>2</sup>. Автори відмітили значний енергозалежний антибактеріальний ефект ударних хвиль — зниження КУО на 56–99 % порівняно з контролем. Крім того, при фарбуванні бактерій контрольної групи та групи, яка оброблялась ударними хвилями, барвниками нуклеїнових кислот Sytox green проводили флуоресцентну спектрометрію. При цьому якщо при дозі ударних хвиль  $0,96$  мДж/мм<sup>2</sup> і 4000 імпульсів бактерицидний ефект досягав 99 %, то збільшення флуоресценції, що свідчить про пермеабілізацію клітинної стінки бактерій, було лише на рівні 4,7 %, тобто суттєвого їх руйнування не було встановлено. На думку авторів, мав місце внутрішньоклітинний ефект ударних хвиль — утворення вільних радикалів, що руйнують клітинні органели.

У низці робіт наведені дані щодо зміни під впливом ЕУХТ мембранного потенціалу бактеріальної клітини, ДНК, модуляції активності генів і навіть руйнування цілісності самої клітини [28, 29].

Відомо, що стафілококи утворюють на пошкоджених тканинах, імплантатах біоплівки, унаслідок чого інфекція, що виникла, важко піддається лікуванню з низки причин, у тому числі через перешкоди, які створюють біоплівки щодо дії імунних клітин (лейкоцитів), проникнення антибіотиків, тим самим сприяючи виживанню бактерії [30, 31]. Для знищення бактерій, інкапсульованих у біоплівці, потрібні дози антибіотиків, які в 1000 разів перевищують мінімальні інгібуючі концентрації [32]. Тому часто доводиться видаляти імпланти, колонізовані біоплівкою [33].

S. Wanner et al. [34] досліджували вплив низькоенергетичних ударних хвиль на чутливість стафілококових біоплівок до антибіотиків *in vitro*. Біоплівки, вирощені на шайбах з нержавіючої сталі, покриті *S.aureus* і *S.epidermidis*, після впливу ударних хвиль у комбінації з антибіотиками тестували бактеріологічно, також вивчали їх за допомогою електронної мікроскопії. Використовувалися ударні хвилі потужністю  $0,16$  мДж/мм<sup>2</sup> при 500 імпульсах. При цьому на контрольних групах шайб із *S.aureus* і *S.epidermidis* було виявлено  $6 \times 10^8$  КУО. Повне знищення бактерій було досягнуто за допомогою комбінації ударних хвиль з одним антибіотиком (цефуроксим) для *S.aureus*, а для *S.epidermidis* необхідно було поєднання двох антибіотиків (цефуроксим, фосфоміцин) з ударною хвилею. Результати електронної мікроскопії показали, що ефект ЕУХТ був пов'язаний із руйнуванням біоплівки шайб і подальшим проникненням антибіотиків.

S. Matthew et al. [35] вивчали антибактеріальну дію фокусованих хвиль на біоплівкову модель інфекції *in vitro*. Кортикальні кісткові титанові гвинти культивували з *S.epidermidis* і *Escherihia coli*, після чого їх обробляли ударними хвилями при щільності потоку енергії  $0,15$  мДж/мм<sup>2</sup> і кількості імпульсів 2000. У результаті ніяких бактеріальних ефектів на біоплівковій моделі кортикальних гвинтів не було встановлено. Очевидно, результат цих досліджень був пов'язаний з відсутністю поєданого застосування ударних хвиль з антибіотиками.

З урахуванням бактерицидної активності гентаміцину — антибіотика широкого спектра дії і низької резистентності до нього бактерій *S.aureus* Xin Qi et al. [36] досліджували ефективність гентаміцину в поєднанні з ЕУХТ проти біоплівкової інфекції *S.aureus in vitro*. На квадратах з нержавіючої сталі культивували біоплівкові покриття *S.aureus*, після чого на них наносили 100 мл гентаміцину в концентрації 128 мг/мл і обробляли ударними хвилями — 4000 імпульсів при потужності енергії 0,96 мДж/мм<sup>2</sup>. Результати оцінювалися на основі мікробіологічних досліджень, лазерної скануючої мікроскопії. При цьому було встановлено статистично вірогідну антибактеріальну ефективність комбінації антибіотика з ЕУХТ проти біоплівок *S.aureus*.

C. Horn et al. [37] відзначили як стимулюючу, так і інгібуючу енергозалежну дію ЕУХТ на *S.aureus* та активність гентаміцину *in vitro*. Суспензії *S.aureus* при 37 °С у живильному середовищі та при 20 °С — у фізіологічному розчині піддавали впливу ударних хвиль — 4000 імпульсів із щільністю потоку енергії 0,59–0,96 мДж/мм<sup>2</sup>. Активність гентаміцину після обробки ударними хвилями тестували шляхом визначення мінімальної інгібуючої концентрації для *S.aureus*.

Результати бактеріологічних досліджень показали, що антибактеріальні ефекти ЕУХТ були підтверджені під час суспендування бактерій у фізіологічному розчині (20 °С),  $p < 0,05$ . Тоді як бактерії, суспендовані в живильному середовищі при 37 °С, показали збільшення проліферації в умовах обробки ударними хвилями із щільністю енергії 0,59 мДж/мм<sup>2</sup> ( $p = 0,09$ ) і виражене зниження КУО при щільності потоку енергії 0,96 мДж/мм<sup>2</sup> ( $p = 0,009$ ). Мінімальна інгібуюча концентрація гентаміцину щодо *S.aureus* не змінилася після впливу на нього ударної хвилі.

Антибіотикотерапія низьковірулентних інфекцій, пов'язаних з імплантатами, компрометується розвитком стійкості до ліків, побічними ефектами, підвищенням вартості лікування. Враховуючи це, К. Tsikopoulos et al. [38] оцінили ефективність радіальної ЕУХТ проти біоплівок *Cutibacterium acnes in vitro*. 120 титанових дисків (ортопедичний біоматеріал) після культивування зазначеного патогену обробляли радіальною ударною хвилею при тиску 1,6–2,5 бар, частоті 8–11 Гц і 95–143 імпульсах. Результати біологічних досліджень, що включають спектрофотометрію, показали руйнування до 50 % біоплівки, утвореної *S.acnes*. Автори зробили висновок про можливість застосування ударних хвиль спільно з антибіотиками для лікування інфекції, але не як самостійного методу.

Для підтвердження цієї тези А. Mystery et al. [39] досліджували вплив фокусованої ЕУХТ на біоплівки *S.aureus* у присутності та за відсутності антибіотиків *in vitro*. Біоплівки *S.aureus* вирощували на титанових дисках у біореакторі 48 годин. Щодо дисків, оброблених фосфатно-сольовим буфером (контроль) та антибіотиками (рифампіцин, нафцилін), застосовували ударну хвилю з 250, 500 і 1000 імпульсами. Результати досліджень оцінювали бактеріологічно, а також за допомогою електронної мікроскопії. Було встановлено,

що самостійно фокусована ЕУХТ призводить до десятикратного зниження КУО біоплівки *S.aureus* на металевих дисках ( $p < 0,001$ ). При поєднанні з антибіотиками відзначено ще більше зниження КУО ( $p = 0,032$ ). Автори зазначили, що додаткове застосування ЕУХТ з антибіотиками може бути корисним для лікування інфекції, пов'язаної з імплантатами.

Результати вищенаведених досліджень чітко продемонстрували антибактеріальні ефекти ЕУХТ *in vitro*, натомість існує думка, що інфекція в клініці є протипоказанням для застосування ударної хвилі. Передбачається, що ударні хвилі можуть викликати системне поширення бактерій із бактеріємією, ризиком розвитку вторинної інфекції [40, 41]. Однак ця обставина недостатньо вивчена. Тому викликали інтерес експериментальні спостереження впливу ЕУХТ на патогенні бактерії, їх біоплівки та організм тварин *in vivo*.

S. Puetzler et al. [42] на експериментальній моделі інфікованого *S.aureus* імплант-залежного (пластина) перелому плечової кістки в кролів вивчали ефективність сфокусованої ЕУХТ у поєднанні з антибіотиками. Ударні хвилі застосовувалися двічі при щільності потоку енергії 0,4 мДж/мм<sup>2</sup>, частоті імпульсів 4 Гц і кількості імпульсів 4000, паралельно протягом тижня тваринам вводили нафцилін і рифампіцин. Результати досліджень оцінювали бактеріологічно. Було встановлено, що ЕУХТ у поєднанні з антибіотиками знизилася бактеріальне навантаження у 100 разів порівняно з групою кролів, лікованих лише антибіотиками ( $p = 0,08$ ). Не було встановлено суттєвого антибактеріального ефекту в групі кролів, які отримували тільки ЕУХТ. У посівах крові та органах тварин дослідних груп не було виявлено бактеріємії, вогнищ вторинної інфекції, що свідчить про безпеку методу.

Одними з перших безпеку й ефективність ЕУХТ на моделі хронічного остеомиєліту в кролів досліджували Н. Gollwitzer et al. [43]. Через 2 і 5 тижнів після інфікування великогомілкової кістки *S.aureus* і підтвердження хронічного остеомиєліту застосовували фокусовану ЕУХТ з такими параметрами: щільність енергії — 0,3 мДж/мм<sup>2</sup>, частота імпульсів — 3 Гц, кількість імпульсів — 1500, брали зразки крові, внутрішніх органів (легені, селезінка, нирки), досліджували наявність сепсису, наявність вогнищ вторинної інфекції. Автори дійшли висновку, що ЕУХТ не посилює активних кісткових інфекцій, не сприяє поширенню бактерій, не викликає сепсису, вогнищ вторинної інфекції. При цьому морфологічні показники остеомиєліту після ЕУХТ були значно знижені.

