

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал

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

Том 14, № 3, 2024



3

ZASLAVSKY[®]
Publishing house

www.mif-ua.com



«Аксімед»
завжди
попереду!

НА БАЗІ КЛІНІКИ «АКСІМЕД» ВІДКРИТО СУЧАСНИЙ

ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

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

ПРОВДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



ЛІКУВАННЯ
ХРАПУ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55

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

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

Біль. Суглоби. Хребет

Pain. Joints. Spine

Bol', sustavy, pozvonočnik

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал

Засновано у березні 2011 року

Періодичність виходу: 4 рази на рік

Том 14, № 3, 2024

Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних

Scopus,

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



БІЛЬ. PAIN. СУГЛОБИ. JOINTS. ХРЕБЕТ SPINE

Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 14, № 3, 2024

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

Передплатний індекс 89698

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



Співзасновники:

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

Завідуюча редакцією Купріненко Н.В.

Адреси для звернень

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

З питань розміщення реклами та інформації
про лікарські засоби v_iliyna@ukr.net

Журнал внесено до переліку наукових фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук. Категорія А. Наказ МОН України від 24.01.2024 р. № 220

Рекомендується до друку та до поширення через мережу Інтернет вченою радою ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» від 28.10.2024 р., протокол № 9

Реєстрація: ідентифікатор медіа R30-04852. Рішення Національної ради України з питань телебачення та радіомовлення № 1718 від 23.05.2024

Українською та англійською мовами

Формат 60x84/8. Ум.-друк. арк. 9,76
Зам. 2024-pjs-55. Тираж 10 000 прим.

Адреса редакції:
E-mail: pain.joints.spine@gmail.com
www.mif-ua.com, http://pjs.zaslavsky.com.ua

Видавець Заславський О.Ю.
zaslavsky@i.ua
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпресс»

Головний редактор
Наталія Григор'єва (Київ, Україна)

Заступники головного редактора
Генріх Реш (Відень, Австрія)
Ян-Ів Режинстер (Льєж, Бельгія)

Науковий редактор
Дєдух Н.В. (Київ, Україна)

Мовний редактор
Кочубей Ю.І. (Київ, Україна)

Редактор статистичних даних
Кошель Н.М. (Київ, Україна)

Редактор з наукової етики
Мартинюк Л.П. (Тернопіль, Україна)

Менеджер-редактор
Ончул Л. (Реклінгхаузен, Німеччина)

Редакційна колегія

Бистрицька М.А. (Київ, Україна)
Гнилорібов А.М. (Київ, Україна)
Головач І.Ю. (Київ, Україна)
Климовицький Ф.В. (Лиман, Україна)
Сулима В.С. (Івано-Франківськ, Україна)
Шевчук С.В. (Вінниця, Україна)
Czerwinski E. (Краків, Польща)
Mascarenhas M.-R. (Лісабон, Португалія)
Pludowski P. (Варшава, Польща)
Payer J. (Братислава, Словаччина)

Відповідальний секретар
Заверуха Н.В. (Київ, Україна)

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

© ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», 2024
© Українська асоціація остеопорозу, 2024
© Заславський О.Ю., 2024

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

Bol', sustavy, pozvonočnik

Specialized reviewed practical scientific journal

Volume 14, № 3, 2024

ISSN 2224-1507 (print);

ISSN 2307-1133 (online)

Subscription index 89698 (in Ukraine)

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



Co-founders:

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

Managing Editor

Kuprinenko N.V.

Correspondence addresses

Subscription department

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

Advertising and Drug Promotion Department

v_iliyna@ukr.net

The journal is included in the new List of scientific publications of the Higher attestation Commission, which can publish results of dissertations on competition of scientific degrees of doctor and candidate of Sciences. Category A. Order of the MES from Jan 24, 2024 № 220

Recommended for publication and circulation via the Internet on the resolution of Scientific Council of State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine" (28.10.2024, Protocol № 9)

Registration: Media identifier R30-04852. Decision of the National Council of Ukraine on Television and Radio Broadcasting No 1718 dated 23.05.2024

In Ukrainian and English

Folio 60x84/8. Printer's sheet 9,76
Order 2024-pjs-55. Circulation 10 000 copies.

Editorial office address:

E-mail: pain.joints.spine@gmail.com
www.mif-ua.com, http://pjs.zaslavsky.com.ua

Publisher Zaslavsky O.Yu.

zaslavsky@i.ua

Publishing entity certificate
ДК № 2128 dated 13.05.2005

Print: Landpress Ltd.

Editor-in-Chief
Nataliia Grygorieva (Kyiv, Ukraine)

Deputy Editor-in-Chief
Heinrich Resch (Vienna, Austria)
Jean-Yves Reginster (Liege, Belgium)

Scientific Editor
Dedukh N. (Kyiv, Ukraine)

Language Editor
Kochubey Yu. (Kyiv, Ukraine)

Statistics Editor
Koshel N. (Kyiv, Ukraine)

Scientific Ethics Editor
Martynyuk L. (Ternopil, Ukraine)

Managing Editor
Onchul L. (Recklinghausen, Germany)

Editorial Board

Bystrytska M. (Kyiv, Ukraine)
Gnylorybov A. (Kyiv, Ukraine)
Golovach I. (Kyiv, Ukraine)
Klymovytkyy F. (Lyman, Ukraine)
Sulyma V. (Ivano-Frankivsk, Ukraine)
Shevchuk S. (Vinnytsia, Ukraine)
Czerwinski E. (Krakow, Poland)
Mascarenhas M.-R. (Lisbon, Portugal)
Pludowski P. (Warsaw, Poland)
Payer J. (Bratislava, Slovakia)

Editorial Secretary
Zaverukha N. (Kyiv, Ukraine)

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

©State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", 2024
©Ukrainian Association of Osteoporosis, 2024
©Zaslavsky O.Yu., 2024



ТРАУМЕЛЬ С / ДИСКУС КОМПЗИТУМ

Лікарські засоби

Показання

- Остеохондроз^{1, 2}
- Гострі та хронічні запальні захворювання опорно-рухового апарату¹
- Захворювання зв'язкового апарату хребта та суглобів²

Дія

- Протизапальна
- Аналгетична¹
- Регенеруюча²

1 – Траумель С

2 – Дискус композитум



Інформація про лікарські засоби призначена для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Повна інформація про лікарські засоби та повний перелік можливих побічних реакцій вказані в інструкціях для медичного застосування лікарських засобів.

ТРАУМЕЛЬ С

Траумель С, розчин для ін'єкцій. Р.П. UA/5934/03/01 від 29.11.2017. Склад. Діючі речовини: 2,2 мл розчину містять: Achillea millefolium D3, Aconitum napellus D2, Arnica montana D2, Atropa bella-donna D2, Bellis perennis D2, Calendula officinalis D2, Echinacea D2, Echinacea purpurea D2, Hamamelis virginiana D1, Hepar sulfuris D6, Hypericum perforatum D2, Matricaria recutita D3, Mercurius solubilis Hahnemanni D6, Symphytum officinale D6; допоміжні речовини: натрію хлорид, вода для ін'єкцій. Побічні реакції: в дуже рідкісних випадках у осіб з підвищеною чутливістю до рослин родини складноцвітих можуть спостерігатись реакції гіперчутливості.

ДИСКУС КОМПЗИТУМ

Дискус композитум, розчин для ін'єкцій. Р.П. UA/3959/01/01 від 15.10.2020. Склад. Діючі речовини: 2,2 мл розчину містять: Acidum ascorbicum D6, Acidum picricum D6, Acidum silicicum D6, Acidum thiocticum D8, Aesculus hippocastanum D6, Ammonium chloratum D8, Argentum metallicum D10, Berberis vulgaris D4, Calcium phosphoricum D10, Cartilago suis D8, Cimicifuga racemosa D4, Cinchona pubescens D4, Citrullus colocynthis D4, Coenzym A D10, Cuprum aceticum D6, Discus intervertebralis suis D8, Embryo totalis suis D10, Funiculus umbilicalis suis D10, Glandula suprarenalis suis D10, Hydrargyrum oxydatum rubrum D10, Kalium carbonicum D6, Ledum palustre D4, Medorrhinum Nosode D18, Medulla ossis suis D10, Nadidum D6, Natrium diethyloxalacetatum D6, Natrium riboflavinum phosphoricum D6, Nicotinamidum D6, Pseudognaphalium obtusifolium D3, Pulsatilla pratensis D6, Pyridoxinum hydrochloricum D6, Ranunculus bulbosus D4, Secale cornutum D6, Sepia officinalis D10, Sulfur D28, Thiaminum hydrochloricum D6, Zincum metallicum D10; допоміжні речовини: натрію хлорид, вода для ін'єкцій. Побічні реакції. Дуже рідко можуть виникати реакції підвищеної чутливості у вигляді алергічних реакцій з боку шкіри, зміни у місці введення, у тому числі почервоніння/набряк.

Виробник: «Біологіше Хайльміттель Хель ГмБХ» / Biologische Heilmittel Heel GmbH (Баден-Баден, Німеччина). Макет затверджено замовником ТОВ «УКРАЇНСЬКА АКАДЕМІЯ БІОЛОГІЧНОЇ МЕДИЦИНИ» 02.07.2024 р.

Зміст

Contents

Практичні рекомендації

Григор'єва Н.В., Коваленко В.М., Корж М.О.,
Тронько М.Д., Головач І.Ю., Дедух Н.В., Рекалов Д.Г.,
Страфун С.С., Сміян С.І., Голубовська О.А.,
Дзюблик Я.О., Харченко Н.В., Проценко Г.О.,
Гарміш О.О., Орленко В.Л., Климовицький Ф.В.,
Мусієнко А.С., Карасевська Т.А., Українська асоціація
остеопорозу

Українські рекомендації щодо профілактики
та лікування глюкокортикоїд-індукованого
остеопорозу.....6

Конгреси, симпозіуми, школи

Чистик Т.
Вертеброгенні больові синдроми.
Можливості та практичний досвід їх корекції
біорегуляційними препаратами32

Оригінальні дослідження

Калашніков А.В., Літун Ю.М., Чіп Є.Е., Сивак А.М.
Диференційований підхід до хірургічного
лікування внутрішньосуглобових
переломів проксимального відділу
великогомілкової кістки.....37

Проценко В.В., Кухарук А.С., Солоніцин Є.О.
Результати ендопротезування ліктьового
суглоба у хворих з пухлинами кісток,
які його формують44

Андреева Т.О., Стоянов О.М., Мірджураєв Е.М.,
Чеботарьова Г.М., Калашніков В.І.,
Вастьянов Р.С., Дарій В.І.
Клініко-морфометричні зміни шийного відділу
хребта в людей і тварин з болем у шиї51

Овдій М.О., Черепенко І.В., Циганок А.М.,
Дмитренко А.М., Кравець Р.А.
Зв'язок інтенсивності хронічного болю
в нижній ділянці спини з показниками
функціональної активності, стресу та якості
життя в осіб працездатного віку59

Огляди

Опришко В.І., Прохач А.В., Акімов О.Є.,
Антонова О.І., Костенко В.Г., Луценко Б.О.,
Назаренко С.М., Хміль Д.О., Костенко В.О.
Перспективи застосування сератіопептидази
як засобу системної ензимотерапії
низькоінтенсивного хронічного запалення
та больових синдромів: від механізмів дії
до практичного впровадження (огляд літератури) ...67

Гужевський І.В., Герасименко С.І., Качан Д.І.
Віддалений результат однокомірчастого
ендопротезування колінного суглоба
при гонартрозі на ґрунті хондродисплазії78

Practical Recommendations

N.V. Grygorieva, V.M. Kovalenko, M.O. Korzh,
M.D. Tronko, I.Yu. Golovach, N.V. Dedukh, D.G. Rekalov,
S.S. Strafun, S.I. Smiyan, O.A. Golubovska,
Ya.O. Dziublyk, N.V. Kharchenko, G.O. Protsenko,
O.O. Garmish, V.L. Orlenko, F.V. Klymovytsky,
A.S. Musiienko, T.A. Karasevska, Ukrainian Association
of Osteoporosis

Ukrainian guidelines for the prevention
and treatment of glucocorticoid-induced
osteoporosis.....6

Congresses, Symposiums, Schools

T. Chistyk
Vertebrogenic pain syndromes. Options
and practical experience of their correction
with bioregulatory drugs.....32

Original Researches

A.V. Kalashnikov, Y.M. Litun, Ye.E. Chip, A.M. Syvak
A differentiated approach
to the surgical treatment
of intraarticular fracture
of the proximal tibia37

V.V. Protsenko, A.S. Kukharuk, Ye.O. Solonitsyn
Results of endoprosthesis
of the elbow joint in patients with tumors
of forming it bones44

T.O. Andreeva, O.M. Stoyanov, E.M. Mirdjuraev,
G.M. Chebotareva, V.I. Kalashnikov,
R.S. Vastyanov, V.I. Daryi
Clinical and morphometric features in cervical
spine pathology in humans and animals.....51

M.A. Ovdii, I.V. Cherepenko, A.M. Tsyhanok,
A.M. Dmytrenko, R.A. Kravets
Relationship of chronic low back
pain intensity with functional activity,
stress and quality of life
in working-age adults59

Reviews

V.I. Opryshko, A.V. Prokhach, O.Ye. Akimov,
O.I. Antonova, V.G. Kostenko, B.O. Lutsenko,
S.M. Nazarenko, D.O. Khmil, V.O. Kostenko
Perspectives for using serratiopeptidase
in systemic enzyme therapy for low-intensity
chronic inflammation and pain syndromes:
from mechanisms of action to practical
implementation (literature review)67

I.V. Guzhevskiy, S.I. Gerasymenko, D.I. Kachan
Long-term result of unicompartmental knee
arthroplasty in knee osteoarthritis secondary
to chondrodysplasia.....78

УДК 616.71-007.234+577.175.6

DOI: <https://doi.org/10.22141/pjs.14.3.2024.426>

Григор'єва Н.В.¹, Коваленко В.М.², Корж М.О.^{3,4}, Тронько М.Д.⁵, Головач І.Ю.⁶, Дедух Н.В.¹, Рекалов Д.Г.², Страфун С.С.⁷, Сміян С.І.⁸, Голубовська О.А.⁹, Дзюблик Я.О.¹⁰, Харченко Н.В.¹¹, Проценко Г.О.², Гармійш О.О.², Орленко В.Л.⁵, Климовицький Ф.В.¹², Мусієнко А.С.¹, Карасевська Т.А.⁹, Українська асоціація остеопорозу

¹Державна установа «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова Національної академії медичних наук України», м. Київ, Україна

²Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска Національної академії медичних наук України», м. Київ, Україна

³Державна установа «Інститут патології хребта та суглобів імені проф. М.І. Ситенка Національної академії медичних наук України», м. Харків, Україна

⁴Харківський національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України, м. Харків, Україна

⁵Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка Національної академії медичних наук України», м. Київ, Україна

⁶Клінічна лікарня «Феофанія» Державного управління справами, м. Київ, Україна

⁷Державна установа «Інститут травматології та ортопедії Національної академії медичних наук України», м. Київ, Україна

⁸Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, м. Тернопіль, Україна

⁹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця Міністерства охорони здоров'я України, м. Київ, Україна

¹⁰Державна установа «Національний інститут фізотерапії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського Національної академії медичних наук України», м. Київ, Україна

¹¹Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

¹²Донецький національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України, м. Кропивницький, Україна

Українські рекомендації щодо профілактики та лікування глюкокортикоїд-індукованого остеопорозу

Резюме. Вступ. Глюкокортикоїд-індукований остеопороз (ГК-ОП) — метаболічне захворювання кісткової тканини, що розвивається внаслідок прийому глюкокортикоїдів (ГК), є однією з найбільш частих причин вторинного остеопорозу, призводить до збільшення ризику малотравматичних переломів, збільшення інвалідизації хворих та їх смертності. Незважаючи на проведені поодинокі дослідження в Україні щодо епідеміології та лікування ГК-ОП, національних рекомендацій щодо його менеджменту до цього часу не було, що й стало підставою для їх створення. **Мета** дослідження: на основі аналітичного аналізу сучасних літературних джерел розробити національні рекомендації щодо діагностики, профілактики та лікування ГК-ОП задля поліпшення обізнаності медичної спільноти України, поліпшення менеджменту і зменшення соціально-економічного тягаря захворювання. **Матеріали та методи.** Для розробки рекомендацій була створена група з 18 експертів, провідних українських учених різного фаху. Проведено аналіз сучасних літературних джерел щодо епідеміології, факторів ризику, діагностики, профілактики й лікування ГК-ОП, моніторингу ефективності й безпечності його лікування. Синтез доказів виконано за допомогою системи *GRADE*, критичну оцінку якості положень рекомендацій проведено за допомогою інструменту *AGREE II*. **Результати.** Рекомендації складаються з 12 положень щодо скринінгу, діагностики, профілактики й лікування ГК-ОП. Авторами наголошено на необхідності збільшення обізнаності медичної спільноти України щодо проблеми, а також пацієнтів

© «Біль. Суглоби. Хребет» / «Pain. Joints. Spine» («Bol', sustavy, pozvonočnik»), 2024

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

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

For correspondence: Nataliia V. Grygorieva, MD, PhD, Professor, head of the Department of Clinical Physiology and Pathology of musculoskeletal system, State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; 04114, Vyshgorodska str., 67, Kyiv, 04114, Ukraine, e-mail: crystal_ng@ukr.net; tel.: +380 (44) 355-60-60

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

щодо можливих побічних ефектів ГК, подано особливості клінічної оцінки ризику остеопоротичних переломів у користувачів ГК, а також сучасні й доступні в Україні методи його діагностики та лікування. **Висновки.** Перші українські рекомендації щодо скринінгу, діагностики, профілактики та лікування ГК-ОП є важливим національним інструментом менеджменту ГК-ОП, який рекомендований Президією Української асоціації остеопорозу до використання в практичній охороні здоров'я лікарями різного фаху.

Ключові слова: глюкокортикоід-індукований остеопороз; вторинний остеопороз; рекомендації; діагностика, профілактика, лікування

Вступ

Остеопороз — системне захворювання скелета, що характеризується низькою мінеральною масою кістки й порушенням її мікроархітекτονіки, які пов'язані зі зменшенням кількості кісткових трабекул, їх витонченням і втратою зв'язку, зменшенням товщини кортикального шару кістки й збільшенням її пористості, що призводить до збільшення ламкості кісток і підвищення ризику малотравматичних переломів (ВООЗ, 1994) [1]. Згідно із сучасними уявленнями виділяють первинний (ідіопатичний, тип I і II) і вторинний остеопороз, найбільш частою причиною якого є прийом глюкокортикоідів (ГК; додаток 1) [1, 2].

ГК є одними з найбільш потужних і важливих лікарських засобів з моменту їх використання в клініці з початку 1950-х років. Вони мають цілу низку терапевтичних ефектів, які варіюють від протизапальних і знеболюючих до хворобомодифікуючих залежно від основного захворювання, бажаної терапевтичної цілі, шляху застосування, їх типу, дози і тривалості використання [3, 4].

Глюкокортикоід-індукований остеопороз (ГК-ОП), який розвивається внаслідок прийому ГК, класифікується в рубриці «Остеопороз, спричинений лікарськими засобами» розділу XIII (хвороби кістково-м'язової системи та сполучної тканини, M00-M99, код M80.4 і M81.4) Міжнародної класифікації хвороб X перегляду (МКХ-10) [5]. Як зазначалось вище, ГК-ОП є однією з найпоширеніших причин вторинного ОП, що призводить до збільшення ризику малотравматичних переломів, збільшення інвалідизації хворих та їх смертності [6–12]. Дані щодо частоти ГК-ОП мають значні регіональні відмінності [13, 14], річна частота остеопоротичних переломів серед споживачів ГК коливається від 3 до 5 % [15].

Проведені на сьогодні дослідження демонструють, що, незважаючи на існуючі рекомендації щодо менеджменту ГК-ОП [16–26], він залишається викликом для лікарів і пацієнтів [27–29]. На жаль, лише близько 15 % пацієнтів, які приймають ГК тривало, отримують належне лікування [13, 30], а його ініціація часто відтермінується [31].

В Україні, незважаючи на проведені поодинокі дослідження [32, 33] щодо впливу ГК на мінеральну щільність і якість кісткової тканини, національних рекомендацій щодо менеджменту ГК-ОП до цього часу не було, що й стало підставою для їх створення.

Мета дослідження — на основі аналітичного аналізу сучасних літературних джерел розробити національні рекомендації щодо діагностики, профілактики та лікування ГК-ОП задля поліпшення обізнаності

медичної спільноти України, покращання менеджменту і зменшення соціально-економічного тягаря захворювання.

Методологія

Для розробки даних рекомендацій була створена група з 18 провідних українських учених різного фаху (ревматологи, ендокринологи, інфекціоністи, пульмонологи, гастроентерологи, травматологи-ортопеди, біологи), які є експертами щодо цього питання, активними членами Української асоціації остеопорозу з великим досвідом призначень ГК і менеджменту ГК-ОП.

Для детального вивчення питання була створена робоча група із 6 науковців різного фаху, які проводили вивчення сучасних літературних джерел щодо епідеміології, факторів ризику, діагностики, профілактики та лікування ГК-ОП, моніторингу ефективності й безпечності його лікування. Два експерти проводили ретельний огляд літературних джерел щодо кожного з вищезазначених питань, після чого спочатку на розгляд робочої групи, а згодом експертної групи були запропоновані основні положення рекомендацій. Основу для їх формулювання становили метааналізи, систематичні огляди й результати рандомізованих контрольованих досліджень (РКД). Аналітичний пошук проведено в базах даних *Cochrane*, *PubMed*, *MEDLINE*, *Embase*, *Scopus*, *Web of Science* з 01.01.2014 до 01.06.2024. При формуванні переліку використаних і рекомендованих до опрацювання літературних джерел не виключали деякі найбільш значущі метааналізи, систематичні огляди й клінічні дослідження щодо проблеми, опубліковані до початку проведення літературного пошуку.

У процесі систематичного огляду літератури питання, які вивчали, були опрацьовані відповідно до формату «популяція, втручання, контроль і результати» (*population, intervention, control and outcome, PICO*) і пов'язані з відповідними пошуковими термінами.

Синтез доказів проводили за допомогою Системи класифікацій, оцінки, розробки й експертизи рекомендацій (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE)*) [34] згідно з рекомендаціями Державного експертного центру МОЗ України (додаток 2) [35]. Після обговорень членами експертної групи було узгоджено, що відповідне положення рекомендацій буде прийнято за умови позитивного голосування за нього 75 % або більше учасників. Критичну оцінку якості положень рекомендацій проводили за допомогою інструменту *AGREE II (Appraisal of Guideline Research and Evaluation, Опитувальник з експертизи й оцінки настанов II)* з оцінками рівнів згоди (*level of agreement, LoA*) з окремими положеннями від

1 до 7 балів (1 бал — цілком не згоден, 7 балів — цілком згоден) [36].

Обговорення результатів аналітичного пошуку в робочій групі та голосування експертної групи щодо положень рекомендацій проведено двічі (у лютому й липні 2024 року), у результаті чого було сформульовано 12 положень рекомендацій й відбулося успішне голосування за них (додаток 3). 18 авторів цієї статті є членами експертної групи, які брали участь у голосуванні за положення рекомендацій.

Епідеміологія ГК-ОП

Згідно з результатами епідеміологічних досліджень, від 1 до 3 % населення світу призначають терапію ГК, 0,5–1,8 % отримують терапію тривало (понад 3 міс.), при цьому частота призначення ГК прогресивно зростає з віком пацієнтів, зокрема протягом останніх десятиліть [37–42]. У дослідженні *GLOW (Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women)*, проведеному в 10 країнах, 4,6 % постменопаузальних жінок отримували ГК [43]. Незважаючи на міжнародні рекомендації різних лікарських товариств щодо використання ГК у лікуванні цілої низки захворювань і станів, на сьогодні існують значні регіональні особливості в частоті й підходах до призначення ГК. Найбільш частими показаннями до тривалого призначення ГК є такі захворювання, як ревматоїдний артрит (РА), хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) і бронхіальна астма, на які в сукупності припадає понад 50 % призначень ГК. Крім того, частими показаннями до призначення ГК є системний червоний вовчак, системні васкуліти, запальні захворювання кишечника, ревматична поліміалгія та інші. Серед фахівців найчастіше призначають ГК ревматологи, терапевти й сімейні лікарі [6, 9, 12, 28].

Результати існуючих досліджень стверджують, що всі шляхи введення ГК (пероральний, нашкірний, інгаляційний, інтраназальний, інтраокулярний, внутрішньосуглобовий) дають системні ефекти (кістково-м'язові, серцево-судинні, ендокринні, шлунково-кишкові, нейропсихіатричні, дерматологічні, імунологічні та інші) [44], хоча внесок дози й тривалості використання ГК при різних захворюваннях і станах продовжує вивчатись. Більшість досліджень підтверджують, що тривалість застосування ГК є фактором високого ризику побічних ефектів, тоді як їхня доза може мати другорядне значення. Навіть тривале призначення низьких доз ГК може призвести до серйозних побічних ефектів, ступінь тяжкості яких коливається від легких (косметичні прояви) до серйозних, що призводять до інвалідності та навіть становлять загрозу для життя (остеопоротичні переломи, шлункова кровотеча) [3, 4, 44, 45].