М.Е. Inamaz et al. [44] на моделі хронічного імплант-залежного остеомиєліту в щурів, викликаного *S.aureus*, вивчали ефективність поєданого застосування ЕУХТ з антибіотиками. Тваринам на інфіковані кінцівки двічі застосовували ЕУХТ при щільності потоку енергії 0,3 мДж/мм<sup>2</sup>, 1500 імпульсів, частота 3 Гц. Паралельно тваринам вводили тейкопланін (15 мг/кг) двічі на добу внутрішньоочеревинно. Результати бактеріологічних досліджень показали більш виражене зниження КУО при комбінації ударних хвиль з антибіотиками ( $p < 1/40$ ;

0,24). Автори констатували, що ЕУХТ значно посилює ефект лікування хронічного остеомієліту антибіотиками, така комбінація була безпечною в шурів.

Інтерес становили публікації щодо експериментального ефекту поєданого застосування ЕУХТ та антибіотиків на біоплівки бактерій у мишей. D.P. Grandhas et al. [45] досліджували вплив комбінації ударних хвиль з антибіотиками на біоплівки *S.aureus*, *Salmonella*, *Pseudomonas*. При цьому щільність потоку енергії використаної ударної хвилі ручного генератора оцінювалася приблизно як 205 мДж/мм<sup>2</sup>, паралельно тваринам протягом 3 днів вводили ципрофлоксацин. Результати мікроскопії показали, що біоплівкові інфекції в мишей, які оброблені ударними хвилями, стали сприйнятливими до антибіотиків на відміну від інтактних тварин. При цьому жодних побічних ефектів ЕУХТ не було встановлено. Ці дані продемонстрували можливість застосування ударних хвиль разом з антибіотиками для лікування біоплівкових інфекцій.

Серед передбачуваних механізмів антибактеріальної дії ЕУХТ на патогенну флору при хронічному остеомієліті автори розглядають пермеабілізацію клітинної стінки бактерій, руйнування біоплівки з відділенням бактерій від тканин або поверхні імпланта, підвищення місцевої імунної відповіді за рахунок реваскуляризації та активації регенерації тканин [47, 48].

## Висновки

Отже, використання ЕУХТ разом з антибіотиками викликало інтерес як нехірургічне лікування м'якотканинних і скелетних інфекцій. Було встановлено *in vitro* енергозалежну дію як фокусованих, так і радіальних ударних хвиль на зниження життєздатності бактерій.

Для антибактеріальної активності ЕУХТ на *S.aureus* потрібно не менше за 1000 імпульсів, а для майже повної ерадикації (99 %) — 4000 імпульсів при щільності потоку енергії від 0,59 до 0,96 мДж/мм<sup>2</sup>. Що стосується оцінки ізольованого (без антибіотиків) антибактеріального ефекту ЕУХТ *in vitro*, більшість авторів підтвердили цей ефект [26, 27], хоча є й протилежна думка [35].

Дослідження ефективності ЕУХТ щодо біоплівок бактерій, що утворюються на інфікованих тканинах та імплантах, після чого бактерії стають стійкими до атаки імунних клітин та антибіотикотерапії, підтвердило бактерицидний ефект ударних хвиль при їх поєднаному застосуванні з антибіотиками.

У роботах, виконаних *in vivo*, при моделюванні експериментального хронічного остеомієліту вивчалася ефективність ізольованої та поєднаної з антибіотиками ЕУХТ, її вплив на захисні біоплівки, можливість загострення інфекції, розвиток сепсису, вогнищ вторинної інфекції.

Було відзначено, що ізольована ЕУХТ при моделюванні хронічного остеомієліту у тварин не має антибактеріального ефекту, підтвердженого бактеріологічно, хоча при цьому морфологічно відзначається менший ступінь вираженості остеомієліту. І навпаки, є роботи

у яких не підтверджується ефективність ізольованої антибіотикотерапії на біоплівковій моделі хронічного остеомієліту у тварин [43]. У той же час констатовано синергізм ЕУХТ та антибіотикотерапії при лікуванні хронічного остеомієліту зі значним антибактеріальним ефектом, у тому числі за наявності імплант-залежних біоплівкових форм інфекційного процесу.

З урахуванням викладеного є всі підстави для подальшого дослідження механізму дії ЕУХТ на хронічний остеомієліт в умовах експерименту, можливих побічних ефектів методу, а також його апробації в клінічній практиці.

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

## Список літератури

1. Knoblock K. *ESWT in aesthetic medicine, burns, dermatology*. Walter Medium GmbH, 2018. 248 p. ISBN 978-3-945106-10-5.
2. Lohrer H., Nauck T. *Shock waves in sports medicine*. Waller Medium GmbH, 2018. 308 p. ISBN 978-3-945106-09-9.
3. Chaussy C., Brendel W., Schmiedt E. *Extracorporeally induced destruction of kidney stones by shock waves*. *The Lancet*. 1980 Dec 13. Vol. 316. Issue 8207. 1265-1268. DOI: 10.1016/s0140-6736(80)92335-1.
4. Mulagha E., Fromm H. *Extracorporeal shock wave lithotripsy of gallstones revisited: current status and future promises*. [Review] [36 refs]. *Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2000. 15(3). DOI: 10.1046/j.1440-1746.2000.02094.x.
5. Valchanou V.D., Michailov P. *High energy shock waves in the treatment of delayed and nonunion of fractures*. *Int. Orthop*. 1991. 15(3). 181-4. doi: 10.1007/BF00192289.
6. Haupt G. *Use of extracorporeal shock waves in the treatment of pseudarthrosis, tendinopathy and other orthopedic diseases*. *Journal of Urology*. 1997. 158. 4-11. DOI: 10.1097/00005392-199707000-00003.
7. Malliaropoulos N., Jury R., Pyne D., Padhiar N., Turner J., Korakakis V. et al. *Radial extracorporeal shock wave therapy for the treatment of finger finger tenosynovitis (trigger digit)*. *Open Access J. Sports Med*. 2016 Oct 31. 7. 143-151. DOI:10.2147/OAJSM.S108126.
8. Lequesne M., Mathieu P., Vuillemin-Bodaghi V., Bard H., Djian P. *Gluteal tendinopathy in refractory greater trochanter pain syndrome: diagnostic value of two clinical tests*. *Arthritis Rheum*. 2008 Feb 15. 59(2). 241-6. DOI: 10.1002/art.23354.
9. Furia J.P., Rompe J.D., Maffulli N. *Low-energy extracorporeal shock wave therapy as a treatment for the Greater Trochanter Pain Syndrome*. *Am. J. Sports Med*. 2009 Sep. 37(9). 1806-13. DOI: 10.1177/0363546509333014.
10. Raissi G.R., Ghazaei F., Forogh B., Madani S.P., Daghaghzadeh A., Ahadi T. *The Effectiveness of Radial Extracorporeal Shock Waves for Treatment of Carpal Tunnel Syndrome: A Randomized Clinical Trial*. *Ultrasound Med. Biol*. 2017 Feb. 43(2). 453-460. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2016.08.022.
11. Xu D., Ma W., Jiang W., Hu X., Jiang F., Mao C. et al. *A randomized controlled trial: comparing extracorporeal shock wave therapy versus local corticosteroid injection for the treat-*