За умови ГК-ОП трабекулярна кістка (зокрема, хребет) уражається швидше й частіше порівняно з компактною, а втрата кісткової тканини відбувається завдяки двом основним механізмам — зменшенню кісткоутворення і пришвидшенню темпів резорбції кістки [6–12]. Найшвидше втрата кісткової маси відбувається впродовж перших 3–6 міс. лікування ГК через

ранню активацію остеокластів з подальшим зниженням проліферації остеобластів і підвищенням апоптозу остеобластів і остеоцитів [6, 9, 15, 46].

За даними багатоцентрового дослідження *GIOTTO (Glucocorticoid Induced Osteoporosis Tool)*, серед пацієнтів, які тривало отримували ГК, остеопороз (значення Т-показника двоенергетичної рентгенівської денситометрії (ДРА) < -2,5 SD) встановлено у 28–38 % осіб на рівні поперекового відділу хребта й у 18–29 % хворих — на рівні шийки стегнової кістки. Про нові переломи на тлі лікування ГК повідомили 12–23 % пацієнтів, при цьому понад 30 % хворих мали повторні остеопоротичні переломи (ОПП) [47]. Результати метарегресійного аналізу підтверджують вищу річну частоту вертебральних і невертебральних переломів в осіб при ініціації терапії ГК (≤ 6 міс.) (5,1 і 2,5 % відповідно) порівняно з особами, які приймали ГК > 6 міс. (3,2 і 3,0 % відповідно) (*рівень доказовості 1++*) [15].

Велике ретроспективне дослідження з використанням Базис даних досліджень загальної практики Великої Британії *GPRD (General Practice Research Database)* продемонструвало збільшення ризику ОПП на тлі прийому пероральних ГК (для вертебральних — відносний ризик (ВР) 2,60 (95% довірчий інтервал (ДІ) 2,31–2,92) і невертебральних переломів — 1,33 (95% ДІ: 1,29–1,38), зокрема для переломів стегнової кістки — 1,61 (95% ДІ: 1,47–1,76) і переломів кісток передпліччя — 1,09 (95% ДІ: 1,01–1,17)) [48]. Проте слід зазначити, що як оцінка ризику переломів і стану кісткової тканини за допомогою ДРА, так і призначення кальцію, вітаміну D та антиостеопоротичних препаратів відрізняються в різних країнах і є загалом досить низькими [49, 50], що є підставою для збільшення настороженості з боку медичної спільноти щодо побічних ефектів ГК, зокрема при їх нетривалому використанні.

Очевидно, що на сьогодні існує нагальна потреба щодо збільшення обізнаності стосовно позитивних впливів і побічних ефектів ГК серед пацієнтів, які їх отримують. На сьогодні продемонстровано, що надання інформації пацієнту про ті чи інші ризики призначеного лікування й навчання стратегій запобігання виникненню побічних ефектів може мати важливе значення в клінічній практиці (*рівень доказовості 1+*) [51], хоча високоякісних підтверджуючих доказів цього в осіб, які приймають ГК, на сьогодні немає (*рівень доказовості 2++*) [52, 53]. Проте ознайомлення пацієнтів з ризиками ГК-терапії рекомендоване хворим, які тривало їх приймають, особливо за наявності високого ризику ОПП, авторами міжнародних і деяких національних керівництв [16–18, 22–26], при цьому пацієнти повинні бути обізнані, що остеопороз зазвичай не є протипоказанням для рекомендованої терапії ГК за умови систематичної та періодичної оцінки ризику ОПП з метою профілактики й лікування ГК-ОП.

Рекомендація 1. Ми рекомендуємо посилити увагу медичної спільноти щодо ГК-ОП з метою оптимізації його профілактики та лікування на всіх рівнях надання медичної допомоги (*рівень узгодженості 6,9, сила рекомендації С*).

Рекомендація 2. Ми рекомендуємо ознайомлювати пацієнтів, які отримують ГК (перорально, парентерально чи інгаляційно) понад 3 міс., з їх негативними ефектами, зокрема з ГК-ОП і сучасними стратегіями його профілактики та лікування (*рівень узгодженості 7,0, сила рекомендації С*).

На сьогодні тривають дискусії щодо «безпечної» дози ГК [54]. У метааналізі РКД щодо впливу ГК (≤ 10 мг/д преднізолону або його еквівалента, прийом ≥ 12 тижнів) на показники мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) продемонстровано, що пероральне лікування ГК хворих з РА призводить до вірогідного зниження МЩКТ на рівні як поперекового відділу хребта, так і стегнової кістки порівняно з вихідними показниками обстежених (*рівень доказовості 1+*) [55]. Результати більш раннього метааналізу [56] демонструють, що ризик ОПП швидко зростає після ініціації терапії пероральними ГК (у перші 3–6 міс.), не залежить від основного захворювання, віку та статі. Автори стверджують, що пероральне використання ГК у дозі > 5 мг/д преднізолону або його еквівалента призводить до зниження МЩКТ і збільшення ризику переломів.

У ретроспективному дослідженні *GPRD* [48] підтверджено залежність ризику ОПП від дози ГК. Так, при стандартизованій дозі преднізолону $< 2,5$ мг/д ризик перелому стегнової кістки становив 0,99 (95% ДІ: 0,82–1,20) відносно контролю, зростаючи до 1,77 (95% ДІ: 1,55–2,02) при використанні дози 2,5–7,5 мг/д і 2,27 (95% ДІ: 1,94–2,66) за умови призначення дози $\geq 7,5$ мг/д. Для переломів тіл хребців відповідні показники становили 1,55 (95% ДІ: 1,20–2,01), 2,59 (95% ДІ: 2,16–3,10) і 5,18 (95% ДІ: 4,25–6,31) відповідно. Існують дослідження, які демонструють втрату МЩКТ і збільшення ризику переломів у пацієнтів уже при прийомі ГК у дозах $\geq 2,5$ мг/д [57–59].

У рекомендаціях [60] щодо коригування ризику ОПП за допомогою FRAX відповідно до дози ГК було запропоновано перераховувати ймовірність основного ОПП (перелом тіла хребця чи стегнової кістки, кісток передпліччя чи плечової кістки), зменшуючи ймовірність при застосуванні низьких доз ГК ($< 2,5$ мг/д преднізолону чи його еквівалента) приблизно на 20 % залежно від віку, використовуючи нескориговані значення FRAX в осіб, які отримують ГК у дозі 2,5–7,5 мг/д, і збільшуючи показники ризику приблизно на 15 % за умови використання ГК у дозі $> 7,5$ мг/д преднізолону чи його еквівалента.

Тривають дискусії щодо негативного впливу різних форм введення ГК на темпи втрати кісткової тканини й ризик переломів [61]. На сьогодні більшість проведених досліджень присвячені вивченню впливу пероральної терапії ГК, тоді як вплив внутрішньовенної, інгаляційної, внутрішньосуглобової чи місцевої терапії ГК на стан кісткової тканини вивчений менше.

Недавній метааналіз РКД щодо вивчення впливу інгаляційних ГК (ІГК) продемонстрував підвищений ризик переломів у пацієнтів із ХОЗЛ порівняно з інгаляційною терапією без використання ІГК (BP = 1,19;

95% ДІ: 1,04–1,37; $p = 0,01$), який збільшувався при комбінації ІГК з β_2 -агоністами тривалої дії (BP = 1,30; 95% ДІ: 1,10–1,53; $p = 0,002$) і за умови потрійної терапії (BP = 1,49; 95% ДІ: 1,03–2,17; $p = 0,04$). Тривалість лікування ≥ 12 міс. (BP = 1,19; 95% ДІ 1,04–1,38), терапія будесонідом (BP = 1,64; 95% ДІ: 1,07–2,51), флутиказону фууроатом (BP = 1,37; 95% ДІ: 1,05–1,78), вік пацієнтів ≥ 65 років (BP = 1,27; 95% ДІ: 1,01–1,61) і III ст. захворювання за *GOLD* (BP = 1,18; 95% ДІ: 1,00–1,38) вірогідно збільшували ризик ОПП (*рівень доказовості 1++*) [62].

Результати недавнього проведеного дослідження також продемонстрували дозозалежний зв'язок між ризиком ОПП і використанням топічних ГК (ТГК) [63, 64], хоча більш ранні дослідження не виявили збільшення ризику ОПП на тлі використання ТГК [58], зокрема при їх дермальном, ректальному, інтраназальному, місцевому оральному застосуванні. Скориговані ризики (*Adjusted Odds Ratio, OR*) основних ОПП залежали від дози ГК і становили 1,12 (95% ДІ: 1,07–1,17) для низької кумулятивної дози ТГК, 1,19 (95% ДІ: 1,16–1,23) — для середньої та 1,29 (95% ДІ: 1,24–1,34) — для високої кумулятивної дози ТГК за умови використання понад 5 років, при цьому ризик остеопорозу й переломів був вищим у жінок порівняно з чоловіками. Пацієнти, молодші за 50 років, мали найвищий ризик остеопорозу порівняно з іншими віковими групами.

На сьогодні недостатньо даних щодо впливу парентеральних ГК на ризик ОПП [65, 66]. Існуючі дослідження підтверджують збільшення ризику повторного перелому в особи з переломом (скоригований *OR* = 1,37; 95% ДІ: 1,08–1,74). Часто високі дози ін'єкційних ГК призначають хворим після трансплантації печінки й нирок, проте в такому випадку складно виключити негативний вплив на кісткову тканину супутнього призначення імуносупресивних препаратів [58].

Попри відсутність високоякісних доказів щодо зв'язку кумулятивної дози ГК із ризиком остеопорозу і його ускладнень численні дослідження підтверджують цю тезу [59, 63, 67, 68]. Так, продемонстровано збільшення ризику ОПП у 2,5 рази зі збільшенням кумулятивної дози ГК з < 675 мг до ≥ 5400 мг. При кумулятивній дозі ГК ≥ 5400 мг ризик переломів становив 5,69 (95% ДІ: 4,32–7,35) для осіб, молодших за 50 років, і 17,10 (95% ДІ: 14,97–19,46) — у пацієнтів старшого віку [67].

На сьогодні також не існує єдиної думки щодо можливостей відновлення показників МЩКТ і зниження ризику ОПП після припинення терапії ГК [56, 67, 69]. За даними одних авторів, після завершення прийому ГК ризик переломів швидко зменшується [56], за даними інших — не повертається до вихідного рівня [67].

Згідно з оцінками метааналізу когортних досліджень, як попередній, так і поточний прийом ГК має негативний вплив на ризик остеопорозу і його ускладнень (*рівень доказовості 1++*) [70]. Незважаючи на те, що втрата кісткової тканини та підвищений ризик ОПП виникають швидко після ініціації пероральної чи парентеральної терапії ГК, вони залишаються наріжним каменем лікування багатьох захворювань, напри-

клад РА, ревматичної поліміалгії, системних васкулітів, системного червоного вовчака, ідіопатичної тромбоцитопенії, ХОЗЛ, гломерулонефритів, автоімунних гепатитів, гіперсенситивних станів тощо. При лікуванні деяких прогресуючих станів ГК є стандартом лікування, незважаючи на цілу низку негативних ефектів. У значній кількості хворих відміна лікування є неможливою, але питання підбору найнижчої ефективної дози ГК протягом найкоротшого періоду часу (за можливості) може не тільки відстрочити виникнення небажаних побічних явищ, але й запобігти їм [45]. З іншого боку, на думку деяких авторів, протизапальні властивості ГК у лікуванні ревматичної патології можуть нівелювати негативні впливи безпосередньо захворювання на темпи втрати кісткової тканини [71]. У РКД *GLORIA (Glucocorticoid Low-Dose in Rheumatoid Arthritis)*, у якому використання низьких доз ГК (5 мг/д) порівнювали з плацебо, виявлено зниження МЩКТ лише на рівні поперекового відділу хребта і незначне збільшення нових компресійних переломів після 2-річного періоду спостереження [72].

На сьогодні більшість сучасних метааналізів підтверджують негативний вплив ГК на розвиток остеопорозу і його ускладнень навіть у невеликих дозах (*рівень доказовості 1++*) [55, 56, 73]. З іншого боку, ГК-ОП є передбачуваним наслідком застосування ГК, його розвиток залежить від дози, тривалості використання та способу введення ГК, захворювання, з приводу якого вони призначені, тому його вчасна діагностика й лікування можуть забезпечити контроль втрати кісткової тканини й розвиток ускладнень.

Рекомендація 3. З метою профілактики ГК-ОП і його ускладнень ми рекомендуємо при застосуванні ГК (перорально, парентерально чи інгаляційно) ≥ 3 міс. використовувати їх найнижчі ефективні дози згідно з чинними рекомендаціями міжнародних товариств щодо менеджменту окремих нозологій (*рівень узгодженості 6,9, сила рекомендації А*).

Оцінка ризику остеопоротичних переломів у користувачів ГК

Клінічна оцінка ризику ОПП в осіб, які отримують ГК

Індивідуальний ризик ОПП у користувачів ГК суттєво відрізняється залежно від демографічних і клінічних характеристик. Він пов'язаний не лише з дозою та тривалістю прийому ГК, але й з наявністю інших клінічних факторів ризику ОПП [74]. Тому з метою профілактики ГК-ОП в осіб, які розпочинають ГК-терапію у дозі $\geq 2,5$ мг/д еквівалента преднізолону протягом ≥ 3 міс., доцільна оцінка індивідуального ризику ОПП на підставі стартової (початкової) оцінки ризику задля стратифікації хворого в категорію подальшого спостереження чи лікування [2, 74].

Клінічна оцінка ризику переломів включає збір анамнезу з уточненням деталей щодо використання ГК (доза щоденна і кумулятивна, тривалість і схема застосування) та інших факторів ризику ОПП (переломи в анамнезі, перелом проксимального відділу стегнової

кістки (ПВСК) у сімейному анамнезі, зловживання алкоголем, куріння, падіння протягом попереднього року), інших клінічно значущих захворювань і станів з негативним впливом на кісткову тканину (гіпогонадизм, гіперпаратиреоз, захворювання щитоподібної залози, цукровий діабет, недосконалий остеогенез, РА, запальні захворювання кишечника, захворювання печінки тощо), а також фізичне обстеження включно з вимірюванням маси тіла та зросту з розрахунком індексу маси тіла, тестуванням м'язової сили та оцінкою інших клінічних ознак недиагностованого вертебрального перелому (болючість остистого відростка хребця), деформації та зменшення простору між нижніми ребрами і верхньою частиною таза тощо.

На сьогодні високоякісні докази свідчать про низку важливих факторів ризику остеопорозу та його ускладнень, до яких відносять малотравматичний перелом в анамнезі [75, 76], перелом ПВСК [77], низький індекс маси тіла [78, 79], куріння [80], надмірне вживання алкоголю [81–83], ранню чи передчасну менопаузу [84], підвищену схильність до падінь [85], деяку соматичну патологію (РА [86–88], ендокринні захворювання (цукровий діабет I [89, 90] і II типів [90, 91]), запальні захворювання кишечника [92], гіпотиреоз [93]) і прийом низьки лікарських засобів (антидепресанти, антипаркінсонічні препарати, антипсихотичні, седативні препарати, анксиолітики, бензодіазепіни, антагоністи H₂-рецепторів, інгібітори протонної помпи, гормони щитоподібної залози тощо) [94].

Згідно із сучасними уявленнями, важливим підходом у прогнозуванні ризику ОПП є комплексне урахування наявних факторів ризику з використанням опитувальників. На сьогодні для розрахунку ризику ОПП використовують модель *Garven* (www.fractureriskcalculator.com), опитувальник *Q-Fracture* (<https://qfracture.org>), хвилинний тест ризику остеопорозу Міжнародної асоціації остеопорозу (*International Osteoporosis Foundation, IOF*) (<https://riskcheck.osteoporosis.foundation/form>), утім, найбільш вивченим і широкоживаним інструментом оцінки ризику ОПП є опитувальник *FRAX (Fracture Risk Assessment Tool)* [95]. Останнім часом ведеться вивчення інформативності нових інструментів оцінки ризику ОПП саме в користувачів ГК, зокрема *Steroid-Associated Fracture Evaluation (SAFE)* [96].

FRAX є методом оцінки 10-річної імовірності основних ОПП (переломів променевої, плечової кісток, ПВСК, клінічно значущих переломів тіл хребців) загалом і окремо переломів ПВСК у чоловіків і жінок віком 40–90 років. При розрахунку ризику ОПП враховують показники статі, віку, індекс маси тіла обстеженого, а також наявні клінічні фактори ризику ОПП (попередні переломи, переломи ПВСК у батьків, куріння, вживання алкоголю (більше ніж 3 од/д), прийом ГК (у дозі ≥ 5 мг/д преднізолону чи його еквівалента понад 3 міс.)) і наявну супутню патологію (РА, цукровий діабет I типу, недосконалий остеогенез у дорослих, тривало нелікований гіпертиреоз, гіпогонадизм чи рання менопауза, синдроми мальабсорбції чи хронічні захворювання печінки) разом з опційним вимірюван-

ням показника МЩКТ шийки стегнової кістки [95]. Презентація алгоритму FRAX відбулась у 2008 році, а в 2011 році з'явилися [60, 97] рекомендації щодо необхідності корекції дози ГК при розрахунку FRAX (при застосуванні $< 2,5$ мг/д преднізолону чи його еквівалента ймовірність основних ОПП повинна бути зменшена приблизно на 20 % залежно від віку, для середніх доз (2,5–7,5 мг/д) корекція значень не потрібна, для дози преднізолону чи його еквівалента $> 7,5$ мг/д ймовірність основних ОПП збільшується приблизно на 15 %, додаток 4), а також обмеження щодо використання FRAX, пов'язані з недооцінкою ризику переломів через можливу варіабельності доз і схем призначення ГК (при використанні періодичних, високих доз, зокрема, інгаляційних форм введення ГК, використанні ГК у недавньому минулому та в осіб з наднирковою недостатністю, які отримують замісну терапію ГК) [97].

В Україні опитувальник FRAX використовують в оцінці ризику ОПП з 2009 року [98], з 2016 року використовують його українську модель (<https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=66>), яка створена в результаті епідеміологічних досліджень, проведених в Україні. У 2019 році отримано межові значення української моделі FRAX для жінок і чоловіків [99] (додаток 5), які рекомендовані Українською асоціацією остеопорозу для стратифікації пацієнтів щодо ризику ОПП і вибору тактики антиостеопоротичного лікування, зокрема для лікування постменопаузального остеопорозу [100]. Згідно з критеріями оцінки FRAX, які мають вікові особливості, особа з ризиком основних ОПП нижче від нижньої межі втручання не потребує ні дообстеження стану кісткової тканини за допомогою ДРА, ні призначення антиостеопоротичного лікування. Особа з відповідним віку показником ризику основних ОПП, вищим за верхню межу втручання, вважається особою з дуже високим ризиком ОПП і потребує призначення антиостеопоротичного лікування незалежно від можливостей проведення ДРА. Особа з показником ризику ОПП, вищим від нижньої межі втручання, проте нижчим від її верхньої межі, потребує дообстеження за допомогою ДРА і переоцінки ризику ОПП з подальшим прийняттям рішення щодо її лікування чи динамічного спостереження [99, 100].

Чинні міжнародні та деякі національні рекомендації щодо менеджменту ГК-ОП пропонують проводити оцінку FRAX якомога швидше після початку призначення ГК, зазвичай при ініціації терапії ГК чи протягом першого року їх прийому, оскільки вже протягом цього часу вірогідно збільшується ризик ОПП [68]. Повторна оцінка ризику ОПП передбачає урахування нових переломів та інших факторів ризику ОПП, зміну дози ГК та оцінку результатів інструментальних методів дослідження (див. нижче).

На даний час немає одностайної думки щодо порогових величин FRAX для ініціації антиостеопоротичної терапії чи додаткового обстеження пацієнтів за допомогою ДРА в осіб, які отримують ГК. У різних країнах використовують як сталі показники FRAX (для оцінки ризику ОПП, наприклад, ≥ 20 % — високий ризик

ОПП, 10–19 % — помірний ризик і < 10 % — низький ризик ОПП [24], ≥ 5 % — для визначення доцільності проведення ДРА та ≥ 10 % — для ініціації антиостеопоротичної терапії без показників МЩКТ $\geq 7,5$ % — з ними [26]), так і вік-залежні показники FRAX (використання значень «порогу лікування» FRAX для конкретного віку [23]). В Україні, як і в деяких інших європейських країнах, ми використовуємо вік-залежний підхід до оцінки ризику ОПП [99], що, зокрема, відображено в рекомендаціях щодо менеджменту постменопаузального остеопорозу [100].

На сьогодні дані деяких літературних джерел свідчать [101] про те, що FRAX може недооцінювати ризик основних ОПП в осіб, які тривало приймають ГК, і його результати слід інтерпретувати індивідуально на основі наявних факторів ризику переломів обстежуваного, не включених в опитувальник. Алгоритм FRAX включає лише дихотомічну змінну для ГК і фіксує власне сам факт прийому «середньої» дози ГК. Крім того, обчислення ризику ОПП враховує лише прийом ГК на момент опитування, і при підрахунку FRAX не рекомендовано враховувати короткі курси ГК, які проводилися раніше. Водночас часто повторювані курси ГК, навіть короткі, можуть негативно впливати на МЩКТ і збільшувати ризик переломів. Важливим обмеженням FRAX в осіб, які отримують ГК, є неможливість розрахунку ризику ОПП за умови віку обстеженого молодше за 40 років при тому, що часто пацієнти з автоімунною ревматичною патологією, захворюваннями дихальних шляхів тощо, які потребують призначення ГК, є молодими. За неможливості використання у них FRAX клінічну оцінку ризику ОПП вочевидь слід проводити емпірично на основі наявності комплексу захворювань і станів з негативним впливом на метаболізм кісткової тканини.

Останнім часом у клінічну практику входить новий інструмент розрахунку ОПП — *FRAXPLUS*[®] (<https://www.fraxplus.org/frax-plus>), який містить додаткові фактори ризику (змінна доза ГК, недавній ОПП, показники індексу трабекулярної кістки (ТБС) і МЩКТ поперекового відділу хребта, кількість падінь у попередньому році, тривалість цукрового діабету II типу, довжина осі стегнової кістки), проте його інформативність в українській популяції на сьогодні достатньою мірою не оцінена.

Ще одним важливим фактором ризику ОПП, не включеним в алгоритм FRAX, є падіння. Частота останніх прогресивно збільшується з віком [102] і за наявності хронічних захворювань, попередніх падінь, куріння, вживання алкоголю, самотнього проживання, поліпрагмазії та ін. (*рівень доказовості I++*) [102–104]. Падіння пов'язані з подальшою інвалідністю, госпіталізацією та смертністю [105]. Крім того, за умови прийому ГК важливим фактором ризику падінь є ГК-індукована міопатія [106, 107].

На сьогодні продемонстровано, що попереднє падіння пов'язане з підвищеним ризиком будь-якого клінічного перелому (у чоловіків відносний ризик (*HR*) = 1,53; 95% ДІ: 1,41–1,67), у жінок — *HR* = 1,42;

95% ДІ: 1,33–1,51)) [85] і не залежить від МЩКТ і FRAX (рівень доказовості I++) [108].

На даний час для оцінки ризику падінь використовують як різні опитувальники, так і деякі функціональні тести, проте на сьогодні немає єдиного підходу в оцінці ризику падінь [109–111]. Недавній метааналіз [109] різних інструментів оцінки падінь (за останні 6 міс.) не підтвердив переваг жодного з них. Проте оцінка за шкалою балансу Берга (≤ 50 балів) [112], часу виконання тесту «встань та йди» і «сісти-встати» (≥ 12 секунд), на думку авторів, є найбільш важливими прогностичними маркерами для визначення індивідуального ризику падінь.

Інструментальні оцінки ризику остеопорозу та його ускладнень в осіб, які отримують ГК

Рентгенівська денситометрія в оцінці ризику ОПП в осіб, які отримують ГК

На сьогодні, згідно з чинними рекомендаціями *ISCD* (*International Society of Clinical Densitometry, 2023*) [113], інструментальне підтвердження діагнозу ОП базується на кількісній оцінці МЩКТ, яка є однією з основних детермінант кісткової міцності й ризику ОПП. Інтерпретацію показників МЩКТ проводять залежно від віку та статі, використовуючи два основні показники: Т (описує кількість стандартних відхилень (SD), за якими виміряна МЩКТ відрізняється від середнього значення, очікуваного в молодих здорових осіб) і Z (кількість SD, за якими виміряна МЩКТ відрізняється від середнього значення в осіб того ж віку). Згідно з рекомендаціями *ISCD* [113], у постменопаузальних жінок і чоловіків віком понад 50 років діагноз остеопорозу встановлюють на основі показника Т ($\leq -2,5$ SD), тоді як у пременопаузальних жінок і чоловіків, молодших за 50 років, — на основі показника Z ($\leq -2,0$ SD) за наявності захворювання чи стану з негативним впливом на кісткову тканину. Проте в пацієнтів, які отримують ГК, переломи, як правило, виникають при показниках МЩКТ, нижчих за вищезазначені межові значення [69, 114, 115].