- ment of carpal tunnel syndrome. *Int. Orthop.* 2020 Jan. 44(1). 141-146. DOI: 10.1007/s00264-019-04432-9.
12. Lohrer H., Nauck T., Schöll J., Zwerver J., Malliaropoulos N. Extracorporeal shock wave therapy for patients suffering from recalcitrant Osgood-Schlatter disease. *Sportverletz Sportschaden.* 2012 Dec. 26(4). 218-22. German. DOI: 10.1055/s-0032-1325478.
13. Moretti B., Notarnicola A., Moretti L., Giordano P., Pattella V. A volleyball player with bilateral knee osteochondritis dissecans treated with extracorporeal shock wave therapy. *Chir. Organi Mov.* 2009 May. 93(1). 37-41. DOI: 10.1007/s12306-009-0022-6.
14. Ludwig J., Lauber S., Lauber H.J., Dreisilker U., Raedel R., Hotzinger H. High-energy shock wave treatment of femoral head necrosis in adults. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2001 Jun. (387). 119-26. DOI: 10.1097/00003086-200106000-00016.
15. Furia J.P., Rompe J.D., Cacchio A., Maffulli N. Shock wave therapy as a treatment of nonunions, avascular necrosis, and delayed healing of stress fractures. *Foot Ankle Clin.* 2010 Dec. 15(4). 651-62. DOI: 10.1016/j.fcl.2010.07.002.
16. Uysal A., Yildizgoren M.T., Guler H., Turhanoglu A.D. Effects of radial extracorporeal shock wave therapy on clinical variables and isokinetic performance in patients with knee osteoarthritis: a prospective, randomized, single-blind and controlled trial. *Int. Orthop.* 2020 Jul. 44(7). 1311-1319. DOI: 10.1007/s00264-020-04541-w.
17. Hsieh C.K., Chang C.J., Liu Z.W., Tai T.W. Extracorporeal shockwave therapy for the treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis. *Int. Orthop.* 2020 May. 44(5). 877-884. DOI: 10.1007/s00264-020-04489-x.
18. Schaden W., Thiele R., Köpl C., Pusch M., Nissan A., Attinger C.E., Maniscalco-Theberge M.E., Peoples G.E., Elster E.A., Stojadinovic A. Shock wave therapy for acute and chronic soft tissue wounds: a feasibility study. *J. Surg. Res.* 2007 Nov. 143(1). 1-12. DOI: 10.1016/j.jss.2007.01.009.
19. Saggini R., Figus A., Troccola A., Cocco V., Saggini A., Scuderi N. Extracorporeal shock wave therapy for management of chronic ulcers in the lower extremities. *Ultrasound Med. Biol.* 2008 Aug. 34(8). 1261-71. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2008.01.010.
20. Falanga V. Wound healing and its impairment in the diabetic foot. *Lancet.* 2005 Nov 12. 366(9498). 1736-43. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67700-8.
21. Wang C.J., Kuo Y.R., Wu R.W., Liu R.T., Hsu C.S., Wang F.S., Yang K.D. Extracorporeal shockwave treatment for chronic diabetic foot ulcers. *J. Surg. Res.* 2009 Mar. 152(1). 96-103. DOI: 10.1016/j.jss.2008.01.026.
22. Mah T.F., O'Toole G.A. Mechanisms of biofilm resistance to antimicrobial agents. *Trends Microbiol.* 2001 Jan. 9(1). 34-9. DOI: 10.1016/s0966-842x(00)01913-2.
23. Monteiro D.R., Gorup L.F., Takamiya A.S., Ruvolo-Filho A.C., de Camargo E.R., Barbosa D.B. The growing importance of materials that prevent microbial adhesion: antimicrobial effect of medical devices containing silver. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2009 Aug. 34(2). 103-10. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2009.01.017.
24. de Mesy Bentley K.L., Galloway C.A., Muthukrishnan G., Echernacht S.R., Masters E.A., Zeiter S., Schwarz E.M., Leckenby J.I. Emerging electron microscopy and 3D methodologies to interrogate *Staphylococcus aureus* osteomyelitis in murine models. *J. Orthop. Res.* 2021 Feb. 39(2). 376-388. DOI: 10.1002/jor.24968.
25. Vijayakumar A.B., Yerriswamy P.R., Suphala B., Gopalakrishnan A., Vinod Kumar C.S. Microbiological and Antibiotic profile of osteomyelitis in tertiary care hospital. *Int. Surg. J.* 2021 Mar. 8(3). 910-4. DOI: 10.18203/2349-2902.isj20210926.
26. Von Eiff C., Overbeck J., Haupt G., Herrmann M., Winckler S., Richter K.D. et al. Bactericidal effect of extracorporeal shock waves on *Staphylococcus aureus*. *J. Med. Microbiol.* 2000 Aug. 49(8). 709-12. DOI: 10.1099/0022-1317-49-8-709.
27. Horn C., Mengele K., Gerdsmeyer L., Gradinger R., Gollwitzer H. The effect of antibacterial acting extracorporeal shockwaves on bacterial cell integrity. *Med. Sci. Monit.* 2009 Dec. 15(12). BR364-9. PMID: 19946225.
28. Gambihler S., Delius M. Transient increase in membrane permeability of L1210 cells upon exposure to lithotripter shock waves in vitro. *Naturwissenschaften.* 1992 Jul. 79(7). 328-9. DOI: 10.1007/BF01138714.
29. Gambihler S., Delius M., Ellwart J.W. Permeabilization of the plasma membrane of L1210 mouse leukemia cells using lithotripter shock waves. *J. Membr. Biol.* 1994 Sep. 141(3). 267-75. DOI: 10.1007/BF00235136.
30. Lew D.P., Waldvogel F.A. Osteomyelitis. *Lancet.* 2004 Jul 24-30. 364(9431). 369-79. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16727-5.
31. Qin H., Cao H., Zhao Y., Zhu C., Cheng T., Wang Q. et al. In vitro and in vivo anti-biofilm effects of silver nanoparticles immobilized on titanium. *Biomaterials.* 2014 Nov. 35(33). 9114-25. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2014.07.040.
32. Aslam S. Effect of antibacterials on biofilms. *Am. J. Infect. Control.* 2008 Dec. 36(10). S175.e9-11. DOI: 10.1016/j.ajic.2008.10.002.
33. Raad I., Hanna H., Jiang Y., Dvorak T., Reitzel R., Chaiban G. et al. Comparative activities of daptomycin, linezolid, and tigecycline against catheter-related methicillin-resistant *Staphylococcus bacteremic* isolates embedded in biofilm. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2007 May. 51(5). 1656-60. DOI: 10.1128/AAC.00350-06.
34. Wanner S., Gstöttner M., Meirer R., Hausdorfer J., Fille M., Stöckl B. Low-energy shock waves enhance the susceptibility of staphylococcal biofilms to antimicrobial agents in vitro. *J. Bone Joint Surg. Br.* 2011 Jun. 93(6). 824-7. DOI: 10.1302/0301-620X.93B6.23144.
35. Madron M.S., McClure S.R., Griffith R.W., Wang C. Absence of bactericidal effect of focused shock waves on an in vitro biofilm model of an implant. *Can. J. Vet. Res.* 2012 Apr. 76(2). 129-35. PMID: 23024455;
36. Qi X., Zhao Y., Zhang J., Han D., Han D., Chen C., et al. Increased Effects of Extracorporeal Shock Waves Combined with Gentamicin against *Staphylococcus aureus* biofilms in vitro and in vivo. *Ultrasound Med. Biol.* 2016 Sep. 42(9). 2245-52. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2016.04.018.
37. Horn C., Gerdsmeyer L., von Eiff C., Gradinger R., Gollwitzer H. Energy-dependent stimulatory and inhibitory effects of extracorporeal shock waves on bacteria and on gentamicin activity. *Med. Sci. Monit.* 2009 Jun. 15(6). MT77-83. PMID: 19478708.

38. Tsikopoulos K., Drago L., Koutras G., Givissis P., Vagdatli E., Soukiouoglou P. et al. Radial Extracorporeal Shock Wave Therapy against *Cutibacterium acnes* Implant-Associated Infections: An in Vitro Trial. *Microorganism*. 2020 May 15. 8(5). 743. DOI: 10.3390/microorganisms8050743.

39. Milstrey A., Rosslenbroich S., Everding J., Raschke M.J., Richards R.G., Moriarty T.F. et al. Antibiofilm efficacy of focused high-energy extracorporeal shockwaves and antibiotics in vitro. *Bone Joint Res*. 2021 Jan. 10(1). 77-84. DOI: 10.1302/2046-3758.101.BJR-2020-0219.R1.

40. Kamanli A., Sahin S., Kavuncu V., Felek S. Lumbar spondylodiscitis secondary to *Enterobacter cloacae* septicaemia after extracorporeal shock wave lithotripsy. *Ann. Rheum. Dis*. 2001 Oct. 60(10). 989-90. DOI: 10.1136/ard.60.10.989a.

41. Zannoud M., Ghadouane M., Kasmaoui E.H., Alami M., Jira H., Abbar M. Metastatic cerebral abscess from *Klebsiella pneumoniae* after extracorporeal shock wave lithotripsy for kidney stone (a case report). *Ann. Urol. (Paris)*. 2003 Apr. 37(2). 81-4. French. DOI: 10.1016/s0003-4401(03)00011-1.

42. Puetzler J., Milstrey A., Everding J., Raschke M., Arens D., Zeiter S. et al. Focused high-energy extracorporeal shockwaves as supplemental treatment in a rabbit model of fracture-related infection. *J. Orthop. Res*. 2020 Jun. 38(6). 1351-8. DOI: 10.1002/jor.24565.

43. Gollwitzer H., Roessner M., Langer R., Gloeck T., Diehl P., Horn C. et al. Safety and effectiveness of extracor-

poreal shockwave therapy: results of a rabbit model of chronic osteomyelitis. *Ultrason Med. Biol*. 2009 Apr. 35(4). 595-602. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2008.10.004.

44. Inanmaz M.E., Uslu M., Isik C., Kaya E., Tas T., Bayram R. Extracorporeal Shockwave Increases the Effectiveness of Systemic Antibiotic Treatment in Implant-Related Chronic Osteomyelitis: Experimental Study in a Rat Model. *J. Orthop. Res*. 2014 Jun. 32(6). 752-6. DOI: 10.1002/jor.22604.

45. Gnanadhas D.P., Elango M., Janardhanraj S., Srinandan C.S., Datey A., Strugnell R.A., Gopalan J., Chakravorty D. Successful treatment of biofilm infections using shock waves combined with antibiotic therapy. *Sci. Rep*. 2015 Dec 10. 5. 17440. DOI: 10.1038/srep17440.

46. Khatoon Z., McTiernan C.D., Suuronen E.J., Mah T.F., Alarcon E.I. Bacterial biofilm formation on implantable devices and approaches to its treatment and prevention. *Heliyon*. 2018 Dec 28. 4(12). e01067. doi: 10.1016/j.heliyon.2018.e01067.

47. Wang C.J., Huang H.Y., Yang K., Wang F.S., Wong M. Pathomechanism of shock wave injuries on femoral artery, vein and nerve. An experimental study in dogs. *Injury*. 2002 Jun. 33(5). 439-46. DOI: 10.1016/s0020-1383(02)00005-0.

Отримано/Received 01.08.2023

Рецензовано/Revised 11.08.2023

Прийнято до друку/Accepted 22.08.2023 ■

#### Information about authors

Genrich Gercen, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Orthopaedics and Traumatology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: gercen.h@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9204-1015>

Yuriy Remenyuk, neurologist, "Awatage" Medical Center (Kyiv), Kyiv, Ukraine; e-mail: remenyuk.yuk@gmail.com; phone: +380(97)4997985; <https://orcid.org/0009-0000-0175-2544>

Maryna Cikorska, neurologist, PhD, Associate Professor, "Awatage" Medical Center (Zaporizhzhia), Zaporizhzhia, Ukraine; e-mail: marinasikorskaa7@gmail.com; phone: +380(67)9018998; <https://orcid.org/0000-0003-0172-9509>

Genady Bilonozkin, PhD, Associate Professor at the Department of Department Orthopaedics and Traumatology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: bilonogkin@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9141-1539>

**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.

G.I. Gertsen<sup>1</sup>, Yu.K. Remenyuk<sup>2</sup>, M.V. Sikorska<sup>3</sup>, H.H. Bilonozhkin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>"Awatage" Medical Center, Kyiv, Ukraine

<sup>3</sup>"Awatage" Medical Center, Zaporizhzhia, Ukraine

### Extracorporeal shock wave therapy: options in chronic osteomyelitis (literature review)

**Abstract.** The use of extracorporeal shock wave therapy under experimental conditions has shown the effectiveness of the method in soft tissue and skeletal infections. In vitro, an energy-dependent effect of shock waves on reducing the viability of *Staphylococcus aureus* and other pathogenic flora was revealed. For the manifestation of the antibacterial activity of shock waves towards pathogenic bacteria of the typical flora in chronic osteomyelitis, at least 1,000 pulses were required, and for its almost complete eradication (99%), 4,000 pulses were applied at an energy flux density of 0.59–0.96 mJ/mm<sup>2</sup>. Most authors confirm the isolated (without antibiotics) antibacterial effect of shock waves in vitro, although there are opposite opinions. It is known that pathogenic bacteria, including *Staphylococcus aureus*, form protective biofilms on infected soft, bone tissues, implants. Due to this, the emerging infection is difficult to treat for a number of reasons — the biofilm prevents the penetration of antibiotics and immune cells. In vitro studies have shown that shock waves destroy biofilms of pathogenic bacteria and create conditions for a joint bactericidal effect with antibiotics. In vivo observations under the conditions of modeling experimental osteomyelitis in animals have demonstrated bacteriologically that extracorporeal shock wave therapy, when used alone,

does not have an antibacterial effect, however, a lower degree of osteomyelitis was detected morphologically. The authors stated the synergism of shock waves with antibiotics in the treatment of chronic osteomyelitis in animals, up to the bactericidal effect. Studies on the impact of shock waves on biofilms of pathogenic bacteria typical for soft tissue infections, chronic osteomyelitis, both in vivo and in vitro, showed that after the application of the method, the pathogenic flora becomes susceptible to antibiotic therapy. The currently widespread opinion about the contraindication of extracorporeal shock wave therapy in the presence of infection in the body, due to the risk of exacerbation of the inflammatory process, the likelihood of bacteremia, sepsis, and foci of secondary infection, has not been confirmed in the experimental studies in vivo. Many research have shown the absence of similar or other complications in animals after the use of shock waves. The analysis of the presented data indicates the need for further study of the mechanism of extracorporeal shock wave effect on chronic osteomyelitis, possible complications associated with the use of the method, as well as its approbation in the clinic.

**Keywords:** review; extracorporeal shock wave therapy; chronic osteomyelitis

Штробля В.В.<sup>1</sup>, Філіп С.С.<sup>1</sup>, Луценко Р.В.<sup>2</sup><sup>1</sup>ДВНЗ «Ужгородський національний університет», м. Ужгород, Україна<sup>2</sup>Полтавський державний медичний університет, м. Полтава, Україна

## Багатофункціональні можливості CO<sub>2</sub> для забезпечення фармакодинаміки карбокситерапії

**Резюме. Актуальність.** Щоб ідентифікувати потенційні можливості карбокситерапії, потрібно оцінити значення різних сигнальних механізмів чутливості організму до CO<sub>2</sub> та узагальнити знання про клітинні та молекулярні механізми організму, що лежать в основі корисних та безпечних ефектів карбокситерапії. Підвищений рівень CO<sub>2</sub> активує механізми, що переводять гіпоксію в режим виживання та фізіологічного гомеостазу. Баланс між прозапальною і протизапальною фазами при запаленні також зміщується у бік гомеостазу, коли тканинний рівень CO<sub>2</sub> підвищується, що дуже важливо для загоєння ран і переломів. Фізіологічні властивості CO<sub>2</sub> забезпечують оксигенацію, посилення процесів ангіогенезу, мітохондріального біогенезу, кровотоку в тканинах, протизапальну дію та зниження окиснювального стресу. Ці властивості CO<sub>2</sub> обумовлюють потенційне використання карбокситерапії як терапевтичного підходу при тканинній гіпоксії, для прискорення відновлення тканин та зменшення запалення. **Методи:** пошук наукової інформації про можливості CO<sub>2</sub> в медицині проведений в електронних базах PubMed, Google Scholar. **Результати.** Проаналізовані дані літератури щодо досліджень CO<sub>2</sub> спрямованих на механізми фармакологічної дії карбокситерапії, які вивчалися на моделях тварин *in vivo* і в дослідженнях за участю людей. **Висновки.** У цьому огляді наведені наукові дані, які підтверджують клінічні переваги при застосуванні терапевтичної дії CO<sub>2</sub> (карбокситерапії).

**Ключові слова:** CO<sub>2</sub>; карбокситерапія; ангіогенез; гіпоксія; ефект Бора

### Вступ

Для нормального клітинного дихання необхідний кисень, який виступає як акцептор в електрон-транспортній системі організму, а побічним продуктом цього процесу є вуглекислий газ (CO<sub>2</sub>). Тому нормальному функцію тканин забезпечує баланс між постачанням O<sub>2</sub> і видаленням CO<sub>2</sub>. При зниженні кровотоку в організмі або коли потреба тканин у кисні перевищує його постачання (зокрема, при виконанні фізичних вправ), виникає тканинна гіпоксія та накопичення продуктів метаболізму, зокрема CO<sub>2</sub> [9]. Останній викликає розширення кровоносних судин, збільшення постачання O<sub>2</sub> у тканини та видалення з організму метаболітів [9]. Ця метаболічна регуляція кровообігу за допомогою CO<sub>2</sub> гарантує адекватне кровопостачання органів, стабільність мікросудин і постачання O<sub>2</sub>, що відповідає локальним потребам тканин [20, 34].

Водночас стан, викликаний стійкою гіпоксією, призводить до уповільнення ступеня метаболізму (який

залежить від процесу гліколізу) і хронічного запально-го стану, що виникає через збільшення продукції фактора 1α (HIF-1α), який індукується в умовах гіпоксії. Множинні транскрипційні відповіді на рівень HIF-1α сприяють виживанню клітин, запобігаючи їх загибелі у відповідь на тривалу гіпоксію [20]. Крім впливу на виживання клітин, основною функцією HIF-1α є активація транскрипції генів, що беруть участь у зростанні нових кровоносних судин, а неоваскуляризація поліпшує кровообіг, постачаючи більше O<sub>2</sub> до тканин, і таким чином усуває гіпоксію [20]. У свою чергу, клітинний фермент 5'АМФ-активована протеїнкіназа (АМФК) впливає на енергетичний баланс клітини, контролюючи співвідношення АТФ : АМФ [36]. При порушенні балансу останнього АМФК відновлює енергетичний баланс, пригнічуючи анаболічні реакції, що споживають АТФ, та стимулюючи катаболічні процеси, що генерують АТФ. Активація АМФК в ендотеліальних клітинах судин призводить до поліпшення процесу ва-



зодилатації та зростання нових кровоносних судин, що збільшує кровотік і постачання кисню до тканин, тим самим відновлюючи нормальну їх функцію [36]. При прискоренні процесів метаболізму в тканинах підвищується рівень  $\text{CO}_2$ , який діє як чутливий тригер для клітинних відповідей на гіпоксію, модулюючи фізіологічні сигнальні шляхи (наприклад, HIF-1 $\alpha$  та AMФК) для відновлення нормальної функції тканин та гомеостазу.

## Результати та їх обговорення

Як лікувальний засіб  $\text{CO}_2$  використовується майже сотню років, починаючи із застосування гарячих джерел Європи: лікувальні ефекти останніх пояснюються наявністю  $\text{CO}_2$  у воді [36]. Сьогодні є багато методів використання терапевтичних можливостей  $\text{CO}_2$ , зокрема карбокситерапія [2, 4, 8]. Схеми карбокситерапії, які зараз широко використовуються, включають і газовані ванни (купелі). Досліджено вплив карбокситерапії (купелі із  $\text{CO}_2$ ) на задні кінцівки діабетичних тварин з периферичною ішемією [47]. Діабетичні тварини піддавалися терапії за допомогою водяної купелі з  $\text{CO}_2$ : 20 хв на день упродовж 5 днів на тиждень протягом 4 тижнів. Як піковий, так і середній кровотік, на відміну від мінімального кровотоку, у діабетичних ішемізованих кінцівках був збільшений приблизно в 2 рази при застосуванні водяної купелі з  $\text{CO}_2$ . Морфологічне дослідження зрізів тканин задніх кінцівок виявило двократне збільшення кількості дрібних артерій у діабетично-ішемізованих тварин. Отже, терапія ваннами з  $\text{CO}_2$  збільшує кровотік і сприяє розвитку ангиогенезу в скелетних м'язах діабетичних ішемізованих тварин і, таким чином, може бути корисна для лікування захворювань периферичних артерій при діабеті [46, 47].

Інші автори [48] розробили систему введення  $\text{CO}_2$  з використанням черезшкірного гідрогелю з  $\text{CO}_2$ , що посилює абсорбцію  $\text{CO}_2$  і адаптера  $\text{CO}_2$ , який ізолює поверхню тіла і сприяє проникненню цього газу в організм. У цій системі гідрогель з  $\text{CO}_2$  наноситься на будь-яку ділянку тіла та проникає в тканини організму. Крім того, така система забезпечує просту стерилізацію і не є інвазивною [39]. Склад гідрогелю з  $\text{CO}_2$ , який отримували від NeoChemir Inc., Кобе, Японія: карбомер (0,65 %), гліцерин (5,00 %), гідроксид натрію (0,18 %), альгінат натрію (0,15 %), дигідрофосфат натрію (0,15 %), метилпарабен (0,10 %) і деіонізована вода (баланс) [39].