На даний час немає одностайної думки щодо необхідності вимірювання показника МЩКТ в осіб, які розпочали прийом ГК. Одні керівництва щодо менеджменту ГК-ОП [23] рекомендують проводити ДРА всім особам, які розпочали прийом ГК, інші — при певних сталих показниках ризику ОПП за FRAX [26] чи наявності помірного або високого ризику ОПП за FRAX [16, 24]. Також на сьогодні немає міжнародного консенсусу щодо порогової МЩКТ для діагностики й лікування ГК-ОП [115–117], а межові значення ДРА для ініціації антиостеопоротичної терапії ГК-ОП залежать від особливостей економічних оцінок здоров'я, політики відшкодування за медичне обстеження та лікування, доступності ДРА конкретної країни. Деякі настанови пропонують межові значення показника Т $-2,5$ SD або нижче [16, 23, 24] для ініціації антиостеопоротичної терапії, інші — менш сувору межу ($-1,5$ SD або нижче) [26, 115–119].

Результати досліджень демонструють, що в осіб, які отримують ГК, зниження показника Т на рівні поперекового відділу хребта на 1 SD збільшує ризик ОПП на 1,85 (95% ДІ: 1,06–3,21) [114]. Аналіз результатів 2 РКД визначив порогові значення показника Т ($-1,8$ SD для поперекового відділу хребта і $-1,9$ SD для шийки стегнової кістки) для ініціації антиостеопоротичної терапії в осіб, які отримують ГК. У 2012 році *IOF-ECTS GIO Guidelines Working Group* визначила показник Т нижче від $-1,5$ SD як межовий для ініціації антиостеопоротичної терапії в жінок у постменопаузі й чоловіків ≥ 50 років, які отримують терапію ГК [119]. Недавній аналіз досліджень і рекомендацій щодо ГК-ОП підтвердив доцільність використання показника Т $\leq -1,7$ SD як межового в менеджменті жінок у постменопаузі та чоловіків, старших за 50 років, які отримують ГК [115].

Більшість існуючих керівництв рекомендують вимірювати МЩКТ при ініціації терапії ГК [17–19, 23, 26] чи протягом перших 6 міс. їх призначення [16, 24], а динамічний моніторинг стану МЩКТ, згідно з рекомендаціями *ISCD* [113], слід проводити з чітко визначеними цілями за наявності нових факторів ризику переломів та коли його результати можуть вплинути на тактику лікування пацієнта.

На сьогодні використання ДРА для оцінки МЩКТ і діагностики системного остеопорозу є золотим стандартом, при тому що оцінку стану кісткової тканини можна також проводити за допомогою альтернативних методів (кількісна комп'ютерна томографія чи ультразвукова денситометрія (УЗД)). На сьогодні рентгенівські денситометри є в різних регіонах України, проте через низку об'єктивних обставин УЗД продовжує використовуватись в оцінці ризику ОПП. Зважаючи на це, слід наголосити, що згідно з рекомендаціями *ISCD* єдиною перевіреною ділянкою скелета для клінічного використання УЗД для діагностики остеопорозу є п'яtkова кістка, а відмінність результатів МЩКТ, отриманих за допомогою УЗД і ДРА, не є рідкістю і не обов'язково є ознакою методологічної помилки. Крім того, якщо немає можливості виконати ДРА, фармакологічне лікування остеопорозу можна розпочати при достатньо високій імовірності перелому за даними УЗД п'яtkової кістки з використанням порогових значень, специфічних для конкретного пристрою, і в поєднанні з клінічними факторами ризику ОПП [113].

Запропонований нами алгоритм діагностики ГК-ОП подано на рис. 1.

Бокова візуалізація хребта в оцінці вертебральних переломів

Ще одним українським важливим підходом до оцінки ризику ОПП в осіб, які отримують ГК, що може не лише змінити показники ризику, але й безпосередньо вплинути на формулювання діагнозу і стратегію лікування, є бокова візуалізація хребта (БВХ). Згідно з рекомендаціями *ISCD* [120], її слід проводити за допомогою стандартної бокової рентгенографії хребта (БРХ) чи методики оцінки вертебральних переломів (*Vertebral Fracture Assessment, VFA*) в осіб з показником

T (ДРА) < -1,0 SD і терапією ГК у дозі ≥ 5 мг/д преднізолону чи його еквівалента протягом ≥ 3 міс. Методика VFA імплементована в сучасні денситометри, і її використання дозволяє отримати у 200 разів меншу дозу опромінення, ніж при стандартній рентгенографії хребта. Крім того, вона може бути виконана відразу без відтермінування після оцінки МЩКТ за допомогою ДРА і підтвердження низької МЩКТ (T < -1,0 SD). На сьогодні доцільність комбінованого підходу в оцінці ризику ОПП з використанням FRAX і методики VFA підтверджена результатами клінічних досліджень [121, 122]. Повторну оцінку змін тіл хребців за допомогою методики VFA [113, 123] слід проводити в осіб з урахуванням індивідуальних факторів ризику, а саме віку (жінки ≥ 70 років, чоловіки ≥ 80 років), зниження зросту на > 4 см, нового (не задокументованого) перелому хребця, а також за умови продовження прийому ГК у дозі ≥ 5 мг/д преднізолону чи його еквівалента протягом більше ніж 3 міс.

Trabecular Bone Score (TBS) в оцінці ризику переломів в осіб, які отримують ГК

Останнім часом для підвищення прогнозування ризику ОПП все частіше використовують показник індексу трабекулярної кістки (*Trabecular Bone Score, TBS*), який отримують при аналізі двовимірного зображення ДРА поперекового відділу хребта. Численні систематичні огляди [124–127] демонструють інформативність TBS у прогнозуванні ризику ОПП і його кореляцію з показниками мікроархітекtonіки кісткової тканини

незалежно від показників МЩКТ, зокрема, на тлі використання ГК [128].

Згідно з рекомендаціями *ISCD* [113], TBS пов'язаний з ризиком ОПП, зокрема переломів ПБСК і тіл хребців, у постменопаузальних жінок і ризиком ОПП, зокрема переломів ПБСК, у чоловіків, старших від 50 років. Результати TBS можуть значуще впливати на клінічне рішення щодо лікування, зокрема в осіб, які близькі до певного порогу фармакологічного втручання, і рекомендовані до використання у формуванні оцінок ризику ОПП. Проте експерти не рекомендують використовувати TBS окремо для визначення стратегій і моніторингу лікування в клінічній практиці [113].

Сучасні метааналізи й огляди літературних джерел [129, 130] підтверджують, що в постменопаузальних жінок TBS може бути цінним у прогнозуванні ОПП разом з FRAX і МЩКТ (*рівень доказовості 1++*). Недавні дослідження і систематичні огляди демонструють можливість TBS впливати на вибір рішення в менеджменті вторинного остеопорозу, зокрема на тлі прийому ГК, а також додаткову цінність цього показника в оцінці стану кісткової тканини й ризику переломів в осіб, які отримують ГК (*рівень доказовості 2++*) [131–139]. Нещодавно опубліковані висновки експертної групи *ESCEO* та *IOF* під егідою центру *BOOZ* з епідеміології здоров'я опорно-рухового апарату і старіння [140] підтверджують можливість TBS у прогнозуванні ризику переломів у пацієнтів, які отримують ГК, незалежно від МЩКТ і при комплексному його використанні разом з МЩКТ у моніторингу втрати кісткової

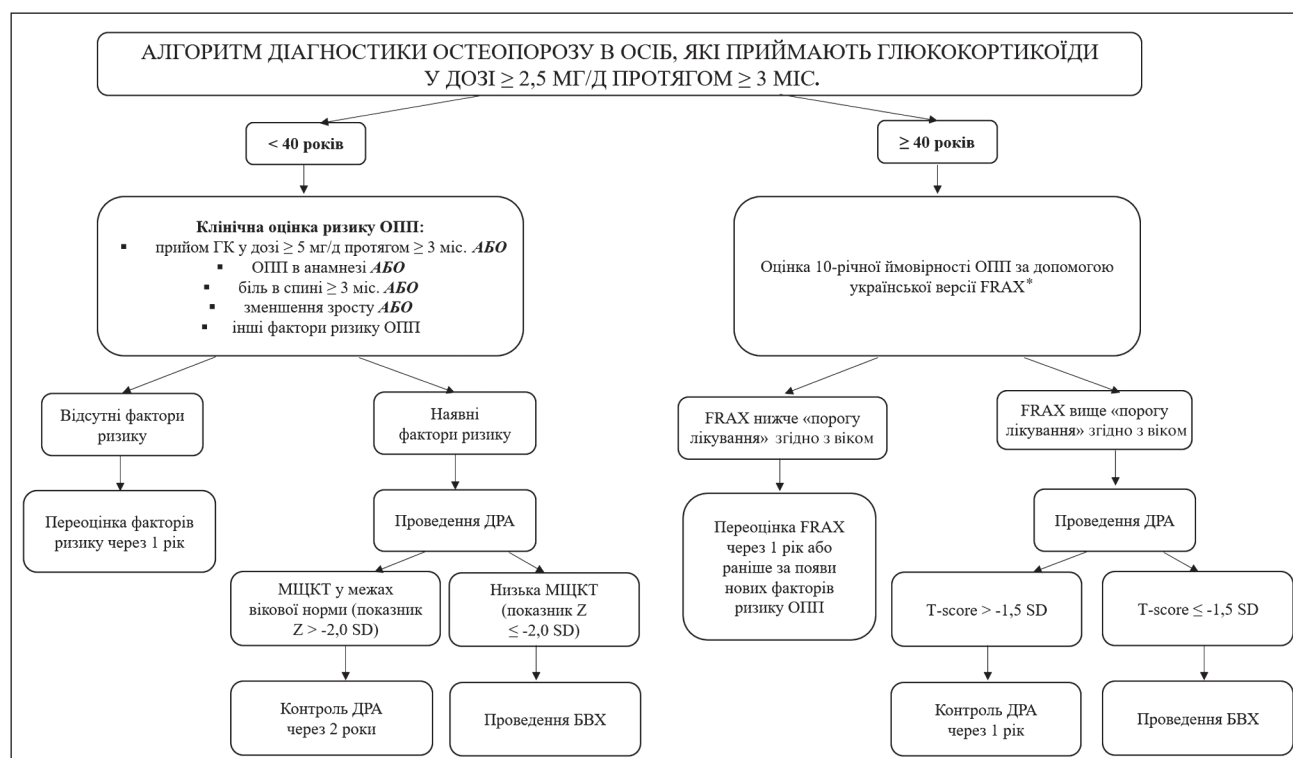


Рисунок 1. Алгоритм діагностики ГК-ОП

Примітки: ОПП — остеопоротичні переломи; ДРА — двоенергетична рентгенівська денситометрія; FRAX — 10-річна ймовірність основних ОПП (*Fracture Risk Assessment Tool*); * — розрахунок FRAX з урахуванням дози ГК; МЩКТ — мінеральна щільність кісткової тканини; БВХ — бокова візуалізація хребта; SD — стандартне відхилення.

тканини (наполеглива рекомендація експертів згідно з *GRADE*).

Рекомендація 4. Дорослим особам віком ≥ 40 років, які отримують ГК у дозі $\geq 2,5$ мг/д еквівалента преднізолону протягом ≥ 3 міс., ми рекомендуємо якнайшвидше* оцінити ризик основних ОПП за допомогою української версії FRAX**. При значеннях FRAX вище від «порогу лікування» для відповідного віку, прийомі ГК у дозі $\geq 7,5$ мг/д еквівалента преднізолону протягом ≥ 3 міс., кумулятивній дозі ГК $\geq 2,5$ г/рік ми рекомендуємо вимірювання МЩКТ у комбінації з БВХ (VFA чи БРХ) (*рівень узгодженості 6,8, сила рекомендації D*).

* — упродовж 1–3 міс.

** — оцінку слід поводити з урахуванням дози ГК [60].

Рекомендація 5. Дорослим особам, віком < 40 років, які отримують ГК у дозі $\geq 2,5$ мг/д еквівалента преднізолону протягом ≥ 3 міс. чи в кумулятивній дозі ГК $\geq 2,5$ г/рік, ми рекомендуємо якнайшвидшу* клінічну оцінку ризику ОПП. При прийомі ГК у дозі ≥ 5 мг/д протягом ≥ 3 міс., ОПП в анамнезі, болю в спині ≥ 3 міс., зменшенні зросту на ≥ 2 см за останній рік чи наявності інших факторів ризику ОПП ми рекомендуємо провести ДРА. При виявленні низької МЩКТ ($Z \leq -2,0$ SD) ми рекомендуємо провести БВХ (VFA чи БРХ) (*рівень узгодженості 6,5, сила рекомендації D*).

* — упродовж 1–3 міс.

Рекомендація 6. Дорослим особам віком 70 років і старшим, які отримують ГК у дозі $\geq 2,5$ мг/д еквівалента преднізолону протягом ≥ 3 міс., ми рекомендуємо додатково до оцінки ризику ОПП визначати ризик падінь* з метою запобігання їм і зниження ризику переломів (*рівень узгодженості 6,9, сила рекомендації A*).

* — оцінку ризику падінь рекомендовано проводити за допомогою тесту «сісти-встати».

Рекомендація 7. Особам, які отримують ГК у дозі $\geq 2,5$ мг/д еквівалента преднізолону протягом ≥ 3 міс., для підвищення інформативності прогнозування ризику ОПП ми рекомендуємо разом з FRAX, оцінкою МЩКТ і результатів БВХ проводити визначення TBS* (*рівень узгодженості 6,5, сила рекомендації B*).

* — оцінку слід поводити в осіб ≥ 40 років за обгрунтованою думкою лікаря [113].

Модифікація способу життя та оптимізація харчування в менеджменті ГК-ОП

Згідно із сучасними уявленнями щодо менеджменту остеопорозу та його ускладнень корекція модифікованих факторів ризику ОПП [141] є ефективною стратегією зниження ризику переломів. Заходи, спрямовані на зниження ризику падінь [142, 143], відмова від куріння і вживання алкоголю, які є доведеними факторами ризику остеопорозу і переломів [80, 82, 83], повинні бути включені в програму профілактики й лікування ГК-ОП.

Позитивний ефект фізичних вправ у збереженні здоров'я кісткової тканини продемонстрований у багатьох метааналізах [144–148]. Поєднання регулярних фізичних вправ з навантаженням і зміцненням м'язів,

адапованих відповідно до індивідуальних потреб і можливостей пацієнта, є важливою стратегією немедикаментозного лікування остеопорозу і його ускладнень.

Недавній метааналіз щодо ролі фізичних вправ в осіб, які отримують ГК, продемонстрував більші стандартизовані середні відмінності (SMDs) МЩКТ поперекового відділу хребта (1,50; 95% ДІ: 0,23–2,77) в осіб, які приймали ГК і займались фізичними вправами, проте не на рівні шийки стегнової кістки (0,64; 95% ДІ: 0,89–2,17), порівняно з особами, які лише отримували ГК. При цьому слід зазначити, що обстежена група, включена в даний метааналіз, була невеликою, а результати демонстрували значну гетерогенність (*рівень доказовості 1+*) [149].

Крім того, через низку важливих побічних ефектів ГК (підвищення апетиту, надмірна затримка рідини і натрію, посилення вироблення шлункового соку, збільшення розпаду й зниження синтезу білків, розпад жирів з подальшим нерівномірним їх відкладенням в організмі, порушення кальцій-фосфорного метаболізму з підвищеною втратою кальцію, підвищення рівня глюкози, зниження її засвоєння тканинами організму тощо) корекція харчування зі збільшенням надходження основних макро- і мікронутрієнтів в осіб, які їх отримують, є вкрай важливою [150, 151]. Сучасні метааналізи демонструють позитивний вплив на показники МЩКТ і ризик переломів дієти з високим вмістом фруктів і овочів, риби, птиці й цільного зерна («здорові» дієти), а також дієти «молоко/молочні продукти» на відміну від «м'ясної/західної» дієти (з високим вмістом обробленого і червоного м'яса, тваринного жиру, рафінованого цукру і безалкогольних напоїв), хоча неоднорідність популяції в даному метааналізі дещо обмежує його результати [152]. Крім того, слід зазначити, що порівняно зі всеїдними вегетаріанці та вегани мають нижчу МЩКТ шийки стегнової кістки й поперекового відділу хребта, крім того, вегани також мають більший ризик переломів [153].

Оскільки група пацієнтів, які отримують ГК, є достатньо гетерогенною, включає осіб різного віку і статі з індивідуальними факторами ризику і супутніми захворюваннями, рекомендації щодо особливостей харчування в них важко узагальнити. Проте споживання необроблених чи мінімально оброблених продуктів з мінімізацією споживання ультраобробленої їжі, що забезпечує адекватне споживання високоякісного білка і кальцію, підтримання оптимального рівня вітаміну D у сироватці крові є важливими складовими профілактики і лікування ГК-ОП [150, 151].

Актуальною стратегією профілактики й лікування ГК-ОП є забезпечення споживання оптимального рівня кальцію і вітаміну D [154], особливо в умовах недостатнього їх споживання населенням України [155, 156]. Сучасні метааналізи підтверджують незначний, проте вірогідний позитивний вплив комбінованого використання кальцію і вітаміну D у зниженні ризику ОПП (*рівень доказовості 1++*) як у чоловіків, так і в жінок [157–159]. Також існуючі огляди й метааналізи демонструють позитивний вплив кальцію і ві-

таміну D в осіб, які приймають ГК (*рівень доказовості I++*) [160, 161], зокрема, у запобіганні втраті кісткової тканини на рівні хребта і кісток передпліччя [161], а їх автори рекомендують забезпечення оптимального надходження кальцію і вітаміну D за умови ініціації прийому ГК.

На сьогодні керівництва щодо менеджменту ГК-ОП рекомендують споживання кальцію в межах від 800 до 2000 мг/д (у середньому 1000–1200 мг/д) і від 600 до 2000 МО/д (у середньому 800–1000 МО/д) вітаміну D [16–26]. Згідно з Нормами фізіологічних потреб населення України в основних харчових речовинах і енергії [162], добова потреба споживання кальцію для дорослих чоловіків і жінок становить 1200 і 1100 мг/д відповідно (збільшується до 1300 мг/д для осіб віком 60 років і старших). Враховуючи середній рівень споживання кальцію в українській популяції 615,6 мг/д (735,4 мг/д у чоловіків і 565,6 мг/д у жінок) [155], українські настанови щодо менеджменту постменопаузального остеопорозу рекомендують споживання кальцію і вітаміну D у межах 1000–1200 мг/д і 400–800 МО/д [100], що може бути забезпечене за рахунок як продуктів харчування, так і додаткового прийому дієтичних добавок і залежить від уподобань пацієнтів.

За умови наявного супутнього дефіциту вітаміну D перед ініціацією антиостеопоротичної терапії слід оптимізувати споживання вітаміну D для досягнення цільового рівня 25-гідроксिवітаміну D (25(OH)D) у сироватці крові, використовуючи запропоновані українські рекомендації [163]. Адекватне забезпечення кальцієм і вітаміном D при проведенні антиостеопоротичної терапії дозволяє збільшити її ефективність і мінімізувати побічні ефекти [164–166]. Існують докази, що активні аналоги вітаміну D підтримують МЩКТ і знижують ризик переломів хребців при ГК-ОП більше, ніж звичайні добавки кальцію та вітаміну D, проте на сьогодні препарати даної групи в Україні не зареєстровані [160].

На сьогодні продемонстровано позитивний вплив належного споживання білків у збереженні кісткової маси в осіб старших вікових груп і зниженні ризику ОПП (*рівень доказовості ++*) [167–172]. Сучасні керівництва та огляди [26, 150] щодо менеджменту ГК-ОП рекомендують вживання 1–1,2 г/кг/д білка, при цьому в осіб, які приймають ГК тривало і мають додаткові фактори ризику ОПП, рекомендовані дози білка можуть бути збільшені до 1,5 г/кг/д. Згідно з Нормами фізіологічних потреб населення України в основних харчових речовинах і енергії [162] добова потреба споживання білка для дорослих чоловіків і жінок становить 68–117 і 58–87 г/д відповідно залежно від групи (I–IV) фізичної активності, зменшуючись в осіб віком 60 років і старше (53–65 і 52–58 г/д у чоловіків і жінок відповідно).

Рекомендація 8. Особам, які отримують ГК, ми рекомендуємо забезпечення споживання кальцію (1000–1200 мг/д), вітаміну D (800–1000 МО/д) і білка (1–1,2 г/кг/д), належний режим фізичної активності, відмову від куріння і зловживання алкоголем (*рівень узгодженості 6,9, сила рекомендації А*).

Сучасні підходи до лікування ГК-ОП в Україні

Сучасні підходи до менеджменту ГК-ОП висвітлені в рекомендаціях національних і міжнародних товариств [16–26], а також проаналізовані в численних систематичних аналізах [173–182]. На сьогодні в Україні стратегії антиостеопоротичного лікування представлені бісфосфонатами (БФ), деносумабом і менопаузальною гормональною терапією (МГТ). Остеоанаболічні препарати на даний час в Україні не зареєстровані.

Пероральні БФ наявні в Україні у вигляді алендронату (прийом 70 мг 1 раз на тиждень), ризедронату (35 мг 1 раз на тиждень) та ібандронату (150 мг 1 раз на місяць). Пероральні БФ мають спільні особливості прийому й побічні ефекти. Найчастішими з них є прояви з боку шлунково-кишкового тракту (дисфагія, диспепсія, абдомінальний біль, запор чи діарея) і скелетно-м'язовий біль, рідше шкірні реакції. Задля запобігання можливим побічними ефектам пероральних БФ слід дотримуватися наступних інструкцій: препарати слід приймати зранку натще, не менше ніж за 30 хвилин до прийому їжі чи напоїв, за винятком води, у вертикальному положенні сидячи чи стоячи, запиваючи достатньою кількістю води, уникаючи одночасного прийому інших лікарських засобів.

Парентеральні БФ представлені в Україні ібандроновою кислотою (з режимом дозування 3 мг щоквартально внутрішньовенно) і золедроновною кислотою (у дозуванні 5 мг один раз на рік внутрішньовенно). Серед короткострокових побічних ефектів БФ найбільш часто діагностують гострофазові реакції, рідше зустрічаються шлунково-кишкові розлади і побічні реакції з боку центральної нервової системи тощо. Тривала терапія БФ пов'язана зі збільшенням ризику атипових переломів і остеонекрозу щелепи.

На сьогодні у РКД продемонстрована ефективність алендронату (у дозах 10 мг/д [183] і 70 мг/тиждень) [184, 185], ризедронату [186, 187], ібандронату [188] і золедроновної кислоти (в активному порівняльному дослідженні з ризедронатом) [189] у зниженні ризику вертебральних і невертебральних переломів у осіб з ГК-ОП. Метааналіз РКД [190] виявив вірогідне абсолютне збільшення МЩКТ поперекового відділу хребта на 3,5 % (95% ДІ: 2,90–4,10 %) і шийки стегнової кістки на 2,06 % (95% ДІ: 1,45–2,68 %) на тлі застосування БФ порівняно з плацебо. Крім того, особи, які приймали ГК, мали на 43 % нижчий ризик нових переломів хребців, ніж особи, які отримували лише кальцій або тільки кальцій і вітамін D.

Ще одним високоефективним антирезорбтивним засобом, наявним на сьогодні в Україні, є деносумаб, який є моноклональним антитілом людини, мішенню для якого є *RANKL* (*Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand*). Деносумаб призначають у дозі 60 мг 1 раз у 6 місяців підшкірно [191–193]. На сьогодні продемонстровано переваги ефективності деносумабу в збільшенні показників МЩКТ (*рівень доказовості I+*) [194, 195] порівняно з БФ, проте слід пам'ятати про його ефект відміни, який потребує продовження курсу антиостеопоротичної терапії після завершення його використання.

Також на сьогодні продемонстрована позитивна роль МГТ у зниженні ризику ОПП [196] (*рівень доказовості I++*), хоча її можливості в менеджменті ГК-ОП вивчені недостатньо.

Порівняльні метааналізи ефективності й безпечності різних стратегій менеджменту ГК-ОП [175, 197–200] підтверджують можливість індивідуального вибору антиостеопоротичного препарату залежно від вихідного ризику ОПП і супутніх факторів ризику пацієнта.

На сьогодні у літературних джерелах недостатньо даних щодо ефектів антиостеопоротичної терапії на вагітність і стан новонародженого та плода. Сучасні огляди [201, 202] повідомляють про транзиторну гіпокальціємію та схильність до низької маси тіла в новонароджених на тлі використання БФ у матері, проте про будь-які серйозні побічні ефекти не повідомлялось ні для вагітних жінок, ні для новонароджених. З огляду на відсутність високоякісних доказів щодо цього питання необхідні подальші дослідження для формування чітких клінічних рішень.

На сьогодні в більшості керівництв щодо менеджменту пацієнтів з ГК-ОП основними принципами є профілактична направленість [16, 17, 19, 23, 24, 26, 176] та індивідуальний ризик-орієнтований підхід [16, 19, 23–26, 203]. Виділяють наступні групи ризику ОПП (додаток 5, рис. 2):

— **низький ризик** (класифікується за допомогою опитувальника FRAX, показник ризику основних ОПП, нижчий за нижню межу втручання для конкретної вікової категорії). Особи даної групи не потребують призначення антиостеопоротичної терапії, проте з метою профілактики ГК-ОП потребують оптимального споживання кальцію, вітаміну D і білка й підтримання достатнього рівня фізичної активності;

— **помірний ризик** (показники FRAX між нижньою та верхньою межею втручання). Осіб цієї групи слід скеровувати на ДРА для додаткового обстеження, переоцінки ризику ОПП і прийняття рішення щодо подальшої тактики ведення. Після переоцінки ризиків осіб з показниками FRAX, нижчими за «порог лікування», класифікують у групу низького ризику ОПП, ця категорія пацієнтів не потребує призначення антиостеопоротичного лікування за умови оптимізації споживання кальцію, вітаміну D і білка й дотримання належного рівня фізичної активності. Пацієнти з показниками FRAX, вищими за «порог лікування» чи верхню межу втручання за FRAX, залежно від отриманих результатів класифікуються в групу високого чи дуже високого ризику відповідно і потребують призначення антиостеопоротичного лікування;

— **високий ризик** (визначається на основі показника FRAX після проведення ДРА, показник між «порогом лікування» і верхньою межею втручання). Для осіб цієї групи рекомендовано призначення пероральних БФ (перша лінія терапії) чи інших антирезорбентів (ін'єкційні БФ чи деносумаб, друга лінія терапії) за наявності обмежень щодо призначення пероральних БФ, їх побічних ефектів чи низької прихильності пацієнта до лікування разом з оптимізацією споживання каль-

цію, вітаміну D і білка, дотриманням адекватного режиму фізичної активності й використанням стратегій, спрямованих на профілактику падінь;

— **дуже високий ризик** (показник ризику FRAX основних ОПП вище від верхньої межі втручання для конкретної вікової категорії) [204]. Деякі дослідники відносять до категорії дуже високого ризику хворих з показниками T (ДРА) $\leq -3,5$ чи $T \leq -4,0$ SD незалежно від наявності переломів; за наявності недавнього основного ОПП, перелому тіла хребця протягом останніх 2 років чи ≥ 2 малотравматичних вертебральних переломів в анамнезі будь-коли, а також за умови комбінації 2 і більше вертебральних переломів і показника T (ДРА) $\leq -2,5$ SD [205] чи 1 вираженого або 2 і більше помірних переломів тіл хребців і показника $T \leq -1,5$ SD [206]). Особам даної групи слід рекомендувати початок антиостеопоротичного лікування незалежно від можливостей виконання ДРА чи її показників. З огляду на відсутність на даний час в Україні антиостеопоротичних препаратів з остеанаболічною дією особам даної групи рекомендовано використання ін'єкційних БФ чи деносумабу. Запропонований нами алгоритм менеджменту ГК-ОП подано на рис. 2.

Рекомендація 9. Усім дорослим особам, які отримують ГК протягом > 3 міс., з високим чи дуже високим ризиком ОПП за FRAX ми рекомендуємо розглянути питання щодо ініціації антиостеопоротичного лікування. Вибір антирезорбтивного агента ми рекомендуємо проводити з урахуванням вихідного ризику ОПП, побічних ефектів лікарських засобів, наявності супутньої соматичної патології та уподобань пацієнта (*рівень узгодженості 6,9, сила рекомендації А*).

Рекомендація 10. Дорослим особам, які отримують ГК протягом > 3 міс., з високим ризиком ОПП за FRAX ми рекомендуємо розпочати лікування з пероральних БФ. За відсутності можливості забезпечення комплаєнтності лікування чи ризику побічних ефектів лікарських засобів слід розглянути призначення парентеральних БФ чи деносумабу (*рівень узгодженості 6,9, сила рекомендації А*).

Рекомендація 11. Дорослим особам, які отримують ГК протягом > 3 міс., з дуже високим ризиком ОПП за FRAX ми рекомендуємо ініціацію антиостеопоротичного лікування з використанням парентеральних БФ чи деносумабу (*рівень узгодженості 6,8, сила рекомендації А*).

На сьогодні більшість РКД щодо ефективності й безпечності антиостеопоротичної терапії, зокрема в лікуванні постменопаузального остеопорозу, проведені протягом 3–5 років (лише деякі з них тривали 9–10 років), тому питання можливості довготривалої антиостеопоротичної терапії в осіб, які тривало отримують ГК, до кінця не вивчено й потребує індивідуального підходу з урахуванням користі та ризиків для пацієнта [207]. Найбільш серйозними й інвалідизуючими побічними ефектами, пов'язаними з довготривалою антиостеопоротичною терапією в осіб, які отримують ГК, є остеонекроз щелепи та атипові переломи стегнової кістки [208–210]. Ризик остеонекрозу збільшується за

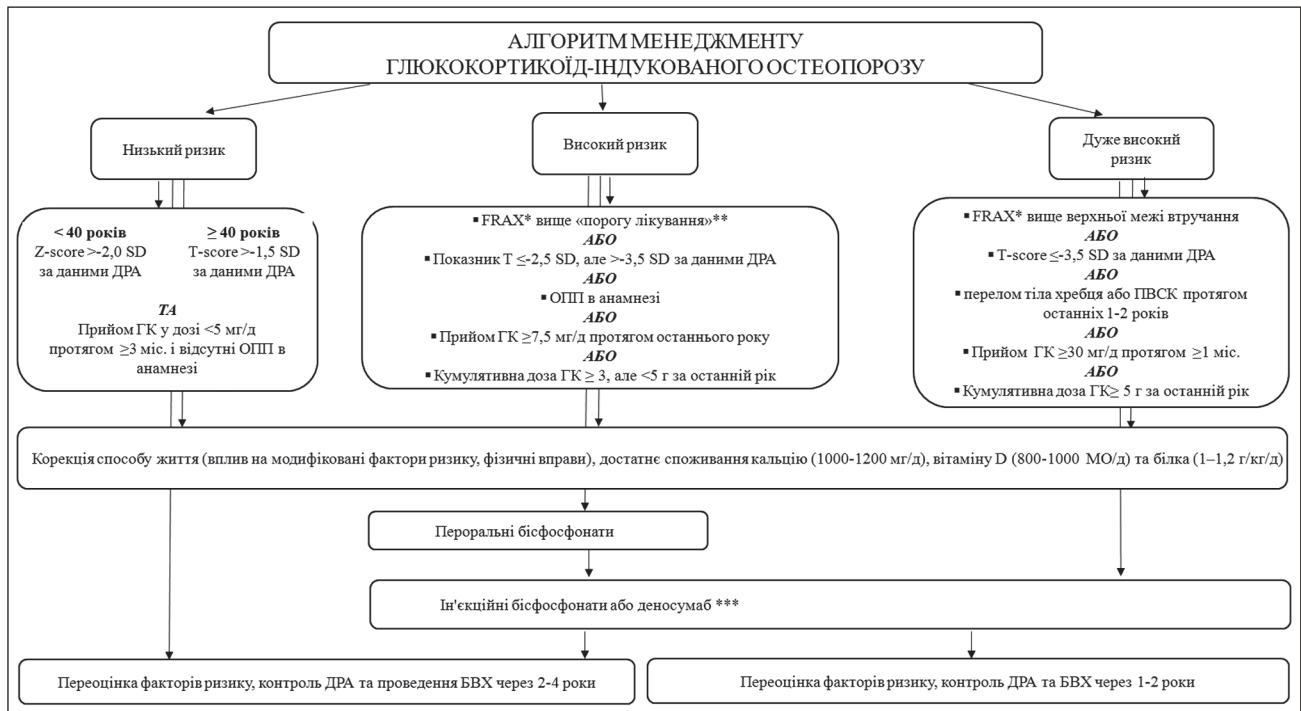


Рисунок 2. Алгоритм менеджменту ГК-ОП

Примітки: ГК — глюкокортикоїди; ОПП — остеопоротичні переломи; ДРА — двоенергетична рентгенівська денситометрія; FRAX — 10-річна ймовірність основних ОПП (Fracture Risk Assessment Tool); БВХ — бокова візуалізація хребта; SD — стандартне відхилення; * — розрахунок FRAX з урахуванням дози ГК; ** — показник FRAX після переоцінки з урахуванням показників ДРА; *** — перша лінія терапії за умови дуже високого ризику, друга лінія терапії за умови високого ризику ОПП.

умов тривалої терапії ГК і використання їх високих доз, деяких тяжких супутніх захворювань і станів (ниркова недостатність, трансплантація, запальні захворювання кишечника, ВІЛ, лейкози), поліморфізмів деяких генів (VEGF, GR, 11β-HSD2, COL2A1, PAII, Р-глікопротеїну тощо) [208]. Тому всім особам, які отримують ГК і планують використання БФ чи деносуабу, рекомендований огляд стоматолога з метою оцінки стану ротової порожнини й прогнозування ризику остеонекрозу щелепи. Крім того, під час антиостеопоротичної терапії важливою є ретельна гігієна ротової порожнини з оглядом стоматолога кожні 6–12 міс. Рішення про відміну антиостеопоротичного лікування повинно бути обґрунтоване комплексною оцінкою стану хворого з урахуванням наявних факторів ризику ОПП, показників МЩКТ, наявності ОПП до початку і на тлі лікування [211, 212].

Рекомендація 12. Тривалість антиостеопоротичного лікування в осіб з ГК-ОП ми рекомендуємо обґрунтувати ризиком ОПП на початку та під час лікування, дозою ГК, показниками МЩКТ, наявністю інших захворювань і станів з доведеним негативним впливом на кісткову тканину (рівень узгодженості 6,4, сила рекомендації D).

Висновки

На сьогодні ГК-ОП — найбільш часта причина вторинного остеопорозу, проте в доступних літературних джерелах недостатньо даних щодо його епідеміології, менеджменту з урахуванням межових значень осно-

вних методів оцінки ОПП (FRAX та ДРА) та довготривалої ефективності й безпеки. Українські рекомендації щодо діагностики, профілактики та лікування ГК-ОП, які розроблені на ґрунті ретельного аналізу й синтезу сучасних даних літературних джерел щодо цього питання, містять розділи щодо епідеміології ГК-ОП, медико-соціальної значущості проблеми, діагностики й менеджменту осіб, які приймають ГК. Рекомендації складаються з 12 положень і є важливим інструментом менеджменту ГК-ОП, рекомендовані Президією Української асоціації остеопорозу до використання в практичній охороні здоров'я лікарями різного фаху.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці цих рекомендацій. **Інформація про фінансування.** Робота експертної групи проведена за підтримки Української асоціації остеопорозу, публікація рекомендацій схвалена Президією Української асоціації остеопорозу.

Внесок авторів. Григор'єва Н.В. — розробка концепції та дизайну рекомендацій, член робочої групи, формулювання основних положень рекомендацій і голосування за них, корекція тексту; Коваленко В.М., Корж М.О., Тронько М.Д. — розробка концепції та основних положень рекомендацій, голосування за них; Головач І.Ю., Дедух Н.В., Рекалов Д.Г., Сміян С.І., Мусієнко А.С. — члени робочої групи, літературний пошук, написання тексту, формулювання основних положень рекомендацій і голосування за них, корекція тексту; Страфун С.С.,

Голубовська О.А., Дзюблик Я.О., Харченко Н.В., Проценко Г.О., Гарміш О.О., Орленко В.Л., Климовицький Ф.В., Карасевська Т.А. — розробка основних положень рекомендацій, голосування за них.

Список літератури

1. International Osteoporosis Foundation. About Osteoporosis. Available from: <https://www.osteoporosis.foundation/health-professionals/about-osteoporosis>. Accessed: 2024.06.30.
2. Povoroznyuk VV, Grygorieva NV, Orlyk TV, Balatska NI, Dzerovich NI, Nishkumai OI. Osteoporosis in the practice of an internist. Kyiv, 2014; 198 p. (in Ukrainian).
3. Kovalenko VM, Garmish OO. Glucocorticoids. Kyiv, 2020; 64 pp. (in Ukrainian).
4. Rekalov DG, Dotsenko SYa, Kulinich RL, etc. Glucocorticoids in rheumatology — NEMO SINE VITIIS EST. Ukrainian Rheumatological Journal. 2023;4(94):23-31. doi: 10.32471/rheumatology.2707-6970.94.18360. (in Ukrainian).
5. WHO. Disorders of bone density and structure. In: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision; Chapter XIII: Diseases of the musculoskeletal system and connective tissue. M80-M85. Available from: <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/M80>. Accessed: 2023.06.30.
6. Golovach IY. Glucocorticoid-induced osteoporosis. Kyiv: Medical book, 2019; 240 p. (in Ukrainian).
7. Buckley L, Humphrey MB. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *N Engl J Med*. 2018 Dec 27;379(26):2547-2556. doi: 10.1056/NEJMcp1800214. PMID: 30586507.
8. Hu K, Adachi JD. Glucocorticoid induced osteoporosis. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2019 Jul;14(4):259-266. doi: 10.1080/17446651.2019.1617131. Epub 2019 May 16. PMID: 31094232.
9. Hayat S, Magrey MN. Glucocorticoid-induced osteoporosis: Insights for the clinician. *Cleve Clin J Med*. 2020 Jun 30;87(7):417-426. doi: 10.3949/ccjm.87a.19039. PMID: 32605977.
10. Jha SS. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis (GIOP). *Indian J Orthop*. 2023 Nov 29;57 (Suppl 1):181-191. doi: 10.1007/s43465-023-01037-8. PMID: 38107807; PMCID: PMC10721764.
11. Adami G, Saag KG. Glucocorticoid-induced osteoporosis: 2019 concise clinical review. *Osteoporos Int*. 2019 Jun;30(6):1145-1156. doi: 10.1007/s00198-019-04906-x. Epub 2019 Feb 25. PMID: 30805679.
12. Kobza AO, Herman D, Papaioannou A, Lau AN, Adachi JD. Understanding and Managing Corticosteroid-Induced Osteoporosis. *Open Access Rheumatol*. 2021 Jul 2;13:177-190. doi: 10.2147/OARRR.S282606. PMID: 34239333; PMCID: PMC8259736.
13. Ma CC, Xu SQ, Gong X, et al. Prevalence and risk factors associated with glucocorticoid-induced osteoporosis in Chinese patients with rheumatoid arthritis. *Arch Osteoporos*. 2017 Dec;12(1):33. doi: 10.1007/s11657-017-0329-0. Epub 2017 Apr 3. PMID: 28374332.
14. Soen S, Kaku M, Okubo N, Touzeni S, Saito K, Kobayashi M. Epidemiology of glucocorticoid-induced osteoporosis and management of associated fracture risk in Japan. *J Bone Miner Metab*. 2021 Nov;39(6):1019-1030. doi: 10.1007/s00774-021-01236-z. Epub 2021 Jun 14. PMID: 34125296.
15. Amiche MA, Albaum JM, Tadrous M, et al. Fracture risk in oral glucocorticoid users: a Bayesian meta-regression leveraging control arms of osteoporosis clinical trials. *Osteoporos Int*. 2016 May;27(5):1709-18. doi: 10.1007/s00198-015-3455-9.
16. Buckley L, Guyatt G, Fink HA, et al. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheumatol*. 2017 Aug;69(8):1521-1537. doi: 10.1002/art.40137. Epub 2017 Jun 6. Erratum in: *Arthritis Rheumatol*. 2017 Nov;69(11):2246. doi: 10.1002/art.40340. PMID: 28585373.
17. Humphrey MB, Russell L, Danila MI, et al. 2022 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheumatol*. 2023 Dec;75(12):2088-2102. doi: 10.1002/art.42646.
18. Laurent MR, Goemaere S, Verroken C, et al. Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis in Adults: Consensus Recommendations From the Belgian Bone Club. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Jun 9;13:908727. doi: 10.3389/fendo.2022.908727. PMID: 35757436; PMCID: PMC9219603.
19. Suzuki Y, Nawata H, Soen S, et al. Guidelines on the management and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis of the Japanese Society for Bone and Mineral Research: 2014 update. *J Bone Miner Metab*. 2014 Jul;32(4):337-50. doi: 10.1007/s00774-014-0586-6. Epub 2014 May 13. PMID: 24818875.
20. Leipe J, Holle JU, Weseloh C, Pfeil A, Krüger K. German Society of Rheumatology recommendations for management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Z Rheumatol*. 2021 Dec;80 (Suppl 2):49-63. English. doi: 10.1007/s00393-021-01025-z. Epub 2021 Oct 27. PMID: 34705070.
21. Messina OD, Vidal M, Torres JAM, et al. Evidence based Latin American Guidelines of clinical practice on prevention, diagnosis, management and treatment of glucocorticoid induced osteoporosis. A 2022 update: This manuscript has been produced under the auspices of the Committee of National Societies (CNS) and the Committee of Scientific Advisors (CSA) of the International Osteoporosis Foundation (IOF). *Aging Clin Exp Res*. 2022 Nov;34(11):2591-2602. doi: 10.1007/s40520-022-02261-2. Epub 2022 Nov 9. PMID: 36348222.
22. Pereira RMR, Perez MO, Paula AP, et al. Guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: an update of Brazilian Society of Rheumatology (2020). *Arch Osteoporos*. 2021 Mar 1;16(1):49. doi: 10.1007/s11657-021-00902-z. PMID: 33646403.
23. Briot K, Cortet B, Roux C, et al.; Bone Section of the French Society for Rheumatology (SFR) and Osteoporosis Research and Information Group (GRIO). 2014 update of recommendations on the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Joint Bone*

Spine. 2014 Dec;81(6):493-501. doi: 10.1016/j.jbspin.2014.10.0

24. Park SY, Gong HS, Kim KM, et al. Korean Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-induced Osteoporosis. *J Bone Metab*. 2018 Nov;25(4):195-211. doi: 10.11005/jbm.2018.25.4.195. Epub 2018 Nov 30. PMID: 30574464; PMCID: PMC6288607.

25. Gonzalez-Macias J, Del Pino-Montes J, Olmos JM, Nogues X; en nombre de la Comision de Redaccion de las Guias de Osteoporosis de la SEIOMM. Clinical practice guidelines for postmenopausal, glucocorticoid-induced and male osteoporosis. Spanish Society for Research on Bone and Mineral Metabolism (3rd updated version 2014). *Rev Clin Esp*. 2015;215:515-26.

26. Naranjo Hernández A, Díaz Del Campo Fontecha P, Aguado Acin MP, et al. Recommendations by the Spanish Society of Rheumatology on Osteoporosis. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2019 Jul-Aug;15(4):188-210. English, Spanish. doi: 10.1016/j.reuma.2018.09.004. Epub 2018 Nov 22. PMID: 30470636.

27. Herath M, Langdahl B, Ebeling PR, Milat F. Challenges in the diagnosis and management of glucocorticoid-induced osteoporosis in younger and older adults. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2022 Apr;96(4):460-474. doi: 10.1111/cen.14637.

28. Briot K, Roux C. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *RMD Open* 2015;1:e000014. doi: 10.1136/rmdopen-2014-000014.

29. Saag KG. Glucocorticoids in chronic disease: the good, the bad, the bone. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2023;133:69-80. PMID: 37701582; PMCID: PMC10493762.

30. Billups SJ, Thai VK, Denkins J, Dettman IC, Rothman MS. Bad to the bones: prescribing of drugs for the prevention and treatment of osteoporosis in patients on chronic glucocorticoids. *Arch Osteoporos*. 2023 Mar 1;18(1):38. doi: 10.1007/s11657-023-01222-0. PMID: 36856881; PMCID: PMC9976654.

31. Iki M, Fujimori K, Nakatoh S, et al. Delayed initiation of anti-osteoporosis medications increases subsequent hip and vertebral fractures in patients on long-term glucocorticoid therapy: A nationwide health insurance claims database study in Japan. *Bone*. 2022 Jul;160:116396. doi: 10.1016/j.bone.2022.116396. Epub 2022 Mar 26. PMID: 35351673.

32. Povoroznyuk VV, Grygorieva NV, Karasevska TA, Dzerovich NI. Bone mineral density and Trabecular Bone Score indices in women with rheumatoid arthritis according to the age and use of glucocorticoids. *SM J Orthop*. 2017;3(4):1061s.

33. Romanovsky AV, Orlik TV. Interaction of therapy on bone mineral density in male and female patients with rheumatoid arthritis. *Ukrainian Medical Journal*. 2019;133(5):41-44. doi: 10.32471/umj.1680-3051.133.162723. (in Ukrainian).

34. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al.; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008 Apr 26;336(7650):924-6. doi: 10.1136/bmj.39489.470347.AD.

35. Varyvonchik DV, Hoyda NG, Horbenko GV, et al., authors; Ross G, Novichkova O, editors. Guide for developers of clinical recommendations/medical standards. Kyiv: NICARE; 2006. 166 p. (in Ukrainian).

36. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al.; AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ*. 2010 Dec 14;182(18):E839-42. doi: 10.1503/cmaj.090449. Epub 2010 Jul 5. PMID: 20603348; PMCID: PMC3001530.

37. Waljee AK, Rogers MA, Lin P, et al. Short-term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: population-based cohort study. *BMJ*. 2017;357(8101):j1415. doi: 10.1136/bmj.j1415.

38. Laugesen K, Jorgensen JOL, Petersen I, Sorensen HT. Fifteen-year nationwide trends in systemic glucocorticoid drug use in Denmark. *Eur J Endocrinol*. 2019;181(3):267-273. doi: 10.1530/EJE-19-0305.

39. Fardet L, Petersen I, Nazareth I. Prevalence of long-term oral glucocorticoid prescriptions in the UK over the past 20 years. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(11):1982-199. doi: 10.1093/rheumatology/ker017.

40. Benard-Laribiere A, Pariente A, Pambrun E, Be-gaud B, Fardet L, Noize P. Prevalence and prescription patterns of oral glucocorticoids in adults: a retrospective cross-sectional and cohort analysis in France. *BMJ Open*. 2017;7(7):e015905. doi: 10.1136/bmjopen-2017-015905.

41. Bjornsdottir HH, Einarsson ÓB, Gröndal G, Gudbjornsson B. Nationwide prevalence of glucocorticoid prescriptions over 17 years and osteoporosis prevention among long-term users. *SAGE Open Med*. 2024 Mar 20;12:20503121241235056. doi: 10.1177/20503121241235056. PMID: 38516640; PMCID: PMC10956150.

42. Einarsdottir MJ, Ekman P, Trimpou P, Olsson DS, Johannsson G, Ragnarsson O. High prescription rate of oral glucocorticoids in children and adults: a retrospective cohort study from western Sweden. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2020;92(1):21-28. doi: 10.1111/cen.14114.

43. Díez-Pérez A, Hooven FH, Adachi JD, et al. Regional differences in treatment for osteoporosis. The Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW). *Bone*. 2011 Sep;49(3):493-8. doi: 10.1016/j.bone.2011.05.007. Epub 2011 May 14. PMID: 21605715; PMCID: PMC4897770.

44. Oray M, Abu Samra K, Ebrahimiadib N, Meese H, Foster CS. Long-term side effects of glucocorticoids. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15(4):457-65. doi: 10.1517/14740338.2016.1140743. Epub 2016 Feb 6. PMID: 26789102.

45. Rekalov D, Golovach I, Briner I, et al. Glucocorticoids in rheumatology: myths vs. reality. *MOJ Orthop Rheumatol*. 2024;16(1):17-23. doi: 10.15406/mojor.2024.16.00657.

46. Gado M, Baschant U, Hofbauer LC, Henneicke H. Bad to the Bone: The Effects of Therapeutic Glucocorticoids on Osteoblasts and Osteocytes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Mar 31;13:835720. doi: 10.3389/fendo.2022.835720.