Інший варіант черезшкірного методу введення  $\text{CO}_2$  був апробований в онкології [48]. Шкіру навколо імплантованої пухлини у мишей вкривали гідрогелем  $\text{CO}_2$  й ізолювали поліетиленовим пакетом, через який вводили газ  $\text{CO}_2$ . Уведення  $\text{CO}_2$  розпочинали через 14 днів після імплантації клітин пухлини та проводили двічі на тиждень протягом 2 тижнів [48]. Гіпоксія-індукований фактор 1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) і забарвлення карбоангідази використовували для оцінки рівня клітинної гіпоксії. Було підтверджено, що імунодепресивні фактори пухлини зменшувалися під час місцевого введення  $\text{CO}_2$  на даній моделі. Отже,  $\text{CO}_2$  потенційно може поліпши-

ти гіпоксичне середовище в пухлинах, а комбіноване використання  $\text{CO}_2$  з хіміотерапією може поліпшити імуносупресію пухлини [18, 48]. Також досліджені внутрішньоартеріальні інфузії розчинів, насичених  $\text{CO}_2$ , у пухлини [18]. Це дослідження було спрямоване на оцінку ефективності внутрішньоартеріального введення розчину, насиченого  $\text{CO}_2$ , в підвищенні чутливості до протиракового ефекту цисплатину на моделі пухлини печінки кролів. Результатом цього дослідження є те, що внутрішньоартеріальне введення розчину, насиченого  $\text{CO}_2$ , інгібує ріст пухлини печінки і посилює протираковий ефект цисплатину [18].

На сьогодні досліджуються різні шляхи введення та терапевтичні методи використання  $\text{CO}_2$ : внутрішньочеревне введення  $\text{CO}_2$  [13], вдихання  $\text{CO}_2$  або гіперкапнія [8], газована паста або гель з  $\text{CO}_2$  [4] та інші. Паста була отримана від TESH (Кобе, Японія), містить гідрокарбонат натрію і яблучну кислоту, які утворюють газоподібний  $\text{CO}_2$ . Рану щурів обробляли пастою з  $\text{CO}_2$  10 хвилин щодня після операції. У щурів контрольної групи рани залишали необробленими, тобто без пасти  $\text{CO}_2$ . Стан ран спостерігали через 3, 7, 14 і 21 день після поранення, аналізуючи їх діаметр, експресію генів маркерів запалення: судинно-ендотеліального фактора росту (VEGF), трансформуючого фактора росту  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), фактора, що індукується гіпоксією (HIF-1 $\alpha$ ), інтерлейкінів (IL-1 $\beta$  та IL-6) з використанням кількісної полімеразної ланцюгової реакції. Результати цього дослідження продемонстрували, що паста з  $\text{CO}_2$  прискорює загоєння ран у щурів шляхом посилення фактора VEGF і TGF- $\beta$  і пригнічення HIF-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  і IL-6 [4], оскільки черезшкірне поглинання  $\text{CO}_2$  посилює вазодилатацію, кровотік, ефект Бора і парціальний тиск  $\text{O}_2$  в тканинах.

Сьогодні черезшкірна терапія  $\text{CO}_2$  широко використовується в косметології завдяки поліпшенню процесів оксигенації, взаємодії з регуляторами тканинної перфузії та руйнуванню мембран жирових клітин [40]. Отже, карбокситерапія може призвести до естетичних поліпшень при різних патологічних станах [2].

Загоєння ран є складним процесом, який містить: запалення, утворення грануляційної тканини, реепітелізацію, формування і ремоделювання матриксу тощо [5, 6]. Численні клітини, фактори росту і цитокіни відіграють важливу роль у загоєнні ран. Так, на моделі дефекту шкіри у щурів досліджена роль VEGF, TGF- $\beta$ , HIF-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  і IL-6 у механізмі дії  $\text{CO}_2$ . Було показано, що паста з  $\text{CO}_2$  прискорює загоєння ран шляхом посилення активації VEGF і TGF- $\beta$  і пригнічення HIF-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  і IL-6. Встановлено, що застосування пасти з  $\text{CO}_2$  прискорювало загоєння ран завдяки поліпшенню ангиогенезу і зниженню експресії запальних цитокінів [4].

Також натеper широко використовуються підшкірні мікроін'єкції  $\text{CO}_2$  [2]. Тривалість таких процедур карбокситерапії в основному становить 1–20 хв, схеми лікування варіюють від 1 до 3 днів, а кількість процедур — від 1 (підшкірні ін'єкції, внутрішньоартеріальні інфузії газових розчинів у пухлини, внутрішньочеревинне введення) до 4–20 (для інших методів

лікування). Дослідження схеми дозування CO<sub>2</sub> продемонструвало, що таке лікування має застосовуватися кожні 2–3 дні, щоб воно було ефективним при загоєнні переломів [30].

Крім того, сучасні дослідження довели, що терапевтична дія CO<sub>2</sub> надає істотний і тривалий позитивний вплив на процеси запалення, оксигенацію, ангиогенез і загоєння.

Сьогодні продовжуються дослідження з вивчення терапевтичного впливу CO<sub>2</sub> на рани та переломи. Так, у дослідженні на щурах, що отримували трансдермальне CO<sub>2</sub>, продемонстровано поліпшення стану пошкоджених ділянок шкіри через посилення кровотоку та більшу щільність капілярів [6, 38], що корелює з підвищеною експресією генів основних факторів зростання фібробластів та зростання ендотелію судин (VEGF), але на фоні парадоксального зниження рівня HIF-1α. В іншому ретроспективному дослідженні як результат місцевого лікування — нашкірного нанесення гелю з CO<sub>2</sub> (86 пацієнтів із хронічними ранами та 17 пацієнтів із гострими ранами) у всіх пацієнтів спостерігали поліпшене загоєння ран: проникнення CO<sub>2</sub> у грануляційну тканину рани поліпшувало мікроциркуляцію та сприяло загоєнню [45].

Хронічні рани іноді дуже важко піддаються лікуванню, тому важливо знати, яка ад'ювантна терапія доступна та підтверджена як ефективна. Хворі на діабет часто мають хронічні рани, які не гояться, оскільки гіперглікемія при діабеті призводить до запалення, погіршеної оксигенації, втрати капілярів і зрештою до необхідності ампутації. Тому діабет є фактором ризику захворювання периферичних артерій і зниження кровотоку, що часто призводить до хронічних ран. Подвійне сліпе дослідження показало, що терапія за допомогою нашкірного нанесення CO<sub>2</sub> лікує такі рани [24]: 66 % ран, оброблених гелем CO<sub>2</sub>, повністю загоїлися, а розмір ран зменшився на 99 %, тоді як у контрольній групі жодна з ран не загоїлася повністю. Зважаючи на ці результати, черезшкірне застосування CO<sub>2</sub> є ефективною ад'ювантною терапією при лікуванні хронічних ран. Оскільки принцип дії терапії CO<sub>2</sub> полягає у поліпшенні васкуляризації, її можна комбінувати з іншими терапевтичними методами, особливо для лікування тяжких та хірургічних ран. Крім того, терапевтичний потенціал CO<sub>2</sub> виправляє і відновлює гомеостаз в організмі [24].

Сьогодні клініцисти мають обмежені можливості поліпшити загоєння переломів кісток, однак відомо, що при цьому кровотік та ангиогенез у місці перелому мають велике значення. Одночасно відомо, що у щурів із переломами довгих кісток при лікуванні нашкірним введенням CO<sub>2</sub> зрощення переломів прискорювалося [21, 30]. Це пов'язано з тим, що під дією CO<sub>2</sub> збільшується кровотік, а велика щільність капілярів у місці перелому супроводжується підвищеною експресією хондрогенних і остеогенних генів, що призводить до ранньої продукції колагену і хрящів. Крім того, збільшення ангиогенезу і кровотоку, викликане нашкірним нанесенням CO<sub>2</sub>, сприяє утворенню но-

вих кровоносних судин і трансформації безсудинного хрящового матриксу у васкуляризовану кісткову тканину [35].

У наступному дослідженні у I фазі клінічних випробувань, що включали 19 пацієнтів з переломами нижніх кінцівок, на уражену кінцівку наносили гідрогель CO<sub>2</sub> і вимірювали кровотік в обох кінцівках. Гідрогель з CO<sub>2</sub> наносили на зламані нижні кінцівки пацієнтів упродовж 4 тижнів після операції. Як критерій ефективності вимірювали кровотік на рівні місця перелому і на ділянці в 5 см від перелому в ураженій кінцівці за допомогою лазерного доплерівського витратоміру крові. Терапія з трансдермальним нанесенням CO<sub>2</sub> сприяла двократному збільшенню кровотоку в зламані кінцівках та посиленню місцевої оксигенації, що важливо для загоєння тканин [28].

Лікування ішемії кінцівок, викликані захворюванням периферичних судин, є дуже складним завданням і зазвичай включає множинні операції, а іноді і втрату пальців ніг і/або кінцівок. Експерименти на мишах і щурах з односторонньою ішемією задніх кінцівок показали, що карбокситерапія (ванни з CO<sub>2</sub> і нашкірне нанесення гелю з CO<sub>2</sub>) індукувала підвищені рівні VEGF та активацію системи оксиду азоту — циклічного гуанозинмонофосфату для збільшення припливу крові до кінцівки [16, 17]. Аналогічні результати були одержані в іншому досліді: миші з односторонньою ішемією задніх кінцівок були оброблені газом CO<sub>2</sub> (нижню частину тіла мишей поміщали в поліетиленовий пакет, наповнений CO<sub>2</sub>, на 10 хвилин щодня). Результати цього досліді підтвердили лікувальну дію CO<sub>2</sub> [17].