47. Rossini M, Viapiana O, Vitiello M, et al. Prevalence and incidence of osteoporotic fractures in patients on long-term glucocorticoid treatment for rheumatic diseases: the Glucocorticoid Induced Osteoporosis TOol (GIOTTO) study. *Reumatismo*. 2017 May 22;69(1):30-39. doi: 10.4081/reumatismo.2017.922. PMID: 28535619.
48. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res*. 2000 Jun;15(6):993-1000. doi: 10.1359/jbmr.2000.15.6.993. PMID: 10841167.
49. Trijau S, de Lamotte G, Pradel V, et al. Osteoporosis prevention among chronic glucocorticoid users: results from a public health insurance database. *RMD Open*. 2016 Jul 7;2(2):e000249. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000249. PMID: 27486526; PMCID: PMC4947732.
50. Silverman S, Curtis J, Saag K, et al. International management of bone health in glucocorticoid-exposed individuals in the observational GLOW study. *Osteoporos Int*. 2015 Jan;26(1):419-20. doi: 10.1007/s00198-014-2883-2. Epub 2014 Sep 26. PMID: 25257932; PMCID: PMC4873770.
51. Steed L, Sohanpal R, Todd A, et al. Community pharmacy interventions for health promotion: effects on professional practice and health outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Dec 6;12(12):CD011207. doi: 10.1002/14651858.CD011207.pub2. PMID: 31808563; PMCID: PMC6896091.
52. McDonough RP, Doucette WR, Kumbera P, Klepser DG. An evaluation of managing and educating patients on the risk of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Value Health*. 2005 Jan-Feb;8(1):24-31. doi: 10.1111/j.1524-4733.2005.04007.x. PMID: 15841891.
53. Repping-Wuts HJ, Stikkelbroeck NM, Noordzij A, Kerstens M, Hermus AR. A glucocorticoid education group meeting: an effective strategy for improving self-management to prevent adrenal crisis. *Eur J Endocrinol*. 2013 May 17;169(1):17-22. doi: 10.1530/EJE-12-1094. PMID: 23636446.
54. Hwang YG, Saag K. The Safety of Low-Dose Glucocorticoids in Rheumatic Diseases: Results from Observational Studies. *Neuroimmunomodulation*. 2015;22(1-2):72-82. doi: 10.1159/000362727.
55. Lee YH, Woo JH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Effects of low-dose corticosteroids on the bone mineral density of patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *J Investig Med*. 2008 Dec;56(8):1011-8. doi: 10.2310/JIM.0b013e31818e82d7. PMID: 19050459.
56. van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2002 Oct;13(10):777-87. doi: 10.1007/s001980200108. PMID: 12378366.
57. Adami G, Fassio A, Bertelle D, Benini C, Gatti D, Rossini M. Impact of glucocorticoid dosing and anti-osteoporotic treatment on bone health in patients with inflammatory rheumatic musculoskeletal diseases: a longitudinal cohort study [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74(suppl 9). Accessed 2024.06.30. <https://acrabstracts.org/abstract/impact-of-glucocorticoid-dosing-and-anti-osteoporotic-treatment-on-bone-health-in-patients-with-inflammatory-rheumatic-musculoskeletal-diseases-a-longitudinal-cohort-study>.
58. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture risk associated with systemic and topical corticosteroids. *J Intern Med*. 2005;257(4):374-384. doi: 10.1111/j.1365-2796.2005.01467.x.
59. Balasubramanian A, Wade SW, Adler RA, Saag K, Pannacciulli N, Curtis JR. Glucocorticoid exposure and fracture risk in a cohort of us patients with selected conditions. *J Bone Miner Res*. 2018 Oct;33(10):1881-1888. doi: 10.1002/jbmr.3523. Epub 2018 Aug 22. PMID: 29924418.
60. Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. *Osteoporos Int*. 2011;22(3):809-816. doi: 10.1007/s00198-010-1524-7.
61. Lems WF, Baak MME, van Tuyl LHD, et al. One-year effects of glucocorticoids on bone density: a meta-analysis in cohorts on high and low dose therapy. *RMD Open*. 2016;2:e000313. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000313.
62. Peng S, Tan C, Du L, Niu Y, Liu X, Wang R. Effect of fracture risk in inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med*. 2023 Aug 17;23(1):304. doi: 10.1186/s12890-023-02602-5. PMID: 37592316; PMCID: PMC10436625.
63. Egeberg A, Schwarz P, Harsløf T, et al. Association of Potent and Very Potent Topical Corticosteroids and the Risk of Osteoporosis and Major Osteoporotic Fractures. *JAMA Dermatol*. 2021 Mar 1;157(3):275-282. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.4968. PMID: 33471030; PMCID: PMC7970335.
64. Hsieh BJ, Shen D, Chan TC, Cho YT, Tang CH, Chu CY. Higher cumulative dose of topical corticosteroids is associated with osteoporosis and major osteoporotic fracture: A nationwide case-control study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2024 Jul;38(7):1347-1356. doi: 10.1111/jdv.19697. Epub 2023 Dec 20. PMID: 38115791.
65. David J, Benes G, Dasa V, et al. Parenteral Corticosteroids After Fragility Fracture Increases the Odds of a Repeat Fracture. *Journal of Orthopaedic Experience & Innovation*. 2023;4(2). doi: 10.60118/001c.68314.
66. Zavatta G, Clarke BL. Glucocorticoid- and Transplantation-Induced Osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2021 Jun;50(2):251-273. doi: 10.1016/j.ecl.2021.03.002. PMID: 34023042.
67. Balasubramanian A, Wade SW, Adler RA, et al. Glucocorticoid exposure and fracture risk in patients with new-onset rheumatoid arthritis. *Osteoporos Int*. 2016;27(11):3239-3249. doi: 10.1007/s00198-016-3646-z.
68. Iki M, Fujimori K, Nakatoh S, et al. Average daily glucocorticoid dose, number of prescription days, and cumulative dose in the initial 90 days of glucocorticoid therapy are associated with subsequent hip and clinical vertebral fracture risk: a retrospective cohort study using a nationwide health insurance claims database in Japan. *Osteoporos Int*. 2024 Jan 24. doi: 10.1007/s00198-024-07023-6.
69. Golovach I. Controversies related to determination of the glucocorticoid-induced osteoporosis intervention threshold: who are the patients? *Pain*.

Joints. Spine. 2019;9(4):237-250. doi: 10.22141/2224-1507.9.4.2019.191923. (in Ukrainian).

70. Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res.* 2004 Jun;19(6):893-9. doi: 10.1359/JBMR.040134. Epub 2004 Jan 27. PMID: 15125788.

71. Blavnsfeldt AG, de Thurah A, et al. The effect of glucocorticoids on bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Bone.* 2018 Sep;114:172-180. doi: 10.1016/j.bone.2018.06.008. Epub 2018 Jun 18. PMID: 29913256.

72. Boers M, Hartman L, Opris-Belinski D, et al.; GLORIA Trial consortium. Low dose, add-on prednisolone in patients with rheumatoid arthritis aged 65+: the pragmatic randomised, double-blind placebo-controlled GLORIA trial. *Ann Rheum Dis.* 2022 Jul;81(7):925-936. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221957. Epub 2022 May 31. PMID: 35641125; PMCID: PMC9209692.

73. Wang Y, Zhao R, Gu Z, Dong C, Guo G, Li L. Effects of glucocorticoids on osteoporosis in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2020 Aug;31(8):1401-1409. doi: 10.1007/s00198-020-05360-w. Epub 2020 Apr 14. PMID: 32291467.

74. Ozen G, Kamen DL, Mikuls TR, England BR, Wolfe F, Michaud K. Trends and determinants of osteoporosis treatment and screening in patients with rheumatoid arthritis compared to osteoarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2018 May;70(5):713-723. doi: 10.1002/acr.23331. Epub 2018 Mar 11. PMID: 28771973; PMCID: PMC5797515.

75. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone.* 2004 Aug;35(2):375-82. doi: 10.1016/j.bone.2004.03.024.

76. Johnson NA, Stirling ER, Divall P, Thompson JR, Ullah AS, Dias JJ. Risk of hip fracture following a wrist fracture-A meta-analysis. *Injury.* 2017 Feb;48(2):399-405. doi: 10.1016/j.injury.2016.11.002.

77. Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. A family history of fracture and fracture risk: a meta-analysis. *Bone.* 2004 Nov;35(5):1029-37. doi: 10.1016/j.bone.2004.06.017.

78. De Laet C, Kanis JA, Odén A, et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2005 Nov;16(11):1330-8. doi: 10.1007/s00198-005-1863-y.

79. Kaze AD, Rosen HN, Paik JM. A meta-analysis of the association between body mass index and risk of vertebral fracture. *Osteoporos Int.* 2018 Jan;29(1):31-39. doi: 10.1007/s00198-017-4294-7.

80. Shen GS, Li Y, Zhao G, et al. Cigarette smoking and risk of hip fracture in women: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Injury.* 2015 Jul;46(7):1333-40. doi: 10.1016/j.injury.2015.04.008.

81. Cheraghi Z, Doosti-Irani A, Almasi-Hashiani A, et al. The effect of alcohol on osteoporosis: A systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Depend.* 2019 Apr 1;197:197-202. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2019.01.025.

82. Ke Y, Hu H, Zhang J, et al. Alcohol Consumption and Risk of Fractures: A Systematic Review and Dose-

Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Adv Nutr.* 2023 Jul;14(4):599-611. doi: 10.1016/j.advnut.2023.03.008.

83. Asoudeh F, Salari-Moghaddam A, Larijani B, Esmailzadeh A. A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies on the association between alcohol intake and risk of fracture. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2022;62(20):5623-5637. doi: 10.1080/10408398.2021.1888691.

84. Anagnostis P, Siolos P, Gkekas NK, et al. Association between age at menopause and fracture risk: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine.* 2019 Feb;63(2):213-224. doi: 10.1007/s12020-018-1746-6.

85. Vandenput L, Johansson H, McCloskey EV, et al. A meta-analysis of previous falls and subsequent fracture risk in cohort studies. *Osteoporos Int.* 2024 Mar;35(3):469-494. doi: 10.1007/s00198-023-07012-1. Epub 2024 Jan 17. PMID: 38228807.

86. Xue AL, Wu SY, Jiang L, Feng AM, Guo HF, Zhao P. Bone fracture risk in patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017 Sep;96(36):e6983. doi: 10.1097/MD.0000000000006983.

87. Jin S, Hsieh E, Peng L, et al. Incidence of fractures among patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2018 Jun;29(6):1263-1275. doi: 10.1007/s00198-018-4473-1.

88. Chen B, Cheng G, Wang H, Feng Y. Increased risk of vertebral fracture in patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016 Nov;95(45):e5262. doi: 10.1097/MD.0000000000005262.

89. Starup-Linde J, Hygum K, Harsløf T, Langdahl B. Type 1 Diabetes and Bone Fragility: Links and Risks. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2019 Dec 3;12:2539-2547. doi: 10.2147/DMSO.S191091.

90. De Araújo IM, Moreira MLM, de Paula FJA. Diabetes and bone. *Arch Endocrinol Metab.* 2022 Nov 11;66(5):633-641. doi: 10.20945/2359-3997000000552.

91. Leslie WD, Rubin MR, Schwartz AV, Kanis JA. Type 2 diabetes and bone. *J Bone Miner Res.* 2012 Nov;27(11):2231-7. doi: 10.1002/jbmr.1759. Epub 2012 Sep 28. Erratum in: *J Bone Miner Res.* 2017 Nov;32(11):2319.

92. van Bodegraven AA, Bravenboer N. Perspective on skeletal health in inflammatory bowel disease. *Osteoporos Int.* 2020 Apr;31(4):637-646. doi: 10.1007/s00198-019-05234-w.

93. Arvind C, Ragul B, Sudha M. Prevalence of premenopausal osteoporosis in hypothyroid patients. *Int J Adv Med.* 2020;7(3):431-434. doi: 10.18203/2349-3933.ijam20200653.

94. Mortensen SJ, Mohamadi A, Wright CL, et al. Medications as a Risk Factor for Fragility Hip Fractures: A Systematic Review and Meta-analysis. *Calcif Tissue Int.* 2020 Jul;107(1):1-9. doi: 10.1007/s00223-020-00688-1.

95. Kanis JA, Johansson H, Harvey NC, McCloskey EV. A brief history of FRAX. *Arch Osteoporos.* 2018 Oct 31;13(1):118. doi: 10.1007/s11657-018-0510-0.

96. Chen JF, Yu SF, Chiu WC, et al. Development and Comparison of Treatment Decision Tools for Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Diagnostics (Basel).* 2024 Feb

19;14(4):452. doi: 10.3390/diagnostics14040452. PMID: 38396490; PMCID: PMC10887529.

97. Leib ES, Saag KG, Adachi JD, et al. FRAX[®] Position Development Conference Members. Official Positions for FRAX[®] clinical regarding glucocorticoids: the impact of the use of glucocorticoids on the estimate by FRAX[®] of the 10 year risk of fracture from Joint Official Positions Development Conference of the International Society for Clinical Densitometry and International Osteoporosis Foundation on FRAX[®]. *J Clin Densitom.* 2011 Jul-Sep;14(3):212-9. doi: 10.1016/j.jocd.2011.05.014. PMID: 21810527.

98. Povoroznyuk V, Grygorieva N, Kanis J, McCloskey E, Johansson H. Ukrainian Version of FRAX: from creation to validation. *Pain. Joints. Spine.* 2021;(3):5-14. doi: 10.22141/2224-1507.3.23.2016.85000.

99. Povoroznyuk V, Grygorieva N, Johansson H, et al. FRAX-Based Intervention Thresholds for Osteoporosis Treatment in Ukraine. *J Osteoporos.* 2021 Jun 10;2021:2043479. doi: 10.1155/2021/2043479.

100. Grygorieva N, Kovalenko V, Korzh M, et al. Guide-line for diagnostic, prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Pain. Joints. Spine.* 2023;13(3):128-154. doi: 10.22141/pjs.13.3.2023.378.

101. Mok CC, Ho LY, Tse SM, et al. POS0171 Underestimation of the fracture risk by the FRAX formula in chronic glucocorticoid users: A 10-year longitudinal validation study. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2021;80:298. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-eular.3400.

102. Xu Q, Ou X, Li J. The risk of falls among the aging population: A systematic review and meta-analysis. *Front Public Health.* 2022 Oct 17;10:902599. doi: 10.3389/fpubh.2022.902599. PMID: 36324472; PMCID: PMC9618649.

103. Montero-Odasso M, van der Velde N, Martin FC, et al., the Task Force on Global Guidelines for Falls in Older Adults. World guidelines for falls prevention and management for older adults: a global initiative. *Age and Ageing.* 2022;51(9):afac205. doi: 10.1093/ageing/afac205.

104. Hacıdursunoğlu Erbaş D, Çınar F, Eti Aslan F. Elderly patients and falls: a systematic review and meta-analysis. *Aging Clin Exp Res.* 2021 Nov;33(11):2953-2966. doi: 10.1007/s40520-021-01843-w. Epub 2021 Apr 16. PMID: 33864235.

105. James SL, Lucchesi LR, Bisignano C, et al. The global burden of falls: global, regional and national estimates of morbidity and mortality from the Global Burden of Disease Study 2017. *Inj Prev.* 2020 Oct;26(Suppl 1):i3-i11. doi: 10.1136/injuryprev-2019-043286. Epub 2020 Jan 15. PMID: 31941758; PMCID: PMC7571347.

106. Bodine SC, Furlow JD. Glucocorticoids and Skeletal Muscle. *Adv Exp Med Biol.* 2015;872:145-76. doi: 10.1007/978-1-4939-2895-8_7. PMID: 26215994.

107. Webster JM, Fenton CG, Langen R, Hardy RS. Exploring the Interface between Inflammatory and Therapeutic Glucocorticoid Induced Bone and Muscle Loss. *International Journal of Molecular Sciences.* 2019;20(22):5768. doi: 10.3390/ijms20225768.

108. Harvey NC, Odén A, Orwoll E, et al. Jodi Lapidus, Timothy Kwok, Magnus K Karlsson, Björn E Rosen-

gren, Östen Ljunggren, Cyrus Cooper, Eugene McCloskey, John A Kanis et al. Falls Predict Fractures Independently of FRAX Probability: A Meta-Analysis of the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS). 2018 March;33(3):510-516. doi: 10.1002/jbmr.3331.

109. Lusardi MM, Fritz S, Middleton A, et al. Determining Risk of Falls in Community Dwelling Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis Using Posttest Probability. *J Geriatr Phys Ther.* 2017 Jan/Mar;40(1):1-36. doi: 10.1519/JPT.0000000000000099. PMID: 27537070; PMCID: PMC5158094.

110. Park SH. Tools for assessing fall risk in the elderly: a systematic review and meta-analysis. *Aging Clin Exp Res.* 2018 Jan;30(1):1-16. doi: 10.1007/s40520-017-0749-0. Epub 2017 Apr 3. PMID: 28374345.

111. Murayama A, Higuchi D, Saida K, Tanaka S, Shinohara T. Fall risk prediction for community-dwelling older adults: analysis of assessment scale and evaluation items without actual measurement. *Int J Environ Res Public Health.* 2024 Feb 14;21(2):224. doi: 10.3390/ijerph21020224. PMID: 38397713; PMCID: PMC10888445.

112. Miranda-Cantellops N, Tiu TK. Berg Balance Testing. [Updated 2023 Feb 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK574518>.

113. Official Positions 2023 — ISCD. Available from: <https://iscd.org/official-positions-2023>.

114. Van Staa TP, Laan RF, Barton IP, Cohen S, Reid DM, Cooper C. Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum.* 2003 Nov;48(11):3224-9. doi: 10.1002/art.11283.

115. Larrouéd MS, Sommae LF, Giacoiaf E, et al. Threshold based on bone mineral density for therapeutic decision-making in postmenopausal women and men over 50 years old under glucocorticoid therapy. *Reumatología Clínica.* 2023;19(5):279-284. doi: 10.1016/j.reuma.2022.10.002. <https://www.reumatologiaclinica.org/es-threshold-based-on-bone-mineral-articulo-S1699258X22002297>.

116. Lee TH, Song YJ, Kim H, Sung YK, Cho SK. Intervention Thresholds for Treatment in Patients with Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: Systematic Review of Guidelines. *J Bone Metab.* 2020 Nov;27(4):247-259. doi: 10.11005/jbm.2020.27.4.247. Epub 2020 Nov 30. PMID: 33317228; PMCID: PMC7746480.

117. Brance ML, Larrouéd MS, Somma LF, et al. Threshold based on bone mineral density for therapeutic decision-making in postmenopausal women and men over 50 years old under glucocorticoid therapy. *Reumatol Clin (Engl Ed).* 2023 May;19(5):279-284. doi: 10.1016/j.reuma.2022.10.002.

118. Cho SK, Sung YK. Update on Glucocorticoid Induced Osteoporosis. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2021 Jun;36(3):536-543. doi: 10.3803/EnM.2021.1021. Epub 2021 Jun 1. PMID: 34107602; PMCID: PMC8258322.

119. Lekamwasam S, Adachi JD, Agnusdei D, et al.; Joint IOF-ECTS GIO Guidelines Working Group. A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2012

Sep;23(9):2257-76. doi: 10.1007/s00198-012-1958-1. Epub 2012 Mar 21. PMID: 22434203.

120. Borges JLC, de M Miranda IS, Lewiecki EM. The Clinical Utility of Vertebral Fracture Assessment in Predicting Fractures. *J Clin Densitom.* 2017 Jul-Sep;20(3):304-308. doi: 10.1016/j.jocd.2017.06.016. Epub 2017 Jul 18. PMID: 28729044.

121. Cai S, Yu H, Li Y, et al. Bone mineral density measurement combined with vertebral fracture assessment increases diagnosis of osteoporosis in postmenopausal women. *Skeletal Radiol.* 2020 Feb;49(2):273-280. doi: 10.1007/s00256-019-03280-3. Epub 2019 Jul 27. PMID: 31352490.

122. Ginther JP, Ginther AW, Brodersen LD. Adding VFA to DXA identifies fracture risk in a way not duplicated by other measures. *Endocr Pract.* 2017 Dec;23(12):1375-1378. doi: 10.4158/EP161714.OR. Epub 2017 Oct 11. PMID: 29019717.

123. Borges JLC, Sousa da Silva M, et al. Repeating Vertebral Fracture Assessment: 2019 ISCD Official Position. *J Clin Densitom.* 2019 Oct-Dec;22(4):484-488. doi: 10.1016/j.jocd.2019.07.005. Epub 2019 Jul 10. PMID: 31375350.

124. Kaloudis E-Th. Trabecular bone score for the evaluation of fracture risk: A literature review. *JRPMS.* December 2022;6(4): doi: 10.22540/JRPMS-06-121.

125. Boyadzchieva Z, Palmowski A, Buttgerit F, Hoff P. Trabecular bone score in rheumatology: Are there benefits in comparison to bone densitometry alone? *Z Rheumatol.* 2023 Oct;82(8):672-677. German. doi: 10.1007/s00393-023-01407-5. Epub 2023 Aug 30. PMID: 37646845.

126. Warzecha M, Czerwiński E, Amarowicz J, Berweczka M. Trabecular Bone Score (TBS) in Clinical Practice — Review. *Ortop Traumatol Rehabil.* 2018 Oct 31;20(5):347-359. doi: 10.5604/01.3001.0012.7281. PMID: 30648658.

127. Halupczok-Żyła J, Gojny Ł, Bolanowski M. Trabecular bone score (TBS) as a noninvasive and complementary tool for clinical diagnosis of bone structure in endocrine disorders. *Endokrynol Pol.* 2019;70(4):350-356. doi: 10.5603/EP.a2019.0022. PMID: 31489959.

128. Sandru F, Carsote M, Dumitrascu MC, Albu SE, Valea A. Glucocorticoids and Trabecular Bone Score. *J Med Life.* 2020 Oct-Dec;13(4):449-453. doi: 10.25122/jml-2019-0131. PMID: 33456590; PMCID: PMC7803323.

129. McCloskey EV, Odén A, Harvey NC et al. A Meta-Analysis of Trabecular Bone Score in Fracture Risk Prediction and Its Relationship to FRAX. *J Bone Miner Res.* 2016 May;31(5):940-8. doi: 10.1002/jbmr.2734. Epub 2015 Nov 19. PMID: 26498132.

130. Hans D, Šteňová E, Lamy O. The Trabecular Bone Score (TBS) Complements DXA and the FRAX as a Fracture Risk Assessment Tool in Routine Clinical Practice. *Curr Osteoporos Rep.* 2017 Dec;15(6):521-531. doi: 10.1007/s11914-017-0410-z. PMID: 28988401.

131. Al-Hashimi L, Klotsche J, Ohrndorf S, Gaber T, Hoff P. Trabecular Bone Score Significantly Influences Treatment Decisions in Secondary Osteoporosis. *J Clin Med.* 2023 Jun 20;12(12):4147. doi: 10.3390/jcm12124147. PMID: 37373840; PMCID: PMC10299520.

132. Nowakowska-Płaza A, Wroński J, Sudoł-Szopińska I, Głuszko P. Clinical Utility of Trabecular Bone Score (TBS) in Fracture Risk Assessment of Patients with Rheumatic Diseases Treated with Glucocorticoids. *Horm Metab Res.* 2021 Aug;53(8):499-503. doi: 10.1055/a-1528-7261. Epub 2021 Aug 12. PMID: 34384106.

133. Florez H, Hernández-Rodríguez J, Muxi A, et al. Trabecular bone score improves fracture risk assessment in glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rheumatology (Oxford).* 2020 Jul 1;59(7):1574-1580. doi: 10.1093/rheumatology/kez464. PMID: 31628810.

134. Lee KA, Kim J, Kim HJ, Kim HS. Discriminative ability of trabecular bone score over bone mineral density for vertebral and fragility fracture in patients treated with long-term and low-dose glucocorticoid. *Int J Rheum Dis.* 2021 Aug;24(8):1053-1060. doi: 10.1111/1756-185X.14164. Epub 2021 Jun 29. PMID: 34184827.

135. Palomo T, Muszkat P, Weiler FG, Dreyer P, Brandão CMA, Silva BC. Update on trabecular bone score. *Arch Endocrinol Metab.* 2022 Nov 11;66(5):694-706. doi: 10.20945/2359-399700000559. PMID: 36382759; PMCID: PMC10118821.

136. Ruangnopparat R, Charoensri S, Sribenjalak D, Theerakulpisut D, Pongchaiyakul C. Trabecular Bone Score Improves Fracture Risk Discrimination in Postmenopausal Rheumatoid Arthritis Patients Receiving Glucocorticoids. *Int J Gen Med.* 2024 Jan 26;17:287-295. doi: 10.2147/IJGM.S448659.

137. Corrado A, Rotondo C, Mele A, et al. Influence of glucocorticoid treatment on trabecular bone score and bone remodeling regulators in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2021 Jul 6;23(1):180. doi: 10.1186/s13075-021-02562-3. PMID: 34229744; PMCID: PMC8261978.

138. Rymuza J, Pelewicz K, Przedlacki J, Miśkiewicz P. Therapy with intravenous methylprednisolone pulses is associated with loss of bone microarchitecture in Trabecular Bone Score — assessment among patients with moderate-to-severe Graves' Orbitopathy: A Pilot Study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Jul 14;13:893600. doi: 10.3389/fendo.2022.893600. PMID: 35909547; PMCID: PMC9331277.

139. Chuang MH, Chuang TL, Koo M, Wang YF. Trabecular Bone Score Reflects Trabecular Microarchitecture Deterioration and Fragility Fracture in Female Adult Patients Receiving Glucocorticoid Therapy: A Pre-Post Controlled Study. *Biomed Res Int.* 2017;2017:4210217. doi: 10.1155/2017/4210217. Epub 2017 Jan 3. PMID: 28127556; PMCID: PMC5239831.

140. Shevroja E, Reginster JY, Lamy O, et al. Update on the clinical use of trabecular bone score (TBS) in the management of osteoporosis: results of an expert group meeting organized by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO), and the International Osteoporosis Foundation (IOF) under the auspices of WHO Collaborating Center for Epidemiology of Musculoskeletal Health and Aging. *Osteoporos Int.* 2023 Sep;34(9):1501-1529. doi: 10.1007/s00198-023-06817-4. Epub 2023 Jul 1. PMID: 37393412; PMCID: PMC10427549.