Крім того, купання у воді, збагаченій CO<sub>2</sub>, викликає вазодилатацію, що було підтверджено в дослідженні, у якому односторонню ішемію задніх кінцівок мишей індукували резекцією стегнових артерій та занурювали у збагачену CO<sub>2</sub> воду (концентрація CO<sub>2</sub> від 1000 до 1200 мг/л) при температурі 37 °C протягом 10 хвилин один раз на день. Лазерна доплерівська візуалізація виявила посилення перфузії крові в ішемізованих кінцівках після купання з CO<sub>2</sub> (збільшення на 38 % на 28-й день, P < 0,001). Ангіографія та імуногістохімія виявили збільшення утворення колатеральних судин і щільності капілярів (у 4,1 і 3,7 раза відповідно, P < 0,001). Рівні mPNC, VEGF, фосфорилування NO-синтази і накопичення цГМФ у м'язах задніх кінцівок, оброблених CO<sub>2</sub>, були підвищені (у 7; 2,4 і 3,4 раза відповідно). Це дослідження демонструє, що купання у воді з CO<sub>2</sub> ішемізованих задніх кінцівок викликає індукцію локального синтезу VEGF, що призводить до NO-залежного утворення нових судин, пов'язаного з мобілізацією ендотеліальних клітин-попередників [17].

Післяопераційний біль є серйозною проблемою у пацієнтів і часто погано піддається лікуванню. Дослідження показали, що карбокситерапія може бути корисна для усунення болю, оскільки вона збільшує оксигенацію тканин. Використання CO<sub>2</sub> для лікування станів, пов'язаних з болем, як-от міофасціальний синдром та фіброміалгія, теж відомо [1]. Також є повідомлення, що карбокситерапія (12 внутрішньошкірних

ін'єкцій CO<sub>2</sub> у періоральній ділянці) успішно купірувала симптом стійкого післяопераційного невропатичного лицьового болю, а знеболюючий ефект тривав два місяці після лікування [23].

Трансдермальне нанесення CO<sub>2</sub> поліпшує кровотік при захворюваннях периферичних судин [43]. Нижні кінцівки у 68 пацієнтів із захворюванням периферичних артерій поміщалися у ванну з CO<sub>2</sub> (10 хвилин двічі на день протягом не менше ніж 2 місяці). У цьому дослідженні вдалося врятувати 69 кінцівок (83,1 %), а також були збережені 27 із 28 кінцівок (96,4 %) з виразкою і гангреню тільки на одному пальці, 13 із 16 кінцівок (81,2 %) — з виразкою на декількох пальцях і 29 із 39 кінцівок (74,4 %) — на усіх пальцях [43]. Отже, черезшкірно введений CO<sub>2</sub> діє як судинорозширювальний засіб, відкриваючи нефункціонуючі капіляри для збільшення площі дифузії O<sub>2</sub>. В іншому проспективному контрольованому клінічному дослідженні послідовне застосування води, збагаченої CO<sub>2</sub>, порівнювали з прісною водою. Для цього 24 пацієнти з оклюзійним захворюванням периферичних артерій були розподілені на дві групи: нижні кінцівки першої групи занурювали в прісну воду, а другої — у воду, збагачену CO<sub>2</sub>, у стандартних умовах (температура 33 °C, глибина 40 см, час занурення 30 хв, п'ять разів на тиждень упродовж 4 тижнів). Застосування води, збагаченої CO<sub>2</sub>, збільшило піковий артеріальний кровотік, напруження O<sub>2</sub> і дистанцію безболісної ходьби, тоді як застосування прісної води не змінило ці показники [1, 14].

Отже, підвищення концентрації CO<sub>2</sub> у тканинах впливає як на кровотік (тканинну перфузію), так і на здатність гемоглобіну вивільняти O<sub>2</sub> (зрушення кривої дисоціації O<sub>2</sub>, відоме як ефект Бора). Цей ефект датський вчений Хрiстiан Бор в 1904 році описав як реакцію, при якій CO<sub>2</sub> у тканинах реагує з молекулами води з утворенням вугільної кислоти. Остання, у свою чергу, знижує рН тканин і, як наслідок, послаблює зв'язок між гемоглобіном і киснем [1]. Подальші хімічні реакції (зменшення двовалентних іонів кальцію і розщеплювання вугільної кислоти, що утворилася, на H<sup>+</sup> і HCO<sub>3</sub>) сприяють виникненню гідрокарбонату кальцію, що переводить кисле середовище в лужне, яке зрештою сприяє знеболюючій і спазмолітичній дії. Отже, відбувається зниження тонуусу артерій і капілярів та поліпшення трофіки тканин [1, 39].

Таким чином, CO<sub>2</sub> при його трансдермальному нанесенні може мати терапевтичний ефект для регенерації м'язів і відновлення їх після травми. Так, у щурів з ушкодженням скелетних м'язів м'язові волокна повністю відновились на шостому тижні лікування CO<sub>2</sub>, але лише частково відновлювалися в групі щурів без лікування [3]. У цих щурів проводили гістологічний та імуофлуоресцентний аналізи і вимірювали зміни м'язової маси. Пошкоджені м'язові волокна були повністю відновлені на шостому тижні в групі, яка отримувала CO<sub>2</sub>, але тільки частково в групі, яка не отримувала лікування CO<sub>2</sub>. Відновлення базальної і плазматичної мембран м'язів істотно не відрізнялося між групами, але синтез м'язового білка був значно ви-

щий у групі щурів, що отримували CO<sub>2</sub>, і значно більше було капілярів у скелетних м'язах через чотири тижні після травми [3].

Ангіогенез є необхідною умовою морфологічного і функціонального загоєння, що приводить до відновлення пошкоджених судин, кровотоку і процесу постачання тканинам кисню. Трансдермальне введення CO<sub>2</sub> прискорює відновлення м'язових ушкоджень шляхом збільшення постачання O<sub>2</sub>, а також мітохондріального біогенезу (сприяючи активізації VEGF для стимуляції неоваскуляризації, що активує міогенез). Отже, трансдермальна терапія CO<sub>2</sub> зменшує атрофію скелетних м'язів, викликану ушкодженнями нерва або після перелому кінцівок [29].

Окрім регенеративної дії, CO<sub>2</sub> чинить протизапальну дію [13]. Так, на лапароскопічних моделях сепсису у щурів внутрішньоочеревинне введення CO<sub>2</sub> значно збільшувало виживаність щурів [13]. Цей ефект CO<sub>2</sub> супроводжується специфічним зміщенням рівня інтерлейкіну-10 (IL-10) в плазмі і зниженням рівня фактора некрозу пухлини α, що збільшує виживаність тварин із сепсисом і зменшує запалення [37].

Важливо також відмітити, що терапія CO<sub>2</sub> посилює ефекти хіміотерапії [18]: CO<sub>2</sub> може зменшити потенційний розмір пухлин, коли лікування CO<sub>2</sub> поєднується з хіміотерапією або опроміненням [42]. У пухлині спостерігається гіпоксія, яка підтримує життя метастатичних клітин шляхами, що запускаються HIF-1α. Здатність CO<sub>2</sub> збільшувати кровотік може підвищувати оксигенацію ядра пухлини, знижуючи рівні HIF-1α, і цим зменшити запалення. Ці дані підтверджують, що CO<sub>2</sub> є критичним метаболічним фактором, який запускає ангіогенез і мітохондріальний біогенез. Отже, CO<sub>2</sub> є не лише метаболічним продуктом, але може бути газоподібною сигнальною молекулою, аналогічною NO, монооксиду вуглецю і сірководню, а модуляція його терапевтичних рівнів за допомогою карбокситерапії може посилити хіміотерапію пухлин.

Підвищення концентрації CO<sub>2</sub> у тканинах збільшує потік крові [25], що сприяє насиченню тканин киснем, і, крім того, збільшення кровотоку стимулює розширення кровоносних судин [31]. Ця судинорозширювальна дія частково пов'язана з індукцією CO<sub>2</sub> вироблення ендотелієм NO, який діє через активацію циклічного гуанозинмонофосфату і може знижувати тонус артерій, а також за рахунок ослаблення інгібування ферменту ендотеліальної NO-синтази [16]. Отже, одноразове введення CO<sub>2</sub> зменшує тонус артерій і таким чином знижує периферичний судинний опір у пацієнтів з артеріальною гіпертензією [26].

Ангіогенез є важливою частиною процесу загоєння і, як відомо, збільшується у відповідь на тканинну гіпоксію. Остання індукує транскрипцію ангіогенних генів, як-от VEGF, частково шляхом стабілізації факторів транскрипції, що індукуються гіпоксією [12]. Дефіцит кровотоку теж призводить до гіпоксії (у тканинах накопичується підвищений рівень CO<sub>2</sub>). Одноразове введення CO<sub>2</sub> може стимулювати вазодилата-

цію і посилити вивільнення  $O_2$  з гемоглобіну завдяки ефекту Бора. Повторні застосування  $CO_2$  підтримують постачання  $O_2$  у тканини і стимуляцію ангиогенезу [15, 21, 25, 29, 38, 47]. Крім того, реакція на  $CO_2$  включає збільшення VEGF [15, 21, 25, 29, 38, 47]. Цікаво, що хоча терапевтичне введення  $CO_2$  стимулює ангиогенез, одночасно він зменшує або запобігає продукції HIF-1 $\alpha$  [32]. Одним із механізмів опосередкованого  $CO_2$  пригнічення HIF-1 $\alpha$  є рН-залежна та  $O_2$ -незалежна деградація HIF-1 $\alpha$  [41].