141. Mortensen SJ, Beeram I, Florance J, et al. Modifiable lifestyle factors associated with fragility hip fracture: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Miner Metab.* 2021 Sep;39(5):893-902. doi: 10.1007/s00774-021-01230-5.
142. Clemson L, Stark S, Pighills AC, et al. Environmental interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023 Mar 10;3(3):CD013258. doi: 10.1002/14651858.CD013258.pub2.
143. Caristia S, Campani D, Cannici C, et al. Physical exercise and fall prevention: A systematic review and meta-analysis of experimental studies included in Cochrane reviews. *Geriatr Nurs.* 2021 Nov-Dec;42(6):1275-1286. doi: 10.1016/j.gerinurse.2021.06.001. Epub 2021 Sep 21. PMID: 34555570.
144. Kast S, Shojaa M, Kohl M, et al. Effects of different exercise intensity on bone mineral density in adults: a comparative systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2022 Aug;33(8):1643-1657. doi: 10.1007/s00198-022-06329-7.
145. Hoffmann I, Kohl M, von Stengel S, et al. Exercise and the prevention of major osteoporotic fractures in adults: a systematic review and meta-analysis with special emphasis on intensity progression and study duration. *Osteoporos Int.* 2023 Jan;34(1):15-28. doi: 10.1007/s00198-022-06592-8.
146. Schinzel E, Kast S, Kohl M, et al. The effect of aquatic exercise on bone mineral density in older adults. A systematic review and meta-analysis. *Front Physiol.* 2023 Mar 13;14:1135663. doi: 10.3389/fphys.2023.1135663.
147. Pinheiro MB, Oliveira J, Bauman A, et al. Evidence on physical activity and osteoporosis prevention for people aged 65+ years: a systematic review to inform the WHO guidelines on physical activity and sedentary behavior. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2020;17:150. doi: 10.1186/s12966-020-01040-4.
148. Shojaa M, von Stengel S, Kohl M, Schoene D, Kemmler W. Effects of dynamic resistance exercise on bone mineral density in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis with special emphasis on exercise parameters. *Osteoporos Int.* 2020 Aug;31(8):1427-1444. doi: 10.1007/s00198-020-05441-w.
149. Kast S, Jakob F, Kohl M, et al. Exercise effects on glucocorticoid-induced bone loss in adults: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Adv Pract.* 2023 Feb 6;7(1):rkad019. doi: 10.1093/rap/rkad019. PMID: 36844918; PMCID: PMC9945849.
150. Esteves GP, Mazzolani BC, Smaira FI, et al. Nutritional recommendations for patients undergoing prolonged glucocorticoid therapy. *Rheumatol Adv Pract.* 2022 Apr 21;6(2):rkac029. doi: 10.1093/rap/rkac029. PMID: 35539442; PMCID: PMC9080102.
151. Golovach IYu. Recommendations for nutrition (diet) for patients on glucocorticoid therapy. *Health of Ukraine 21 stories.* 2023;18(554):21-22. (in Ukrainian).
152. Fabiani R, Naldini G, Chiavarini M. Dietary patterns in relation to low bone mineral density and fracture risk: a systematic review and meta-analysis. *Advances in nutrition (Bethesda, Md).* 2019;10:219-236. doi: 10.1093/advances/nmy073.
153. Iguacel I, Miguel-Berges ML, Gómez-Bruton A, Moreno LA, Julián C. Veganism, vegetarianism, bone mineral density, and fracture risk: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev.* 2019;77:1-18. doi: 10.1093/nutrit/nuy045.
154. Golovach IYu. Contemporary Strategies for Prevention and Treatment of Osteoporosis: Role of Calcium and Vitamin D. *Family Medicine.* 2020;4(90):28-31. doi: 10.30841/2307-5112.4.2020.217351. (in Ukrainian).
155. Grygorieva N, Povoroznyuk V, Romanenko M, Synieok L. Calcium intake in an adult Ukrainian population. *Arch Osteoporos.* 2020 Feb 23;15(1):23. doi: 10.1007/s11657-020-0712-0. PMID: 32090299.
156. Grygorieva N, Solonenko T, Musiienko A. Vitamin D deficiency during the COVID-19 pandemic and war in Ukraine. *Pain. Joints. Spine.* 2023;13(1):7-14. doi: 10.22141/pjs.13.1.2023.352. (in Ukrainian).
157. Weaver CM, Alexander DD, Boushey CJ, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int.* 2016 Jan;27(1):367-76. doi: 10.1007/s00198-015-3386-5. Epub 2015 Oct 28. Erratum in: *Osteoporos Int.* 2016 Aug;27(8):2643-6.
158. Yao P, Bennett D, Mafham M, et al. Vitamin D and Calcium for the Prevention of Fracture: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2019 Dec 2;2(12):e1917789. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.17789.
159. Liu C, Kuang X, Li K, Guo X, Deng Q, Li D. Effects of combined calcium and vitamin D supplementation on osteoporosis in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Food Funct.* 2020 Dec 1;11(12):10817-10827. doi: 10.1039/d0fo00787k; Zhao JG, Zeng XT, Wang J, Liu L. Association Between Calcium or Vitamin D Supplementation and Fracture Incidence in Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2017 Dec 26;318(24):2466-2482. doi: 10.1001/jama.2017.19344.
160. Deng J, Silver Z, Huang E, Zheng E, Kavanagh K, Panicker J. The Effect of Calcium and Vitamin D Compounds on Bone Mineral Density in Patients Undergoing Glucocorticoid Therapies: A Network Meta-Analysis. *Clin Rheumatol.* 2021;40:725-34. doi: 10.1007/s10067-020-05294-y.
161. Homik J, Suarez-Almazor ME, Shea B, Cranney A, Wells G, Tugwell P. Calcium and vitamin D for corticosteroid-induced osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;1998(2):CD000952. doi: 10.1002/14651858.CD000952. PMID: 10796394; PMCID: PMC7046131.
162. Order of the Ministry of Health of Ukraine No 1073 dated September 3, 2017. On the approval of the norms of physiological needs of the population of Ukraine in basic food substances and energy. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1206-17#Text>.
163. Grygorieva N, Tronko M, Kovalenko V, et al. Diagnosis, prevention and treatment of vitamin D deficiency in adults: Ukrainian experts consensus statement.

- Pain. *Joints. Spine.* 2023;13(2):60-76. doi: 10.22141/pjs.13.2.2023.368.
164. Sugimoto T, Matsumoto T, Hosoi T, et al. Efficacy of denosumab co-administered with vitamin D and Ca by baseline vitamin D status. *J Bone Miner Metab.* 2020 Nov;38(6):848-858. doi: 10.1007/s00774-020-01119-9.
165. Suzuki T, Nakamura Y, Kato H. Calcium and vitamin D supplementation with 3-year denosumab treatment is beneficial to enhance bone mineral density in postmenopausal patients with osteoporosis and rheumatoid arthritis. *Ther Clin Risk Manag.* 2018 Dec 18;15:15-22. doi: 10.2147/TCRM.S182858.
166. Lu K, Shi Q, Gong YQ, Li C. Association between vitamin D and zoledronate-induced acute-phase response fever risk in osteoporotic patients. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Oct 10;13:991913. doi: 10.3389/fendo.2022.991913.
167. Shams-White MM, Chung M, Du M, et al. Dietary protein and bone health: a systematic review and meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Am J Clin Nutr.* 2017 Jun;105(6):1528-1543. doi: 10.3945/ajcn.116.145110.
168. Wallace TC, Frankenfeld CL. Dietary Protein Intake above the Current RDA and Bone Health: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Nutr.* 2017 Aug;36(6):481-496. doi: 10.1080/07315724.2017.1322924.
169. Groenendijk I, den Boeft L, van Loon LJC, de Groot L. High versus low dietary protein intake and bone health in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Comput Struct Biotechnol J.* 2019;17:1101-1112. doi: 10.1016/j.csbj.2019.07.005.
170. Darling AL, Manders RJF, Sahni S, Zhu K, Hewitt CE, Prince RL, Millward DJ, Lanham-New SA. Dietary protein and bone health across the life-course: an updated systematic review and meta-analysis over 40 years. *Osteoporos Int.* 2019;30:741-761. doi: 10.1007/s00198-019-04933-8.
171. Wu AM, Sun XL, Lv QB, et al. The relationship between dietary protein consumption and risk of fracture: a subgroup and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Sci Rep.* 2015 Mar 16;5:9151. doi: 10.1038/srep09151.
172. Rizzoli R, Biver E, Bonjour JP, et al. Benefits and safety of dietary protein for bone health-an expert consensus paper endorsed by the European Society for Clinical and Economical Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis, and Musculoskeletal Diseases and by the International Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int.* 2018 Sep;29(9):1933-1948. doi: 10.1007/s00198-018-4534-5.
173. Deng J, Silver Z, Huang E, et al. Pharmacological Prevention of Fractures in Patients Undergoing Glucocorticoid Therapies: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Rheumatol (Oxford).* 2021;60:649-57. doi: 10.1093/rheumatology/keaa228.
174. Compston J. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Endocrine.* 2018 Jul;61(1):7-16. doi: 10.1007/s12020-018-1588-2.
175. Amiche MA, Albaum JM, Tadrous M, et al. Efficacy of osteoporosis pharmacotherapies in preventing fracture among oral glucocorticoid users: a network meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2016 Jun;27(6):1989-98. doi: 10.1007/s00198-015-3476-4.
176. Anastasilaki E, Paccou J, Gkastaris K, Anastasilakis AD. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an overview with focus on its prevention and management. *Hormones (Athens).* 2023 Dec;22(4):611-622. doi: 10.1007/s42000-023-00491-1. Epub 2023 Sep 27. PMID: 37755658.
177. Wiebe E, Huscher D, Schaumburg D, et al. Optimising both disease control and glucocorticoid dosing is essential for bone protection in patients with rheumatic disease. *Ann Rheum Dis.* 2022 Aug 11;81(9):1313-1322. doi: 10.1136/annrheumdis-2022-222339. PMID: 35680387; PMCID: PMC9380479.
178. Compston JE. Extensive expertise in endocrinology: advances in the management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Eur J Endocrinol.* 2023 Mar 2;188(3):R46-R55. doi: 10.1093/ajendo/lvad029. PMID: 36880157.
179. Raterman HG, Bultink IEM, Lems WF. Current Treatments and New Developments in the Management of Glucocorticoid-induced Osteoporosis. *Drugs.* 2019 Jul;79(10):1065-1087. doi: 10.1007/s40265-019-01145-6.
180. Chiodini I, Merlotti D, Falchetti A, Gennari L. Treatment options for glucocorticoid-induced osteoporosis. *Expert Opin Pharmacother.* 2020 Apr;21(6):721-732. doi: 10.1080/14656566.2020.1721467. Epub 2020 Jan 31. PMID: 32004105.
181. Wong SPY, Mok CC. Management of glucocorticoid-related osteoporotic vertebral fracture. *Osteoporos Sarcopenia.* 2020 Mar;6(1):1-7. doi: 10.1016/j.afos.2020.02.002. Epub 2020 Mar 3. PMID: 32226826; PMCID: PMC7093682.
182. Iki M, Fujimori K, Nakatoh S, et al. Real-world effectiveness of anti-osteoporosis medications for the prevention of incident hip and clinical vertebral fractures in patients on long-term glucocorticoid therapy: A nationwide health insurance claims database study in Japan. *Bone.* 2023 Jan;166:116605. doi: 10.1016/j.bone.2022.116605.
183. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group. *N Engl J Med.* 1998 Jul 30;339(5):292-9. doi: 10.1056/nejm199807303390502.
184. Stoch SA, Saag KG, Greenwald M, et al. Once-weekly oral alendronate 70 mg in patients with glucocorticoid-induced bone loss: a 12-month randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Rheumatol.* 2009 Aug;36(8):1705-14. doi: 10.3899/jrheum.081207.
185. Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, et al. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *Arthritis Rheum.* 2001 Jan;44(1):202-11. doi: 10.1002/1529-0131(200101)44:1<202::AID-ANR27>3.0.CO;2-W.
186. Cohen S, Levy RM, Keller M, et al. Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum.* 1999

- Nov;42(11):2309-18. doi: 10.1002/1529-0131(199911)42:11<2309::AID-ANR8>3.0.CO;2-K.
187. Reid DM, Hughes RA, Laan RF, et al. Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. *European Corticosteroid-Induced Osteoporosis Treatment Study. J Bone Miner Res.* 2000 Jun;15(6):1006-13. doi: 10.1359/jbmr.2000.15.6.1006.
188. Shin K, Park SH, Park W, et al. Monthly oral ibandronate reduces bone loss in Korean women with rheumatoid arthritis and osteopenia receiving long-term glucocorticoids: a 48-week double-blinded randomized placebo-controlled investigator-initiated trial. *Clin Ther.* 2017 Feb;39(2):268-78.e2. doi: 10.1016/j.clinthera.2017.01.008.
189. Reid DM, Devogelaer JP, Saag K, et al. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet.* 2009 Apr 11;373(9671):1253-63. doi: 10.1016/s0140-6736(09)60250-6.
190. Allen CS, Yeung JH, Vandermeer B, Homik J. Bisphosphonates for steroid-induced osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Oct 5;10(10):CD001347. doi: 10.1002/14651858.CD001347.pub2. PMID: 27706804; PMCID: PMC6461188.
191. Coskun Benlidayi I. Denosumab in the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rheumatol Int.* 2018 Nov;38(11):1975-1984. doi: 10.1007/s00296-018-4106-1. Epub 2018 Jul 17. PMID: 30019224.
192. Ishida T, Yoshida S, Fujiki Y, Hata K, Kotani T, Takeuchi T. Effects of denosumab on rheumatic diseases and refractory glucocorticoid-induced osteoporosis: a prospective study. *Arch Osteoporos.* 2021 Feb 23;16(1):39. doi: 10.1007/s11657-021-00899-5. PMID: 33624165.
193. Iwamoto N, Okamoto M, Tsuji S, et al. Denosumab is effective toward glucocorticoid-induced osteoporosis patients complicated with rheumatic diseases regardless of prior anti-osteoporotic drugs. *J Bone Miner Metab.* 2019 May;37(3):554-562. doi: 10.1007/s00774-018-0955-7. Epub 2018 Sep 5. PMID: 30187273.
194. Yanbey ZA, Hansen KE. Denosumab in the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. *Drug Des Devel Ther.* 2019 Aug 14;13:2843-2852. doi: 10.2147/DDDT.S148654. PMID: 31616133; PMCID: PMC6698580.
195. Jiang L, Dong J, Wei J, Liu L. Comparison of denosumab and oral bisphosphonates for the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2022 Nov 29;23(1):1027. doi: 10.1186/s12891-022-05997-0. PMID: 36447169; PMCID: PMC9706902.
196. Zhu Linlin, Jiang Xinyan MS, Sun Yuhong, Shu Wenhuan. Effect of hormone therapy on the risk of bone fractures: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Menopause.* 2016 April;23(4):461-470. doi: 10.1097/GME.0000000000000519.
197. Migliorini F, Colarossi G, Eschweiler J, Oliva F, Driessen A, Maffulli N. Antiresorptive treatments for corticosteroid-induced osteoporosis: a Bayesian network meta-analysis, *British Medical Bulletin.* 2022;143:46-56. doi: 10.1093/bmb/ldac017.
198. Liu Z, Zhang M, Shen Z, Ke J, Zhang D, Yin F. Efficacy and safety of 18 anti-osteoporotic drugs in the treatment of patients with osteoporosis caused by glucocorticoid: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2020 Dec 16;15(12):e0243851. doi: 10.1371/journal.pone.0243851.
199. Dong B, Zhou Y, Wang J, et al. Comparison of Bisphosphonates Versus Teriparatide in Therapy of the Glucocorticoid-Induced Osteoporosis (GIOP): A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Horm Metab Res.* 2023 Apr;55(4):236-244. doi: 10.1055/a-2015-1747. Epub 2023 Jan 18. PMID: 36652960.
200. Yuan C, Liang Y, Zhu K, Xie W. Clinical efficacy of denosumab, teriparatide, and oral bisphosphonates in the prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res.* 2023 Jun 22;18(1):447. doi: 10.1186/s13018-023-03920-4. PMID: 37349750; PMCID: PMC10286508.
201. Machairiotis N, Ntali G, Kouroutou P, Michala L. Clinical evidence of the effect of bisphosphonates on pregnancy and the infant. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2019 Sep 20;40(2):j/hmbci.2019.40.issue-2/hmbci-2019-0021/hmbci-2019-0021.xml. doi: 10.1515/hmbci-2019-0021. PMID: 31539355.
202. de Campos WG, Araújo R, Teixeira V, Gomes PS, Lemos CA. Does the use of bisphosphonates during pregnancy affect fetal outcomes? A systematic review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2024 Aug;80(8):1121-1132. doi: 10.1007/s00228-024-03693-7. Epub 2024 May 1. PMID: 38691138.
203. Kanis JA, Harvey NC, McCloskey E, et al. Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2020 Jan;31(1):1-12. doi: 10.1007/s00198-019-05176-3.
204. Curtis EM, Reginster JY, Al-Daghri N, et al. Management of patients at very high risk of osteoporotic fractures through sequential treatments. *Aging Clin Exp Res.* 2022 Apr;34(4):695-714. doi: 10.1007/s40520-022-02100-4.
205. Shoback D, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Eastell R. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Guideline Update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 Mar 1;105(3):dgaa048. doi: 10.1210/clinem/dgaa048.
206. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of osteoporosis and the prevention of fragility fractures. Edinburgh: SIGN; 2021 (SIGN publication no. 142). Available from: <https://www.sign.ac.uk/our-guidelines/management-of-osteoporosis-and-the-prevention-of-fragility-fractures>. Accessed: 2024, 30.06.
207. Teitelbaum SL, Seton MP, Saag KG. Should bisphosphonates be used for long-term treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis? *Arthritis Rheum.* 2011 Feb;63(2):325-8. doi: 10.1002/art.30135.
208. Weinstein RS. Glucocorticoid-induced osteoporosis and osteonecrosis. *Endocrinol Metab Clin North Am.*

2012 Sep;41(3):595-611. doi: 10.1016/j.ecl.2012.04.004. Epub 2012 May 23. PMID: 22877431; PMCID: PMC3417039.

209. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, et al.; International Task Force on Osteonecrosis of the Jaw. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. J Bone Miner Res. 2015 Jan;30(1):3-23. doi: 10.1002/jbmr.2405. PMID: 25414052.

210. Khow KS, Shibu P, Yu SC, Chehade MJ, Visvanathan R. Epidemiology and Postoperative Outcomes of Atypical Femoral Fractures in Older Adults: A Systematic Review. J Nutr Health Aging. 2017;21(1):83-91. doi: 10.1007/s12603-015-0652-3. PMID: 27999854.

211. Adler RA, El-Hajj Fuleihan G, et al. Managing Osteoporosis in Patients on Long-Term Bisphosphonate Treatment: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. J Bone Miner Res. 2016 Jan;31(1):16-35. doi: 10.1002/jbmr.2708. Erratum in: J Bone Miner Res. 2016 Oct;31(10):1910. PMID: 26350171; PMCID: PMC4906542.

212. Meier C, Uebelhart B, Aubry-Rozier B et al. Osteoporosis drug treatment: duration and management after discontinuation. A position statement from the SVG0/ASCO. Swiss Med Wkly. 2017 Aug 16;147:w14484. doi: 10.4414/smw.2017.14484. PMID: 28871570.

Отримано/Received 20.07.2024

Рецензовано/Revised 04.08.2024

Прийнято до друку/Accepted 12.08.2024

Додаток 1

Перелік використаних скорочень і термінів

БВХ	Бокова візуалізація хребта
БРХ	Бокова рентгенографія хребта
БФ	Бісфосфонати
ВР	Відносний ризик
ГК	Глюкокортикоїди
ГК-ОП	Глюкокортикоїд-індукований остеопороз
ДРА	Двохенергетична рентгенівська денситометрія
ДІ	Довірчий інтервал
ІГК	Інгаляційні глюкокортикоїди
МГТ	Менопаузальна гормональна терапія
МЩКТ	Мінеральна щільність кісткової тканини
ОПП	Остеопоротичні переломи
ПВСК	Проксимальний відділ стегнової кістки
РКД	Рандомізовані контрольовані дослідження
РА	Ревматоїдний артрит
ТГК	Топічні глюкокортикоїди
УЗД	Ультразвукова денситометрія
ХОЗЛ	Хронічне обструктивне захворювання легень
FRAX	Алгоритм оцінки 10-річної імовірності основних остеопоротичних переломів (<i>Fracture Risk Assessment Tool</i>)
TBS	Індекс трабекулярної кістки (<i>Trabecular Bone Score</i>)
SD	Стандартне відхилення
25(OH)D	25-гідроксивітамін D

Додаток 2

Рівні доказів щодо вірогідності потенційних факторів ризику і досліджень щодо втручань і відповідна їм градація рекомендацій [35]

Рівень доказовості	
1++	Високоякісний метааналіз, систематичний огляд РКД чи РКД з дуже низьким ризиком систематичної помилки
1+	Добре проведений метааналіз, систематичний огляд РКД чи РКД з низьким ризиком систематичної помилки
1–	Метааналіз, систематичний огляд РКД чи РКД з високим ризиком систематичної помилки
2++	Високоякісний систематичний огляд досліджень «випадок — контроль» чи когортних досліджень або високоякісні дослідження «випадок — контроль» чи когортні з низьким ризиком неправдивої інформації, систематичних помилок і високою імовірністю того, що зв'язки є причинними

2+	Добре проведені дослідження «випадок — контроль» чи когортні дослідження з низьким ризиком неправдивої інформації, систематичних помилок або неправдивою інформацією і допустимою імовірністю того, що відношення є причинним
2-	Дослідження «випадок — контроль» чи когортні дослідження з високим ризиком неправдивої інформації, систематичних помилок або неправдивою інформацією і значним ризиком того, що відношення не є причинними
3	Неаналітичні дослідження, наприклад повідомлення про випадок, низку випадків
4	Думка експертів
Градація рекомендацій	
A	Мінімум 1 метааналіз, систематичний огляд або РКД, оцінені як 1++, які можуть бути застосовані до цільової популяції, чи систематичний огляд РКД або сукупність відомостей переважно з досліджень 1+, які можна прямо використовувати до цільової популяції і які мають узгоджувані результати
B	Сукупність доказів включає 2++ дослідження, які можна напругу використовувати до цільової популяції і які мають узгоджувані результати, чи результати досліджень з 1++ або 1+, які можна екстраполювати на цільову популяцію
C	Сукупність доказів включає 2+ дослідження з узгоджуваними результатами, які можна прямо використовувати до цільової популяції, чи екстрапольовані докази з 2++ досліджень
D	Докази 3 або 4 чи екстрапольовані дані з 2+ досліджень

Примітка: РКД — рандомізоване контрольоване дослідження.

Рекомендації щодо діагностики, профілактики та лікування глюкокортикоїд-індукованого остеопорозу

№ п/п	Положення	Рівень узгодженості положень*	Сила рекомендацій
1	Ми рекомендуємо посилити увагу медичної спільноти щодо ГК-ОП з метою оптимізації його профілактики та лікування на всіх рівнях надання медичної допомоги	6,9 (0,3); 7 (6–7)	C
2	Ми рекомендуємо ознайомлювати пацієнтів, які отримують ГК (перорально, парентерально чи інгаляційно) понад 3 міс., з їх негативними ефектами, зокрема з ГК-ОП і сучасними стратегіями його профілактики та лікування	7,0 (0,0); 7 (7–7)	C
3	З метою профілактики ГК-ОП і його ускладнень ми рекомендуємо при застосуванні ГК (перорально, парентерально чи інгаляційно) ≥ 3 міс. використовувати їх найнижчі ефективні дози згідно з чинними рекомендаціями міжнародних товариств щодо менеджменту окремих нозологій	6,9 (0,3); 7 (6–7)	A
4	Дорослим особам віком ≥ 40 років, які отримують ГК у дозі $\geq 2,5$ мг/д еквівалента преднізолону протягом ≥ 3 міс., ми рекомендуємо якнайшвидше* оцінити ризик основних ОПП за допомогою української версії FRAX**. При значеннях FRAX вище від «порогу лікування» для відповідного віку, прийомі ГК у дозі $\geq 7,5$ мг/д еквівалента преднізолону протягом ≥ 3 міс., кумулятивній дозі ГК $\geq 2,5$ г/рік ми рекомендуємо вимірювання МЦКТ у комбінації з БВХ (VFA чи БРХ). * — упродовж 1–3 міс. ** — оцінку слід проводити з урахуванням дози ГК [60]	6,8 (0,4); 7 (6–7)	D
5	Дорослим особам віком < 40 років, які отримують ГК у дозі $\geq 2,5$ мг/д еквівалента преднізолону протягом ≥ 3 міс. чи в кумулятивній дозі ГК $\geq 2,5$ г/рік, ми рекомендуємо якнайшвидшу* клінічну оцінку ризику ОПП. При прийомі ГК у дозі ≥ 5 мг/д протягом ≥ 3 міс., ОПП в анамнезі, болю в спині ≥ 3 міс., зменшенні зросту на ≥ 2 см за останній рік чи за наявності інших факторів ризику ОПП ми рекомендуємо провести ДРА. При виявленні низької МЦКТ ($Z \leq -2,0$ SD) ми рекомендуємо провести БВХ (VFA чи БРХ). * — упродовж 1–3 міс.	6,5 (0,9); 7 (4–7)	D
6	Дорослим особам віком 70 років і старшим, які отримують ГК у дозі $\geq 2,5$ мг/д еквівалента преднізолону протягом ≥ 3 міс., ми рекомендуємо додатково до оцінки ризику ОПП визначати ризик падінь* з метою запобігання їм і зниження ризику переломів. * — оцінку ризику падінь рекомендовано проводити за допомогою тесту «сісти-встати»	6,9 (0,3); 7 (6–7)	A
7	Особам, які отримують ГК у дозі $\geq 2,5$ мг/д еквівалента преднізолону протягом ≥ 3 міс., для підвищення інформативності прогнозування ризику ОПП ми рекомендуємо разом з FRAX, оцінкою МЦКТ і результатів БВХ проводити визначення TBS*. * — оцінку слід поводити в осіб ≥ 40 років за обґрунтованою думкою лікаря [113]	6,5 (0,8); 7 (5–7)	B

Закінчення дод. 3

8	Особам, які отримують ГК, ми рекомендуємо забезпечення споживання кальцію (1000–1200 мг/д), вітаміну D (800–1000 МО/д) і білка (1–1,2 г/кг/д), належний режим фізичної активності, відмову від куріння і зловживання алкоголем	6,9 (0,5); 7 (5–7)	A
9	Усім дорослим особам, які отримують ГК протягом > 3 міс., з високим чи дуже високим ризиком ОПП за FRAX ми рекомендуємо розглянути питання щодо ініціації антиостеопоротичного лікування. Вибір антирезорбтивного агента ми рекомендуємо проводити з урахуванням вихідного ризику ОПП, побічних ефектів лікарських засобів, наявності супутньої соматичної патології та уподобань пацієнта	6,9 (0,5); 7 (5–7)	A
10	Дорослим особам, які отримують ГК протягом > 3 міс., з високим ризиком ОПП за FRAX ми рекомендуємо розпочати лікування з пероральних БФ. За відсутності можливості забезпечення комплаєнтності лікування чи ризику побічних ефектів лікарських засобів слід розглянути призначення парентеральних БФ чи деносумабу	6,9 (0,5); 7 (5–7)	A
11	Дорослим особам, які отримують ГК протягом > 3 міс., з дуже високим ризиком ОПП за FRAX ми рекомендуємо ініціацію антиостеопоротичного лікування з використанням парентеральних БФ чи деносумабу	6,8 (0,5); 7 (5–7)	A
12	Тривалість антиостеопоротичного лікування в осіб з ГК-ОП ми рекомендуємо обґрунтовувати ризиком ОПП на початку та під час лікування, дозою ГК, показниками МЩКТ, наявністю інших захворювань і станів з доведеним негативним впливом на кісткову тканину	6,4 (1,0); 7 (3–7)	D

Примітка: * — результати наведено у вигляді середнього значення (SD) і медіани (діапазон).