Крім того, відомо, що  $CO_2$  може протидіяти запаленню. Так,  $CO_2$  може викликати специфічні події транскрипції дозозалежним чином [10]: NF- $\kappa$ B є головним регулятором сенсорних і сигнальних шляхів, які індукують транскрипцію безлічі прозапальних генів [13].  $CO_2$  припиняє запалення, зв'язуючись з убіквітином, який є висококонсервативним білком (регулює як білкову активність, так і білкову деградацію за допомогою кон'югації з білками-мішенями) [33]. Убіквітин ремодельовується і трансформується в протеасому, що безпосередньо знижує реакцію NF- $\kappa$ B [19, 22]. Останнє було зазначено як індукована  $CO_2$  дезактивація NF- $\kappa$ B [19]. Крім того,  $CO_2$  може зменшити запалення шляхом зменшення АФК, що утворюються під час різних фаз запалення [7, 11, 44]. Як відмітили A. Veselá, J. Wilhelm [44],  $CO_2$  запобігає окиснювальному uszkodженню тканин, поглинаючи пероксинітрид. Крім того,  $CO_2$  може захищати супероксиддисмутазу від uszkodжень, викликаних перекисом водню. Найбільш значна антиоксидантна роль  $CO_2$  *in vivo* полягає в його здатності стабілізувати комплекс залізо — трансферин і тим самим запобігати участі цього комплексу в ініціації вільнорадикальних реакцій [4]. Хоча докази взаємозв'язку між терапією  $CO_2$  і окиснювальним стресом обмежені, A. Veselá, J. Wilhelm вважають, що  $CO_2$  відіграє захисну роль у нейтралізації вільних радикалів і пригніченні окиснювального метаболізму [44]. Недавнє дослідження показало, що  $CO_2$  може знизити рівень асиметричного диметиларгініну, який є маркером окиснювального стресу [27].

## Висновок

Проведений огляд літератури узагальнює знання про молекулярні та клітинні механізми  $CO_2$ , що лежать в основі корисних та безпечних ефектів при використанні карбокситерапії. Через реакції на гіпоксію  $CO_2$  захищає тканину, сприяє переходу в режим виживання при тяжкій і/або стійкій гіпоксії. Фізіологічні властивості  $CO_2$  включають: підвищену оксигенацію, посилення ангиогенезу та мітохондріального біогенезу, протизапальну дію, сприяють зниженню окиснювального стресу і посиленню кровотоку в тканинах. Таким чином, терапевтичний газ  $CO_2$  ефективний при багатьох патологічних процесах і може стати доповненням терапії при різних захворюваннях.

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

## Список літератури

1. Дроговоз С., Калько К., Сырова Г., Столетов Ю.В., Борисюк И., Коваленко Д.В. и др. Универсальность карбокситерапии в патогенетической терапии. *Pharmacologyonline*. 2021. (3). 1522-1531.
2. Ahramiyanpour N., Shafie'i M., Sarvipour N., Amiri R., Akbari Z. Carboxytherapy in dermatology: A systematic review. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2022. 21(5). 1874-1894. <https://doi.org/10.1111/jocd.14834>.
3. Akahane S., Sakai Y., Ueha T., Nishimoto H., Inoue M., Niikura T., et al. Transcutaneous carbon dioxide application accelerates muscle injury repair in rat models. *International Orthopaedics*. 2017. 41(5). 1007-1015. <https://doi.org/10.1007/s00264-017-3417-2>.
4. Amano-Iga R., Hasegawa T., Takeda D., Murakami A., Yatagai N., Saito I., et al. Local Application of Transcutaneous Carbon Dioxide Paste Decreases Inflammation and Accelerates Wound Healing. *Cureus*. 2021. 13(11). e19518. <https://doi.org/10.7759/cureus.19518>.
5. Barrientos S., Stojadinovic O., Golinko M.S., Brem H., Tomic-Canic M. Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair and Regeneration: official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society*. 2008. 16(5). 585-601. <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2008.00410.x>.
6. Baum C.L., Arpey C.J. Normal cutaneous wound healing: clinical correlation with cellular and molecular events. *Dermatologic Surgery: official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.]*. 2005. 31(6). 674-686. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2005.31612>.
7. Bolevich S., Kogan A.H., Zivkovic V., Djuric D., Novikov A.A., Vorobyev S.I., et al. Protective role of carbon dioxide (CO<sub>2</sub>) in generation of reactive oxygen species. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2016. 411(1-2). 317-330. <https://doi.org/10.1007/s11010-015-2594-9>.
8. Contreras M., Masterson C., Laffey J.G. Permissive hypercapnia: what to remember. *Current Opinion in Anaesthesiology*. 2015. 28(1). 26-37. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000151>.
9. Crystal G.J. Carbon Dioxide and the Heart: Physiology and Clinical Implications. *Anesthesia and Analgesia*. 2015. 121(3). 610-623. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000000820>.
10. Cummins E.P., Oliver K.M., Lenihan C.R., Fitzpatrick S.F., Bruning U., Scholz C.C., et al. NF- $\kappa$ B links CO<sub>2</sub> sensing to innate immunity and inflammation in mammalian cells. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*. 2010. 185(7). 4439-4445. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1000701>.
11. Dogliotti G., Galliera E., Iorio E., De Bernardi Di Valserra M., Solimene U., Corsi M.M. Effect of immersion in CO<sub>2</sub>-enriched water on free radical release and total antioxidant status in peripheral arterial occlusive disease. *International Angiology: a journal of the International Union of Angiology*. 2011. 30(1). 12-17.
12. Ferrara N., Gerber H.P., LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nature Medicine*. 2003. 9(6). 669-676. <https://doi.org/10.1038/nm0603-669>.
13. Hanly E.J., Fuentes J.M., Aurora A.R., Bachman S.L., De Maio A., Marohn M.R., et al. Carbon dioxide pneumoperitoneum prevents mortality from sepsis. *Surgical Endoscopy*.

2006. 20(9). 1482-1487. <https://doi.org/10.1007/s00464-005-0246-y>.

14. Hartmann B.R., Bassenge E., Hartmann M. Effects of serial percutaneous application of carbon dioxide in intermittent claudication: results of a controlled trial. *Angiology*. 1997. 48(11). 957-963. <https://doi.org/10.1177/000331979704801104>.

15. Inoue M., Sakai Y., Oe K., Ueha T., Koga T., Nishimoto H., et al. Transcutaneous carbon dioxide application inhibits muscle atrophy after fracture in rats. *Journal of Orthopaedic Science: official journal of the Japanese Orthopaedic Association*. 2020. 25(2). 338-343. <https://doi.org/10.1016/j.jos.2019.03.024>.

16. Irie H., Tatsumi T., Takamiya M., Zen K., Takahashi T., Azuma A., et al. Carbon dioxide-rich water bathing enhances collateral blood flow in ischemic hindlimb via mobilization of endothelial progenitor cells and activation of NO-cGMP system. *Circulation*. 2005. 111(12). 1523-1529. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000159329.40098.66>.

17. Izumi Y., Yamaguchi T., Yamazaki T., Yamashita N., Nakamura Y., Shiota M., et al. Percutaneous carbon dioxide treatment using a gas mist generator enhances the collateral blood flow in the ischemic hindlimb. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2015. 22(1). 38-51. <https://doi.org/10.5551/jat.23770>.

18. Katayama N., Sugimoto K., Okada T., Ueha T., Sakai Y., Akiyoshi H., et al. Intra-arterially infused carbon dioxide-saturated solution for sensitizing the anticancer effect of cisplatin in a rabbit VX2 liver tumor model. *International Journal of Oncology*. 2017. 51(2). 695-701. <https://doi.org/10.3892/ijo.2017.4056>.

19. Keogh C.E., Scholz C.C., Rodriguez J., Selfridge A.C., von Kriegesheim A., Cummins E.P. Carbon dioxide-dependent regulation of NF- $\kappa$ B family members RelB and p100 gives molecular insight into CO<sub>2</sub>-dependent immune regulation. *The Journal of Biological Chemistry*. 2017. 292(27). 11561-11571. <https://doi.org/10.1074/jbc.M116.755090>.

20. Kierans S.J., Taylor C.T. Regulation of glycolysis by the hypoxia-inducible factor (HIF): implications for cellular physiology. *The Journal of Physiology*. 2021. 599(1). 23-37. <https://doi.org/10.1113/JP280572>.

21. Koga T., Niikura T., Lee S.Y., Okumachi E., Ueha T., Iwakura T., et al. Topical cutaneous CO<sub>2</sub> application by means of a novel hydrogel accelerates fracture repair in rats. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American volume*. 2014. 96(24). 2077-2084. <https://doi.org/10.2106/JBJS.M.01498>.

22. Linthwaite V.L., Pawloski W., Pegg H.B., Townsend P.D., Thomas M.J., So V.K.H., et al. Ubiquitin is a carbon dioxide-binding protein. *Science Advances*. 2021. 7(39). eabi5507. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abi5507>.

23. Lopes Machado C., Lopes Machado M., Lourenço Lopes L. Analgesic Effect of Carboxytherapy for Postoperative Neuropathic Facial Pain: A Case Report. *Cureus*. 2022. 14(6). e26301. <https://doi.org/10.7759/cureus.26301>.

24. Macura M., Ban Frangez H., Cankar K., Finžgar M., Frangez I. The effect of transcutaneous application of gaseous CO<sub>2</sub> on diabetic chronic wound healing — A double-blind randomized clinical trial. *International Wound Journal*. 2020. 17(6). 1607-1614. <https://doi.org/10.1111/iwj.13436>.

25. Matsumoto T., Tanaka M., Ikeji T., Maeshige N., Sakai Y., Akisue T., et al. Application of transcutaneous carbon dioxide improves capillary regression of skeletal muscle in hyperglycemia. *The Journal of Physiological Sciences: JPS*. 2019. 69(2). 317-326. <https://doi.org/10.1007/s12576-018-0648-y>.

26. Németh B., Kiss I., Ajtay B., Péter I., Kreska Z., Cziráki A., et al. Transcutaneous Carbon Dioxide Treatment Is Capable of Reducing Peripheral Vascular Resistance in Hypertensive Patients. *In vivo (Athens, Greece)*. 2018. 32(6). 1555-1559. <https://doi.org/10.21873/invivo.11414>.

27. Nemeth B., Kiss I., Jencsik T., Peter I., Kreska Z., Koszegi T., et al. Angiotensin-converting Enzyme Inhibition Improves the Effectiveness of Transcutaneous Carbon Dioxide Treatment. *In vivo (Athens, Greece)*. 2017. 31(3). 425-428. <https://doi.org/10.21873/invivo.11077>.

28. Niikura T., Iwakura T., Omori T., Lee S.Y., Sakai Y., Akisue T., et al. Topical cutaneous application of carbon dioxide via a hydrogel for improved fracture repair: results of phase I clinical safety trial. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2019. 20(1). 563. <https://doi.org/10.1186/s12891-019-2911-7>.

29. Nishimoto H., Inui A., Ueha T., Inoue M., Akahane S., Harada R., et al. Transcutaneous carbon dioxide application with hydrogel prevents muscle atrophy in a rat sciatic nerve crush model. *Journal of Orthopaedic Research: official publication of the Orthopaedic Research Society*. 2018. 36(6). 1653-1658. <https://doi.org/10.1002/jor.23817>.

30. Oda T., Iwakura T., Fukui T., Oe K., Mifune Y., Hayashi S., et al. Effects of the duration of transcutaneous CO<sub>2</sub> application on the facilitatory effect in rat fracture repair. *Journal of Orthopaedic Science: official journal of the Japanese Orthopaedic Association*. 2020. 25(5). 886-891. <https://doi.org/10.1016/j.jos.2019.09.017>.

31. Ogoh S., Nagaoka R., Mizuno T., Kimura S., Shidahara Y., Ishii T., et al. Acute vascular effects of carbonated warm water lower leg immersion in healthy young adults. *Physiological Reports*. 2016. 4(23). e13046. <https://doi.org/10.14814/phy2.13046>.

32. Onishi Y., Akisue T., Kawamoto T., Ueha T., Hara H., Toda M., et al. Transcutaneous application of CO<sub>2</sub> enhances the antitumor effect of radiation therapy in human malignant fibrous histiocytoma. *International Journal of Oncology*. 2014. 45(2). 732-738. <https://doi.org/10.3892/ijo.2014.2476>.

33. Rahimi N. The ubiquitin-proteasome system meets angiogenesis. *Molecular Cancer Therapeutics*. 2012. 11(3). 538-548. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-11-0555>.

34. Reglin B., Pries A.R. Metabolic control of microvascular networks: oxygen sensing and beyond. *Journal of Vascular Research*. 2014. 51(5). 376-392. <https://doi.org/10.1159/000369460>.

35. Rivers R.J., Meininger C.J. The Tissue Response to Hypoxia: How Therapeutic Carbon Dioxide Moves the Response toward Homeostasis and Away from Instability. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023. 24(6). 5181. <https://doi.org/10.3390/ijms2406518120>.

36. Rodriguez C., Muñoz M., Contreras C., Prieto D. AMPK, metabolism, and vascular function. *The FEBS Journal*. 2021. 288(12). 3746-3771. <https://doi.org/10.1111/febs.15863>.

37. Rongione A.J., Kusske A.M., Kwan K., Ashley S.W., Reber H.A., McFadden D.W. Interleukin-10 protects against

lethality of intra-abdominal infection and sepsis. *Journal of Gastrointestinal Surgery: official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2000. 4(1). 70-76. [https://doi.org/10.1016/s1091-255x\(00\)80035-9](https://doi.org/10.1016/s1091-255x(00)80035-9).

38. Saito I., Hasegawa T., Ueha T., Takeda D., Iwata E., Arimoto S., et al. Effect of local application of transcutaneous carbon dioxide on survival of random-pattern skin flaps. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery: JPRAS*. 2018. 71(11). 1644-1651. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2018.06.010>.

39. Sakai Y., Miwa M., Oe K., Ueha T., Koh A., Niikura T., et al. A novel system for transcutaneous application of carbon dioxide causing an "artificial Bohr effect" in the human body. *PloS One*. 2011. 6(9). e24137. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0024137>

40. Schmidt J., Monnet P., Normand B., Fabry R. Microcirculatory and clinical effects of serial percutaneous application of carbon dioxide in primary and secondary Raynaud's phenomenon. *VASA. Zeitschrift für Gefasskrankheiten*. 2005. 34(2). 93-100. <https://doi.org/10.1024/0301-1526.34.2.93>.

41. Selfridge A.C., Cavadas M.A., Scholz C.C., Campbell E.L., Welch L.C., Lecuona E., et al. Hypercapnia Suppresses the HIF-dependent Adaptive Response to Hypoxia. *The Journal of Biological Chemistry*. 2016. 291(22). 11800-11808. <https://doi.org/10.1074/jbc.M116.713941>.

42. Takeda D., Hasegawa T., Ueha T., Imai Y., Sakakibara A., Minoda M., et al. Transcutaneous carbon dioxide induces mitochondrial apoptosis and suppresses metastasis of oral squamous cell carcinoma in vivo. *PloS One*. 2014. 9(7). e100530. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100530>.

43. Toriyama T., Kumada Y., Matsubara T., Murata A., Ogino A., Hayashi H., et al. Effect of artificial carbon dioxide foot bathing on critical limb ischemia (Fontaine IV) in peripheral arterial disease patients. *International Angiology: a journal of the International Union of Angiology*. 2002. 21(4). 367-373.

44. Veselá A., Wilhelm J. The role of carbon dioxide in free radical reactions of the organism. *Physiological Research*. 2002. 51(4). 335-339.

45. Wollina U., Heinig B., Uhlemann C. Transdermal CO<sub>2</sub> application in chronic wounds. *The International Journal of Lower Extremity Wounds*. 2004. 3(2). 103-106. <https://doi.org/10.1177/1534734604265142>.

46. Xu Y.J., Elimban V., Dhalla N.S. Carbon dioxide water-bath treatment augments peripheral blood flow through the development of angiogenesis. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*. 2017. 95(8). 938-944. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2017-0125>.

47. Xu Y.J., Elimban V., Bhullar S.K., Dhalla N.S. Effects of CO<sub>2</sub> water-bath treatment on blood flow and angiogenesis in ischemic hind limb of diabetic rat. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*. 2018. 96(10). 1017-1021. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2018-0160>.

48. Yatagai N., Hasegawa T., Amano R., Saito I., Arimoto S., Takeda D., et al. Transcutaneous Carbon Dioxide Decreases Immunosuppressive Factors in Squamous Cell Carcinoma In Vivo. *BioMed Research International*. 2021. 2021. 5568428. <https://doi.org/10.1155/2021/5568428>.

Отримано/Received 03.08.2023

Рецензовано/Revised 13.08.2023

Прийнято до друку/Accepted 24.08.2023 ■

#### Information about authors

Viktor Shtroblia, PhD-student, State Higher Educational Institution "Uzhhorod National University", Uzhhorod, Ukraine; e-mail: vikviksht@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0003-3299-4329>  
Stepan Filip, MD, PhD, Professor, Head of the Department of General Surgery, State Higher Educational Institution "Uzhhorod National University", Uzhhorod, Ukraine; e-mail: Filip.uz@i.ua; <https://orcid.org/0000-0002-6549-3892>

Ruslan Lutsenko, MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Experimental and Clinical Pharmacology with Clinical Immunology and Allergology, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: farmaluru@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0277-0458>

**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.

V.V. Shtroblia<sup>1</sup>, S.S. Filip<sup>1</sup>, R.V. Lutsenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>State Higher Educational Institution "Uzhhorod National University", Uzhhorod, Ukraine

<sup>2</sup>Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine

### Multifunctional capabilities of CO<sub>2</sub> for providing pharmacodynamics of carboxytherapy

**Abstract. Background.** To identify potential opportunities for carboxytherapy, it is necessary to assess the importance of various signaling mechanisms of sensitivity to CO<sub>2</sub> and summarize the knowledge about the cellular and molecular mechanisms underlying the beneficial and safe effects of carboxytherapy. High level of CO<sub>2</sub> activates the mechanisms that convert hypoxia into the mode of survival and physiological homeostasis. The balance between the pro-inflammatory and anti-inflammatory phases in inflammation also shifts towards homeostasis when tissue CO<sub>2</sub> level increases, which is very important for wound and fracture healing. The physiological properties of CO<sub>2</sub> provide oxygenation, enhancement of angiogenesis, mitochondrial biogenesis, blood flow in tissues, anti-inflammatory effect, and reduction of oxidative stress. These pro-

properties of CO<sub>2</sub> determine the potential use of carboxytherapy as a therapeutic approach in tissue hypoxia, to accelerate tissue repair and reduce inflammation. **Methods.** The search for scientific information on the possibilities of CO<sub>2</sub> in medicine was conducted in the PubMed and Google Scholar electronic databases. **Results.** Literature data on CO<sub>2</sub> studies aimed at the mechanisms of pharmacological action of carboxytherapy were found, which have been investigated in animal models in vivo and in research with human participants. **Conclusions.** This review presents the scientific evidence supporting the clinical benefits of therapeutic exposure to CO<sub>2</sub> (carboxytherapy).

**Keywords:** CO<sub>2</sub>; carboxytherapy; angiogenesis; hypoxia; Bohr effect

# 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](http://AKSIMED.UA)



(044) 390-0055

ВЖЕ У ПРОДАЖУ!

ПРОЧИТАЙ  
ТА ПРАЦЮЙ  
СПОКІЙНО

О. СІДЕЛКОВСЬКИЙ

ЮРИДИЧНА  
ГІГІЄНА  
МЕДИЧНИХ  
ПРАЦІВНИКІВ

КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ "АКСІМЕД"

AKSIMED.UA



(044) 390-0055