Додаток 4

Поправкові коефіцієнти при розрахунку 10-річної імовірності перелому проксимального відділу стегна й основних остеопоротичних переломів [60]

Добова доза, мг	В еквіваленті до преднізолону (мг/д)	Усереднена поправка для всіх вікових категорій
Основні остеопоротичні переломи		
Низька	< 2,5	0,8
Середня	≥ 2,5 — < 7,5	Без корекції
Висока	≥ 7,5	1,15
Перелом проксимального відділу стегнової кістки		
Низька	< 2,5	0,65
Середня	≥ 2,5 — < 7,5	Без корекції
Висока	≥ 7,5	1,20

Додаток 5

10-річна ймовірність основних остеопоротичних переломів у жінок залежно від віку з межами втручання для української моделі FRAX, % [80]

Вік (роки)	Нижня межа втручання	«Поріг лікування»	Верхня межа втручання
40	2,4	5,5	6,6
45	2,7	6,1	7,3
50	3,1	6,7	8,1
55	3,5	7,5	9,1
60	4,0	8,3	10,0
65	4,4	8,8	11,0
70	5,0	9,6	12,0
75	6,0	11,0	13,0
80	6,7	11,0	13,0
85	6,9	11,0	13,0
90	6,0	10,0	12,0

Information about authors

N.V. Grygorieva, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Clinical Physiology and Pathology of Musculoskeletal System, State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; President of the Ukrainian Osteoporosis Association; Vice-president of the Ukrainian Gerontology and Geriatrics Society; <https://orcid.org/0000-0002-4266-461X>

V.M. Kovalenko, MD, PhD, Professor, Academician of NAMN of Ukraine, General director of State Institution "National scientific center "The M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative medicine National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; President of the All-Ukrainian Association of Rheumatologists of Ukraine, President of the All-Ukrainian Association of Cardiologists of Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-3802-9207>

M.O. Korzh, MD, PhD, Professor, Honoured Worker of Science and Technology of Ukraine, Adviser at the directorate of the State Institution "Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Head of the Department of traumatology and orthopedics, physical and rehabilitation medicine of the Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-0489-3104>

M.D. Tronko, MD, PhD, Professor, Academician of NAMN of Ukraine, Director of the State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism", Kyiv, Ukraine; President of the Association of Endocrinologists of Ukraine, President of the Ukrainian Diabetes Federation; <https://orcid.org/0000-0001-7421-0981>

I.Yu. Golovach, MD, PhD, Professor, Head of the Center for Rheumatology, Osteoporosis and Immunobiological Therapy of Feofania Clinical Hospital of the State Administration of Affairs, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-6930-354X>

N.V. Dedukh, Doctor of Biological Sciences, Professor, Leading researcher of the Department of Clinical Physiology and Pathology of the Musculoskeletal System of the State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-0307-2328>

D.G. Rekalov, MD, PhD, Professor, Leading researcher of the State Institution "National scientific center "The M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative medicine National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-5793-2322>

S.S. Strafun, MD, PhD, Professor, Cor. Member of NAMS of Ukraine, Deputy Director for scientific work of the State institution "Institute of Traumatology and Orthopedics of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; President of the All-Ukrainian Association of Orthopedics and Traumatologists; <https://orcid.org/0000-0001-8178-9290>

S.I. Smiyan, MD, PhD, Professor, Chief of 2nd Department of Internal Medicine of the I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-5543-9895>

O.A. Golubovska, MD, PhD, Professor, Head of the Infectious Diseases department of the Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; President of the Public Organization "All-Ukrainian Association of Infectious Disease Specialists"; <https://orcid.org/0000-0003-3455-8718>

Ya.O. Dziublyk, MD, PhD, Doctor of Medicine, Leading researcher of the Department of Interstitial Lung Diseases of the State institution "National institute of phthysiology and pulmonology named after F.G. Yanovsky NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; Secretary of Association of phthysiologists and pulmonologists of Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-6497-5267>

N.V. Kharchenko, MD, PhD, Professor, Cor. Member of NAMS of Ukraine, Head of the Department of gastroenterology, dietology and endoscopy of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; head of the committee on the issue of the State Organization "Ukrainian Association of Gastroenterologists"; <https://orcid.org/0000-0002-6683-3748>

G.O. Protsenko, MD, PhD, Professor, Chief scientific officer of the Department of Non-coronary Heart diseases, Rheumatology and Therapy of the State Institution "National scientific center "The M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative medicine National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; General Secretary of the Association of Rheumatologists of Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-9328-4839>

O.O. Garmish, MD, PhD, Senior research fellow of the Department of Non-coronary Heart diseases, Rheumatology and Therapy of the State Institution "National scientific center "Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine named after academician M.D. Strazhesko NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; Executive director of Ukrainian rheumatology association; <https://orcid.org/0000-0001-8713-253X>

V.L. Orlenko, MD, PhD, Doctor of Medicine, deputy director of the Institute for scientific work of the clinic of the State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-8400-576X>

F.V. Klymovytsky, MD, PhD, Professor, Head of the Department for Traumatology, Orthopedics and Military Field Surgery of the Donetsk National Medical University, Kropyvnytskyi, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-0566-5808>

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

T.A. Karasevska, MD, PhD, Associate Professor of Department of Internal Medicine № 2 of the Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-3687-6218>

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

Information about funding. The work of the expert group was carried out with the support of the Ukrainian Association of Osteoporosis, the publication of recommendations was approved by the Presidium of the Ukrainian Association of Osteoporosis.

Authors' contribution. N.V. Grygorieva — development of the concept and design of the recommendations, member of the working group, formulation of the main provisions of the recommendations and their voting, correction of the text; V.M. Kovalenko, M.O. Korzh, M.D. Tronko, S.S. Strafun, O.A. Golubovska, Ya.O. Dziublyk, N.V. Kharchenko, G.O. Protsenko, O.O. Garmish, V.L. Orlenko, F.V. Klymovytsky, T.A. Karasevska — development of the concept and main provisions of the recommendations, their voting; I.Yu. Golovach, N.V. Dedukh, D.G. Rekalov, S.I. Smiyan, A.S. Musiienko — members of the working group, literature search, text writing, formulation of the main provisions of the recommendations and their voting, text correction.

N.V. Grygorieva¹, V.M. Kovalenko², M.O. Korzh^{3,4}, M.D. Tronko⁵, I.Yu. Golovach⁶, N.V. Dedukh¹, D.G. Rekalov², S.S. Strafun⁷, S.I. Smiyan⁸, O.A. Golubovska⁹, Ya.O. Dziublyk¹⁰, N.V. Kharchenko¹¹, G.O. Protsenko², O.O. Garmish², V.L. Orlenko⁵, F.V. Klymovytsky¹², A.S. Musiienko¹, T.A. Karasevska⁹, Ukrainian Association of Osteoporosis
¹State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine
²State Institution "National Scientific Center "The M.D. Strazhesko Institute of cardiology, clinical and regenerative medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine
³State Institution "Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine
⁴Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine
⁵State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism", Kyiv, Ukraine
⁶Feofania Clinical Hospital of the State Administration of Affairs, Kyiv
⁷State Institution "The Institute of Traumatology and Orthopedics of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine
⁸I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine
⁹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine
¹⁰State Institution "National institute of phthysiology and pulmonology named after F.G. Yanovsky NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine
¹¹Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine
¹²Donetsk National Medical University, Kropyvnytskyi, Ukraine

Ukrainian guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis

Abstract. Introduction. Glucocorticoid-induced osteoporosis (GIOP) is a bone metabolic disease that develops as a result of glucocorticoid (GC) use, is one of the most frequent causes of sec-

ondary osteoporosis, leads to an increase in the risk of low-energy fractures, disability and mortality of GC users. Despite the few studies conducted in Ukraine on the epidemiology and treat-

ment of GIOP, there have been no national recommendations for its management until now, which has become the background for their creation. The **purpose** was to develop national guidelines for the diagnosis, prevention, and treatment of GIOP based on the analytical analysis of modern literary sources to improve the awareness of the medical community of Ukraine, improve management, and reduce the socio-economic burden of the disease. **Materials and methods.** A group of 18 experts, leading Ukrainian scientists in various fields, was created to develop the guideline. An analysis of current literary sources on epidemiology, risk factors, diagnosis, prevention and treatment of GIOP, and monitoring of the effectiveness and safety of its treatment was carried out. Evidence was synthesized using the GRADE system, and a critical assessment of the quality of the recommendations was carried out using the AGREE II tool. **Results.** The guideline consists of 12 provi-

sions on screening, diagnosis, prevention, and treatment of GIOP. The authors emphasized the need to increase the awareness of the medical community of Ukraine regarding the problem, as well as patients regarding the possible side effects of GC. They presented the features of the clinical assessment of the osteoporotic fracture risk in GC users, as well as modern and available in Ukraine methods of diagnosis and treatment of GIOP. **Conclusion.** The first Ukrainian guideline for screening, diagnosis, prevention, and treatment of GIOP is an important national tool for its management, which is recommended by the Board of the Ukrainian Association of Osteoporosis for use in practical health care by doctors of various specialties.

Keywords: glucocorticoid-induced osteoporosis; secondary osteoporosis; recommendations guideline; diagnosis, prevention, treatment

УДК 616.833 : 159.

Вертеброгенні больові синдроми. Можливості та практичний досвід їх корекції біорегуляційними препаратами

Біль в спині продовжує посідати лідируючі позиції в структурі неінфекційних захворювань за показником, що відображає кількість років життя, втрачених внаслідок стійкого погіршення здоров'я. Протягом життя біль виникає у 60–90 % населення і щорічно визначається у 25–40 %. Після гострого епізоду болю у нижній частині спини (БНС) 1/3 пацієнтів відчуває повторний епізод, і приблизно 1/2 з них звертається по медичну допомогу. Дослідження показали, що у 20 % біль у нижній частині спини набуває хронічного рецидивуючого перебігу, пік скарг припадає на працездатний вік від 30 до 45 років, у віці до 45 років він є однією з найбільш частих причин втрати працездатності.

9 березня 2024 року за підтримки Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, ВГО «Українська асоціація ортопедів-травматологів», ГО «Українська асоціація медичної освіти» відбувся медичний форум «Пошкодження та захворювання хребта: досягнення та перспективи». У рамках цього заходу проходив сателітний симпозиум «Актуальні питання фармакотерапії в травматології та ортопедії», на якому розглядалися такі актуальні питання, як стратегії раціонального призначення НПЗЗ у хворих зі скелетною травмою, ортопедичні підходи до лікування болю у нижній частині спини, знеболювання при гострому травматичному болі, біорегуляційний підхід до лікування вертеброгенних больових синдромів.

З доповіддю «Вертеброгенні больові синдроми. Можливості та практичний досвід їх корекції біорегуляційними препаратами» виступила кандидат медичних наук, асистент кафедри реабілітаційної медицини, фізичної терапії і спортивної медицини НУОЗУ імені П.Л. Шупика, лікар-терапевт, лікар ФРМ Чумак Юлія Юріївна.

Біль — фізіологічний захисний феномен, який інформує про шкідливі впливи, що уражають організм або становлять для нього можливу небезпеку. Біль запобігає надмірному виснаженню тканин чи органів, але коли стає хронічним, то перетворює життя хворого на постійну муку. У великому французькому епідеміологічному дослідженні виявлено, що частота хронічного болю становить 31,7 % (Brevik et al., 2016). Статис-

тичний аналіз за участю 23 300 осіб з 19 європейських країн показав, що хронічний біль у спині спостерігається у 40 % респондентів (Todd et al., 2019).

Неспецифічний біль у нижній частині спини — одна із найпоширеніших причин звернення хворих до сімейних лікарів, невропатологів, ревматологів та гінекологів. Згідно зі статистичними даними, він посідає друге місце за частотою серед причин звернення по медичну допомогу. БНС уражає від 40 до 80 % populacji, а щорічне зростання захворюваності становить 5 %. Частіше на нього хворіють чоловіки віком від 35 до 44 років та жінки від 25 до 34 років (Maher S., 2021). Загальні витрати на лікування БНС в три рази перевищують вартість лікування онкологічних хворих, а в рейтингу причин тимчасової непрацездатності він посідає 2-ге місце (Поворознюк В.В., 2020).

Причини неспецифічного БНС поділяються на вертеброгенні та невертеброгенні. До вертеброгенних причин належать грижа міжхребцевого диска, спондилоартроз, спондилолістез, стеноз хребетного каналу, остеопороз; невертеброгенні — міофасціальний синдром, розтягнення зв'язок і м'язів, фіброміалгія.

Однак найчастіше БНС виникає при дегенеративно-деструктивних порушеннях хребта (остеохондроз хребта). Збіднення кровопостачання призводить до порушення метаболічних процесів у міжхребцевому диску. Пульпозне ядро висихає, а фіброзне кільце диска, що втратило пружність, випинається, тобто формується його протрузія. У подальшому при розриві фіброзного кільця пульпозне ядро переміщується в ці місця розривів, створюючи локальні випинання — грижі. При цьому можливе виникнення компресії корінцевої артерії з хронічним або гострим порушенням кровопостачання у спинному мозку.

При дегенеративно-деструктивних захворюваннях різних відділів хребта можуть виникати такі синдроми (Козьолкін О.А. і співавт., 2020):

1. На шийному рівні:

— рефлекторні синдроми (цервікалгія, цервікокраніалгія, цервікобрахіалгія з м'язово-тонічними, вегетативно-судинними або нейродистрофічними проявами);

— корінцеві синдроми (радикулопатії);
 — корінцево-судинні синдроми (радикулоішемія, мієлопатія).

2. На грудному рівні:

— рефлекторні синдроми (торакалгія з м'язово-тонічними, вегетативно-судинними або нейродистрофічними проявами);

— корінцеві синдроми (радикулопатії).

3. На попереково-крижовому рівні:

— рефлекторні синдроми (люмбаго, люмбалгія, люмбоішіалгія з м'язово-тонічними, вегетативно-судинними або нейродистрофічними проявами);

— корінцеві синдроми (радикулопатії);

— корінцево-судинні синдроми (радикулоішемія).

Для лікування пацієнтів з гострим БНС європейські міжнародні рекомендації (Van Tulder et al., 2016) пропонують: інформування пацієнтів про доброякісний характер перебігу захворювання і високу ймовірність швидкого поліпшення стану; уникнення перенапруги та надмірних навантажень на хребет і м'язи; призначення протизапальних засобів та використання міорелаксантів. При цьому підкреслюється, що тривалий постільний режим уповільнює одужання і негативно впливає на процес реабілітації. Активний спосіб життя при ослабленні болю, навпаки, дозволяє швидше повернутися до звичайної діяльності.

Клінічний випадок. Пацієнт, чоловік, 42 роки, надійшов зі скаргами на виражений біль (7 балів за ВАШ) в ділянці попереку справа, що віддає у праву сідницю. Біль із відчуттями викривування, свердлячий, тягнучий, обмежує рухи.

Із анамнезу захворювання: біль з'явився п'ять днів тому, після інтенсивної фізичної хатньої роботи. Пацієнт спитнів і знаходився на протязі. Інтенсивність і тривалість болю наростали впродовж останніх днів. Приймав ібупрофен у дозі 400 мг, без особливого полегшення.

Із анамнезу життя: за фахом будівельник.

Результати об'єктивного огляду: статура нормостеїчна. Шкіра звичайного кольору. Видимі слизові оболонки блідо-рожевого кольору. Язик обкладений білим нальотом. При аускультатії везикулярне дихання, хрипів немає. ЧД — 16 за 1 хв. Видимої пульсації артерій немає. АТ 130/85 мм рт.ст., пульс — 78 уд/хв.

Status localis: болючість при пальпації в ділянці найширшого м'яза спини, більшою мірою справа. Обмеження нахилів тулуба вперед і ротації вліво, відповідна поза (тримається правою рукою за поперек).

Діагноз: гострий неспецифічний БНС (люмбалгія), виражений м'язово-тонічний синдром, значне обмеження стагіко-динамічної функції.

Для реабілітації пацієнта лікарем були сформульовані наступні цілі: збереження помірної фізичної активності; знеболювання та розслаблення м'язів; відновлення іннервації; нормалізація живлення, кровопостачання та лімфовідтоку у всіх тканинах тіла; активізація внутрішніх прихованих резервів організму для включення відновних та регенераційних процесів, спрямованих на одужання; формування оптимального рухового стереотипу.

Для лікування призначений Траумель С® за ініціюючою схемою терапії — 1 табл. кожні 30 хв, до 8 табл. на добу; біорегуляційна терапевтична блокада — Траумель С® 1 ампл. + Дискус композитум® 1 ампл. + Спаскупрель® 1 ампл. у проекції напруження м'язів та паравертебрально; ультразвукова терапія з Траумель С® гель; НПЗЗ в/м; кінезіотейпування для стабілізації кращого відтоку.

Після 1-го дня лікування відмічалася позитивна динаміка: значне зниження м'язової напруженості та зменшення болю до 5 балів за ВАШ, відновлення психоемоційного стану.

З 2-го дня використовували: Лімфоміозот® — 10 крап. 3 р/добу; Траумель С® — 1 табл. розсмоктувати під язиком 3 р/добу; Спаскупрель® — 1 табл. 3 р/добу; Траумель С® 1 ампл. + Дискус композитум® 1 ампл. у проекції напруження м'язів та паравертебрально 1 раз на 2 дні; НПЗЗ в/м на 4 дні; ультразвукова терапія з Траумель С® гель 1 раз на добу № 5; кінезіотейпування.

З 7-го дня лікування призначали: Лімфоміозот® — 10 крап. 1 р/добу на 1 місяць; Цель Т® — 1 табл. розсмоктувати під язиком 2 р/добу на 1 місяць; Траумель С® 1 ампл. + Дискус композитум® 1 ампл. у проекції напруження м'язів та паравертебрально 1 раз на тижень № 5; заняття з фізичним терапевтом.

Після проведеного лікування на 8-й день відмічалася позитивна динаміка — усунення больового компонента (ВАШ — 2 бали), збільшення обсягу безболісних рухів корпусом (нахили вперед і ротація вліво), відновлення психоемоційного стану.

Пацієнту було рекомендовано: масаж поперекової зони (спини) — 2 рази на рік; лікувальна фізкультура з індивідуальним комплексом вправ для зміцнення хребетних і поперекових м'язів, постізометрична релаксація, плавання — для зміцнення м'язів без навантаження на хребет.

Слід відмітити, що складовими успішного застосування комплексних біорегуляційних препаратів (КБП) є широкі терапевтичні можливості цієї терапії, яка з успіхом призначається для реабілітації, лікування, профілактики та як супровід при операційних втручаннях. Крім того, біорегуляційні препарати Neel мають офіційні (дозвільні) документи — реєстраційне посвідчення та офіційну інструкцію МОЗ України на кожний препарат і велику доказову базу.

Як супровід операційних втручань на м'яких тканинах та опорно-руховому апараті комплексні біорегуляційні препарати використовують для профілактики запальних та гнійних післяопераційних ускладнень, якісного загоєння м'яких тканин та кісток (припинення запалення), при больовому синдромі, зокрема при ампутаціях/кульнях/протезах. З цією метою призначають Траумель С®, Лімфоміозот Н®, Цель Т®.

КБП рекомендовані для реабілітації після мінно-вибухових травм. Вони забезпечують оптимізацію якісного відновлення тканин головного мозку, функціоналу ЦНС, когнітивних функцій, зменшують рівень стресу та тяжкості ПТСР, запаморочення тощо. З реабілітаційними цілями використовують Траумель С®, Лімфо-

міозот Н[®], Церебрум композитум Н[®], Вертігохеель[®], Ньорексан[®].

Траумель С[®], Лімфоміозот Н[®], Спаскупрель[®] призначаються для лікування больового синдрому будь-якого генезу, зокрема при травмах (розтягненнях, вивихах), для зниження рівня запалення та його припинення, розсмоктування ущільнення сполучних тканин, зменшення спазму м'язів, доз та побічних ефектів НПЗЗ.

Комплексний біорегуляційний універсальний препарат Траумель С[®] — препарат № 1 у біорегуляційному супроводі при травмах опорно-рухового апарату та в періопераційному періоді. Траумель С[®] — універсальний протизапальний препарат. Він чинить дію на всі фази та всі 5 ознак запалення при будь-якому його типі, має протибольову активність, оптимізує запальний процес, нормалізує проникність судинної стінки (антиексудативна дія), забезпечує імунокоригуючий ефект та виражену регенеруючу дію. Траумель С[®] дозволяє оптимізувати стандартну протизапальну терапію та уникнути нераціонального застосування антибіотиків та НПЗЗ. Також важливою є наявність усіх форм випуску препарату: таблетки, краплі, ін'єкції, гель, мазь.

Траумель С[®] має досить потужну доказову базу, що включає дослідження найвищого рівня (подвійні сліпі плацебо-контрольовані рандомізовані випробування), обсерваційні когортні дослідження, велику кількість міжнародних та вітчизняних післямаркетингових проспективних контрольованих досліджень, а також фундаментальні експериментальні наукові дослідження *in vivo/in vitro* із залученням сучасних технологій молекулярного аналізу. Численні публікації щодо клінічної ефективності Траумель С[®] розміщені у вільному доступі на ресурсах PubMed, Cochrane та ін. Також слід зазначити, що Траумель С[®] має великий попит у вітчизняних спеціалістів різного фаху (ортопедів-травматологів, спортивних лікарів, неврологів, гінекологів, педіатрів та ін.), препарат включено у десятки методичних рекомендацій МОЗ України.

Лімфоміозот[®]/Лімфоміозот Н[®] — біорегуляційний лімфодренажний препарат. Він посилює лімфовідтік, зменшує набряк, активізує дренаж міжклітинного простору, створює умови для більш швидкого завершення запалення, поліпшення метаболічних процесів, бар'єрних функцій лімфатичних вузлів та функції щитоподібної залози, знижує загальну інтоксикацію організму. Наведені ефекти дозволяють нормалізувати взаємодію клітин тканин з ендокринною системою, а також підвищити загальний імунітет. Через поліпшення проникності тканин і клітин дія інших медикаментів посилюється, що дозволяє скорочувати їх термін використання та дозування. Лімфоміозот[®] призначається по 15–20 крапель 3 рази на день перед їжею, при загостренні процесу — Лімфоміозот Н[®] внутрішньом'язово по 1,1 мл (вміст 1 ампули) 1–3 рази на тиждень.

Ефективність препаратів Лімфоміозот[®]/Лімфоміозот Н[®] вивчалась у РКД з найвищим рівнем доказовості, у наукових плацебо-контрольованих дослідженнях,

вони також входять в десятки методичних рекомендацій МОЗ України.

Цель Т[®] — комплексний біорегуляційний хондропротектор, який стимулює синтез структурних елементів хряща хондроцитів, що обумовлює хондропротективну та хондростимулюючу дію препарату. Він має протизапальний та знеболюючий ефект, стимулює метаболічні та енергетичні процеси у суглобовому хрящі та зв'язках, знижує інтенсивність больового синдрому шляхом безпосереднього впливу на первинну ланку дегенеративного процесу.

Цель Т теж має широку доказову базу клінічної ефективності (подвійні сліпі плацебо-контрольовані РКД, проспективні контрольовані дослідження), а також доклінічні експериментальні дослідження *in vitro*, що підтверджують заявлені властивості препарату. Цель Т включено в дві методичні рекомендації МОЗ України.

Дискус композитум[®] — патогенетичний біорегуляційний препарат для лікування захворювань хребта. Він поліпшує еластичні властивості міжхребцевих дисків і зв'язок хребта, підвищує їх гідрофільність і амортизаційні властивості, справляє протинабрякову та регенеруючу дію. При хронічному больовому синдромі Дискус композитум[®] надає антиноцицептивну та седативну дію, позитивно впливає на м'язовий тонус та судинні компоненти захворювання, ефективно припиняє больовий вертеброгенний синдром рефлекторного генезу і є патогенетичним препаратом при радикальному синдромі.

В обсерваційному когортному дослідженні Н.Є. Путіліна і співавт. (2000) взяли участь 50 пацієнтів з вертеброгенним больовим синдромом рецидивуючого характеру. Всі вони були рандомізовані на три групи: I група (n = 15) і II група (n = 15) отримували стандартну терапію і Дискус композитум[®], III група (n = 20) — тільки стандартну медикаментозно-ортопедичну терапію.

Дискус композитум (розчин для ін'єкцій) на початку лікування призначався по 1 ампулі (2,2 мл) через день, після зняття гострого стану — 2 р/тиждень, загалом на курс лікування № 10; I група отримувала препарат в/м, II — у точки акупунктури.

Результати дослідження показали, що Дискус композитум[®] — ефективний препарат для лікування вертеброгенної патології. У I групі ефект спостерігався після 3–5 ін'єкцій, а стабілізація стану відбувалася після 8 ін'єкцій. У II групі ефективність відмічалася вже після 1–2 ін'єкцій, стабілізація — через 6 ін'єкцій. У III групі больовий синдром регресував слабше, інтенсивність болю зменшилася на 65 % до завершення лікування.

У дослідженні Н.Є. Комлевої (2003) було проведено катанестичне спостереження протягом 18 місяців, у якому порівнювали ефективність загальноприйнятої терапії больового синдрому при остеохондрозі хребта з методом гомеосиніатрії комплексними біорегуляційними препаратами. Метод гомеосиніатрії ґрунтувався на введенні комплексних біорегуляційних пре-

паратів — Дискус композитум®, Траумель С®, Цель Т®, Церебрум композитум Н® у біологічно активні точки з метою посилення аналгетичного ефекту та досягнення стійкої ремісії.

Після закінчення цього спостереження були надані практичні рекомендації, згідно з якими рекомендований курс терапії для пацієнтів із рефлекторним синдромом становить 8 сеансів, із корінцевим синдромом — 10 сеансів. У гострих випадках ін'єкції слід проводити через день або щоденно (1–3 дні). Після зняття гострої симптоматики необхідно переходити на дворазове введення препаратів на тиждень. У пацієнтів із корінцевим больовим синдромом рекомендується проводити повторні курси лікування методом гомеосиніатрії не менше ніж 1–2 рази на рік.

Таким чином, катамнестичне спостереження впродовж 18 місяців показало, що порівняно із загальноприйнятою терапією больового синдрому при остеохондрозі хребта гомеосиніатрія комплексними біорегуляційними препаратами на 53,5 % збільшує кількість позитивних результатів, що характеризуються аналгетичним ефектом.

Спаскупрель® чинить біорегуляційну (нормалізуючу) дію на тонус поперечно-смугастої мускулатури та одночасно впливає на центральну і периферичну регуляцію її тонусу, розриваючи порочне рефлекторне коло «центр — периферія». Він має спазмолітичну, аналгетичну, седативну та протисудомну дію. При застосуванні ін'єкційної форми препарату спостерігається більш швидкий початок дії при місцевому введенні.

Усі ефекти Спаскупрель® обумовлені дією його компонентів та їх синергізмом. *Citrullus colocynthis* D4, D3 (гарбуз гіркий) призначається при болісних спазмах шлунково-кишкового тракту, сечостатевої та жовчовивідної систем, синдромі подразненого кишечника, хворобі Крона, дисменореї, астмі, мігрені, м'язових судомках, тенезмах сечового міхура. *Veratrum album* D6, D5 (черешиця біла) використовується при кольках, астмі, дисменореї, невралгії. *Beslemium sempervirens* D6, D5 (жасмин вічнозелений) необхідний при головному болю (мігрень), кольках ШКТ, дисменореї, дизурії, вагінізмі, спазмах голосової щілини, м'язових судомках, судомках при високій лихоманці. *Passiflora incarnata* D2, D1 (пасифлора, страстоцвіт) діє при спазмах, судомках, станах занепокоєння, безсонні. *Agaricus muscarius* D4 (мухомор червоний) призначається при станах збудження, порушеннях спорожнення кишечника і сечового міхура, наслідках зловживання ліками і наркотиками. *Matricaria recutita* (ромашка аптечна) ефективна при запаленні і спазмі органів травлення (колька), дихальної системи, дисменореї, сильних і частих болях, м'язових судомках. *Aconitum napellus* D6, D5 (борець реповидний) використовують при кольках, дисменореї, м'язових судомках, мігрені, астмі, конвульсіях, неврологічних захворюваннях, що супроводжуються больовим синдромом.

На тлі хронічного БНС часто виникають психологічні порушення. Доведено, що пацієнти із хронічним

БНС страждають на тривожність, збудження, поганий настрій вдень, які посилюють больові відчуття (Alsaadi et al., 2014). Депресія і тривога в загальній популяції має місце у 11,6 та 16,1 % відповідно, а серед пацієнтів із хронічним БНС — у 8,3 та 50,1 % відповідно. До 80 % пацієнтів (4 з 5) із хронічним БНС страждають на безсоння. При хронічному БНС безсоння і тривожність чітко асоційовані з більшою вираженістю і тривалістю больового синдрому та високим ризиком гіршої відповіді на протибольову терапію (Chang et al., 2015).

Результати сучасного проспективного дослідження (Kovacs et al., 2017), у якому взяли участь пацієнти із 11 спеціалізованих центрів Іспанії, що перебували під спостереженням протягом 3 місяців (n = 461), підтвердили, що краща якість сну призводить до зменшення вираженості хронічного БНС (ВШ 4,43; ДІ 2,21–8,51). Тому для усунення соматичного та психологічного дискомфорту до знеболюючих засобів при лікуванні хронічного БНС додають заспокійливі, снодійні засоби рослинного походження.

Ньюрексан® — біорегуляційний препарат для лікування нервового занепокоєння, який містить валеріанат цинку D4 — 0,6 мг, овес D2 — 0,6 мг, страстоцвіт (пасифлора) D2 — 0,6 мг та кавове дерево D12 — 0,6 мг. При прийомі препарату Ньюрексан® спостерігається зниження емоційної реакції мозку на негативні стимули, ймовірно, шляхом впливу на гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову вісь. У дослідженнях на щурах отриманий електроенцефалографічний профіль при введенні Ньюрексан® продемонстрував значне збільшення δ - та θ -хвиль у фронтальній корі головного мозку та ретикулярній формації (Dimpfel W. et al., 2012). У дослідженні із залученням здорових чоловіків-добровольців показано, що Ньюрексан® знижує рівні біомаркерів стресу — кортизолу в слині та адреналіну в плазмі крові (Doering V.K. et al., 2016), значно знижує диференціальні активації лівого мигдалеподібного тіла (амігдали) у відповідь на негативні емоційні стимули (Herrmann L. et al., 2020), значно зменшує глобальну щільність функціонального зв'язку медіальної префронтальної кори головного мозку, що свідчить про розслаблюючий ефект Ньюрексан® (Chand T. et al., 2022).

Завдяки прийому Ньюрексан® досягається швидке підвищення якості та тривалості сну у пацієнтів з легкими і помірними порушеннями сну, зменшення симптомів, зазвичай пов'язаних зі стресом (нервозність, порушення сну), поліпшення суб'єктивної оцінки загального стану нервозності/занепокоєння і загального стану здоров'я (Hübner R. et al., 2009; Waldschütz R., Klein P., 2008).

При цьому Ньюрексан® має сприятливий профіль безпеки і добру переносимість (Doering V.K. et al., 2016). Не зареєстровані повідомлення про випадки запаморочення, млявості або звикання при його прийомі. Порівняно з валеріаною Ньюрексан® має не тільки більш швидкий початок дії, але і пов'язаний з меншим почуттям втоми в денний час (Hübner R. et al., 2009; Waldschütz R., Klein P., 2008). Не виявлена взаємодія

з іншими препаратами, не обмежує здатність до концентрації уваги, керування транспортними засобами, механізмами і працездатність.

Таким чином, неспецифічний біль у нижній частині спини є однією з найпоширеніших проблем сучасної медицини. Для лікування, реабілітації та профілактики БНС рекомендується застосування комплексних біорегуляційних препаратів, ефективність та безпека яких доведені у багатьох клінічних дослідженнях. Траумель С[®], Лімфоміозот Н[®], Спаскупрель[®] використовують для лікування больового синдрому, зниження рівня запалення та його припинення, зменшення спазму

м'язів, доз та побічних ефектів НПЗЗ. Дискус композитум[®] поліпшує еластичні властивості міжхребцевих дисків і зв'язок хребта, підвищує їх гідрофільність і амортизаційні властивості, здійснює протинабрякову, протибольову та регенеруючу дію. Цель Т[®] забезпечує хондропротективну та хондростимулюючу дію, знижує інтенсивність больового синдрому шляхом безпосереднього впливу на первинну ланку дегенеративного процесу. Ньюрексан[®] покращує сон та зменшує тривожність у пацієнтів з БНС.

Підготувала Тетяна Чистик ■

УДК 616.71-001.58-07-08:001.891.5

DOI: <https://doi.org/10.22141/pjs.14.3.2024.429>

Калашніков А.В.¹, Літун Ю.М.¹, Чин Є.Є.², Сивак А.М.¹

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

²Полтавський державний медичний університет, м. Полтава, Україна

Диференційований підхід до хірургічного лікування внутрішньосуглобових переломів проксимального відділу великогомілкової кістки

Резюме. Актуальність. Протягом тривалого часу дискусійним залишається питання оптимальних способів і методів оперативного лікування переломів проксимального відділу великогомілкової кістки. **Метою** дослідження стало вивчення результатів хірургічного лікування переломів проксимального відділу великогомілкової кістки за допомогою диференційованого застосування малоінвазивних методик. **Матеріали та методи.** Робота базується на проспективному аналізі результатів лікування 87 пацієнтів, які перебували на лікуванні в клініці ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України» з 2018 по 2023 рік. Переломи класифікували за Schatzker. Тактика оперативного лікування залежала від типу перелому, віку пацієнтів і наявності супутніх захворювань. Комплексну оцінку функції колінного суглоба проводили з використанням бальної шкали Knee Society Score. Для рентгенологічної оцінки ступеня прогресування посттравматичного остеоартрозу застосовували систему Resnik/Niwouyama. **Результати.** Результати хірургічного лікування вивчено в терміни від 6 до 24 місяців. Було отримано 19,8 % відмінних, 57,5 % добрих, 15,6 % задовільних і 7,1 % незадовільних результатів лікування. Прогресування посттравматичного остеоартрозу відзначено в 36 пацієнтів (на 1 стадію — у 28 випадках, на 2 стадії — у 4 постраждалих і на 3 стадії — в 5 осіб). Із ускладнень: у 7 (8,0 %) — інфекція ділянки хірургічного втручання, що потребувало санації вогнища і більш тривалої антибактеріальної терапії. У динаміці втрати репозиції та вторинне зміщення було визначено в 5 (5,7 %) випадках. Найбільш частим ускладненням було прогресування гонартрозу і розвиток контрактур — в 11 (12,6 %) пацієнтів. **Висновки.** Застосування диференційованого підходу до хірургічного лікування внутрішньосуглобових переломів проксимального відділу великогомілкової кістки, що ґрунтується на урахуванні тяжкості ушкодження за Schatzker, дозволило отримати позитивні функціональні результати в 77,3 % осіб. Негативними наслідками внутрішньосуглобових переломів плато великогомілкової кістки, які погіршують функціональні результати лікування, є прогресування гонартрозу. Ступінь його проявів більшою мірою визначається тяжкістю ушкодження, якістю репозиції, стабільністю фіксації уламків, раціональністю відновного лікування і реабілітації.

Ключові слова: внутрішньосуглобові переломи; голілка; хірургічне лікування

Вступ

Внутрішньосуглобові переломи проксимального метаепіфіза великогомілкової кістки, або переломи плато великогомілкової кістки, становлять до 1,2 % усіх переломів, 4,5 % усіх переломів голілки і 10 % усіх внутрішньосуглобових переломів [1, 2].

Складність лікування переломів даної локалізації зумовлена необхідністю анатомічної репозиції суглобових поверхонь і стабільної фіксації уламків, а також, у низці випадків, заміщенням дефектів кіст-

кової тканини, відновленням стабільності колінного суглоба. Можливе вторинне зміщення уламків у післяопераційному періоді є наслідком тяжкості цих переломів, зниження якості кісткової тканини, застосування фіксаторів, які не забезпечують достатньої стабільності, відмови від виконання пластики кісткових дефектів і раннього навантаження оперованої кінцівки. Частота вторинних зміщень уламків і втрати репозиції після остеосинтезу становить до 30 % [3, 4].

© «Біль. Суглоби. Хребет» / «Pain. Joints. Spine» («Bol', sustavy, pozvonočnik»), 2024

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Літун Юрій Миколайович, кандидат медичних наук, ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», вул. Бульварно-Кудрявська, 27, м. Київ, 01054, Україна; e-mail: litun_yurii@ukr.net; тел.: +38 (063) 693-31-40

For correspondence: Yurii Litun, Senior Research Fellow at the Department for Trauma Injuries and Problems of Osteosynthesis, State Institution "The Institute of Traumatology and Orthopedics NAMS of Ukraine", Bulvarno-Kudriavska st., 27, Kyiv 01054, Ukraine; e-mail: litun_yurii@ukr.net; phone: +38 (063) 693-31-40

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

Частота розвитку посттравматичного остеоартрозу колінного суглоба становить до 45 %, а в разі відсутності репозиції суглобової поверхні та стабільності в суглобі досягає практично 100 %. У зв'язку з цим хірургічне лікування має бути спрямоване як на профілактику гонартрозу, так і — в складних випадках — на створення оптимальних умов для можливого подальшого ендопротезування колінного суглоба [5].

Більше ніж половину випадків переломів плато великогомілкової кістки діагностують в осіб молодого віку внаслідок високоенергетичної травми. У пацієнтів похилого віку такі переломи відбуваються на тлі системного остеопорозу, який є додатковим фактором, що суттєво ускладнює лікування [6]. Переломи плато великогомілкової кістки — від 52 до 67 % — є поліструктурними. У низці випадків ці ушкодження потребують тривалого етапного лікування (резекція/шов меніска, відновлення зв'язкового апарату) [7].

Протягом тривалого часу дискусійним залишається питання оптимальних способів і методів оперативного лікування переломів цієї локалізації. На сьогодні немає чітких показань для застосування фіксаторів при різних типах переломів плато великогомілкової кістки. Застосування конструкцій, які забезпечують задовільну первинну стабільність, вимагає додаткової зовнішньої іммобілізації, що негативно позначається на функціональному відновленні колінного суглоба. Відмова від застосування пластики кісткових дефектів призводить до вторинних змін уламків як у ранньому, так і у віддаленому післяопераційному періоді. Також залишається відкритим питання про відновлення структур, що забезпечують стабільність суглоба (передня хрестоподібна зв'язка (ПХЗ), задня хрестоподібна зв'язка (ЗХЗ), меніски) [8, 9].

Мета дослідження: покращити результати лікування хворих з переломами проксимального метаепіфіза великогомілкової кістки шляхом диференційованого застосування сучасних малоінвазивних методик.

Матеріали та методи

Робота базується на проспективному аналізі результатів лікування 87 пацієнтів із внутрішньосуглобовими переломами проксимального метаепіфіза великогомілкової кістки, які перебували на лікуванні в клініці ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України» з 2018 по 2023 рік. Дослідження виконували в рамках науково-дослідної роботи «Розробити диференційований підхід до лікування переломів кісток гомілки» на базі відділу пошкоджень опорно-рухового апарату та проблем остеосинтезу ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України».

Пацієнтів чоловічої статі було 53 (60,1 %), жіночої — 34 (39,9 %), середній вік становив $43,09 \pm 12,92$ року при коливанні значень від 18 до 73 років. Характер травми специфічний, в осіб молодого віку переважували високоенергетичні ушкодження, в осіб похилого віку — низькоенергетичні.

У переважній більшості випадків переломи були закритими — 84 (96,5 %). У 3 (3,5 %) пацієнтів визначено

переломи I ступеня, що в подальшому не вплинуло на результати лікування чи супроводжувалося ускладненнями в післяопераційному періоді.

У передопераційному періоді всім пацієнтам проводили загальноклінічні обстеження, рентгенологічне дослідження, магнітно-резонансну томографію, мультиспіральну комп'ютерну томографію. Переломи класифікували за Schatzker (табл. 1).

Ушкодження внутрішньосуглобових структур визначено в 29 (33,3 %) спостереженнях, з них 16 (18,3 %) ушкоджень менісків, 5 (5,7 %) авульсійних переломів міжвиросткового підвищення, 8 (9,2 %) розривів передньої хрестоподібної зв'язки.

Тактика оперативного лікування залежала від типу перелому, віку пацієнта і ступеня його активності, наявності супутніх захворювань. Вибір способу і методу ґрунтувався на класифікації переломів плато великогомілкової кістки за Schatzker.

Оперативне лікування проводили після нормалізації стану м'яких тканин ділянки колінного суглоба, в середньому на 5-ту — 7-му добу. У переважній більшості випадків репозиція проводилася без артротомії та під контролем електронно-оптичного перетворювача і/або із застосуванням артроскопічної асистенції. При переломах з імпресією суглобової поверхні й субхондральними дефектами проводилася їх пластика із застосуванням кісткового автотрансплантату. У випадках авульсійних переломів міжгомілкового підвищення застосовували фіксацію канюльованими гвинтами або гвинтами Герберта.

Були застосовані такі методики оперативного втручання:

- черезшкірний остеосинтез канюльованими гвинтами із застосуванням артроскопічної асистенції;
- артроскопічно-асистована репозиція (ААР) і внутрішня фіксація блокованими пластинами (LCP);
- мінімально інвазивний остеосинтез пластинами (МІРО).

Показанням до використання артроскопічної асистенції черезшкірного остеосинтезу канюльованими гвинтами вважали переломи типу I, III, IV за Schatzker. Репозицію уламків виконували шляхом лігаментотаксису із застосуванням стегового дистрактора, а суглобових поверхонь — за допомогою елеваторів/імпакторів. Контроль за репозицією суглобової поверхні здійснювали за допомогою артроскопії та флюороскопії. Фіксацію уламків або кісткових фрагментів (місце інсерції сухожилків і зв'язок) проводили за допомогою канюльованих гвинтів, уведених черезшкірно. При переломах типу III за Schatzker виконували кісткову автопластику. Дозоване навантаження рекомендували з 6-го тижня, повне — з 10–12 тижнів, а при переломах без імпресії повне навантаження було можливе через 6 тижнів.

На відміну від відкритої репозиції та внутрішньої фіксації (ORIF) при ААР не проводиться артротомія колінного суглоба. Контроль за репозицією уламків і суглобовою поверхнею здійснювали за допомогою артроскопії/флюороскопії. Фіксацію уламків здійснюва-

ли за допомогою пластини (або пластин) LCP, введеної через мінімальний доступ, і канюльованих гвинтів.

Показаннями для виконання ААР були переломи типу II, V, VI за Schatzker. На першому етапі оперативного втручання проводили ретельний дебридмент суглоба, після чого оглядали внутрішньосуглобові м'якотканинні структури щодо їх ушкодження. За потреби проводили резекцію пошкодженої частини мениска, відновлення внутрішньосуглобових структур. Репозицію уламків проводили як прямим способом, так і шляхом лігаментотаксису. Після провізornoї фіксації репозиційними щипцями та спицями, введеними в різних площинах і на різних рівнях, оцінювали положення уламків і суглобової поверхні за допомогою артроскопії/флюороскопії. Остаточну фіксацію проводили за допомогою блокованих пластин LCP і канюльованих гвинтів. За необхідності виконували пластику кісткових дефектів. У післяопераційному періоді дозоване осьове навантаження дозволяли з 6 тижнів, повне — з 10 тижнів.

При переломах V і VI за Schatzker остеосинтез виконували двома блокованими пластинами, введеними через різні доступи. У 7 випадках було додатково застосовано задній доступ. Етапи репозиції, фіксації та післяопераційний період були аналогічні вищезазначеним.

У 66 (75,9 %) випадках при переломах типу II, III, V, VI за Schatzker остеосинтез виконували в поєднанні з кістковою автопластиком.

За неможливості відновлення м'якотканинних внутрішньосуглобових структур у пізньому післяопераційному періоді за умови консолидації переломів виконувалася їх реконструкція (пластика ПХЗ, ЗХЗ).

Комплексну оцінку функції колінного суглоба проводили з використанням бальної шкали Knee Society Score (KSS) через 3, 6, 9, 12, 18 і 24 міс. після оперативного втручання [10].

Для рентгенологічної оцінки ступеня прогресування посттравматичного остеоартрозу застосовували систему Resnik/Niwoyama (1981), яка враховує такі рентгенологічні ознаки: звуження суглобової щілини, склероз субхондральної кістки, наявність остеофітів і осифікатів тощо [11].

Статистичну обробку даних проводили за допомогою пакета Statistica 12 (StatSoft Inc., USA). Для відображення досліджуваних параметрів застосовували методи описової статистики із зазначенням відсотка в групі (%), середнього арифметичного показника (M),

його мінімального і максимального значення. Відмінності між показниками вважали вірогідними за умови показника $p \leq 0,05$ при використанні спорідненого критерію Стьюдента.

Результати

Результати хірургічного лікування вивчено в терміні від 6 до 28 місяців (у середньому 23 місяці). Якість репозиції післяопераційних рентгенограм у більшості випадків була задовільною — у 71 (82,3 %) пацієнта. У 17 (17,7 %) постраждалих не вдалося досягнути анатомічної репозиції. З них у 9 пацієнтів були переломи типу V і VI за Schatzker. При цьому у 12 пацієнтів відзначали імпресію задньолатерального відділу латерального виростка великогомілкової кістки.

Функціональну оцінку проводили з використанням бальної шкали KSS. У суб'єктивній частині оцінювали біль і здатність пересуватися, у клінічній — об'єм рухів у колінному суглобі та його стабільність.

При аналізі показників шкали через 3, 6, 9, 12, 18 і 24 міс. після оперативного лікування функціональні результати покращувалися, тобто спостерігалось клінічно й статистично значне поліпшення. Результати хірургічного лікування у віддаленому періоді (через 24 міс.) вивчено в 72 (82,6 %) пацієнтів, кількість відмінних і добрих становила 77,3 %. Відмінності в кількості відмінних і добрих результатів за шкалою KSS є статистично вірогідними ($p = 0,027$). У нашому дослідженні подана динаміка функціональних результатів (від 3 до 24 міс.) на різних термінах спостереження (табл. 2).

За результатами анкетування ми отримали 19,8 % відмінних, 57,5 % добрих, 15,6 % задовільних і 7,1 % незадовільних результатів.

Оцінюючи ступінь прогресування посттравматичного остеоартрозу за системою Resnik/Niwoyama у 36 пацієнтів у терміні спостереження понад 24 місяці, виявили прогресування на I стадію у 28 (32,2 %) випадках, на 2 стадії — у 4 (4,6 %) постраждалих і на 3 стадії — у 5 (5,7 %) пацієнтів.

Клінічний випадок

Пацієнт Д., віком 42 роки, перебував на стаціонарному лікуванні в клініці інституту з діагнозом «закритий перелом проксимального відділу правої великогомілкової кістки». Після комплексного інструментального, клініко-лабораторного обстеження було встановлено багатотламковий характер перелому з імпресією суглобової поверхні (рис. 1).

Таблиця 1. Класифікація переломів проксимального метаепіфіза великогомілкової кістки за Schatzker

Schatzker	I	II	III	IV	V	VI
Кількість, n (%)	3 (3,4)	48 (55,2)	4 (4,6)	3 (3,4)	6 (6,9)	23 (26,3)

Таблиця 2. Динаміка функціональних результатів за шкалою KSS

Шкала	3 міс. (n = 84)	6 міс. (n = 82)	9 міс. (n = 78)	12 міс. (n = 76)	18 міс. (n = 73)	24 міс. (n = 72)	p*
KSS, %	56,6 (49,1–62,1)	64,4 (57,8–67,3)	70,2 (64,2–77,1)	73,7 (69,8–80,9)	75,4 (73,6–82,3)	77,3 (74,1–86,4)	0,027

Примітка: порівняння показників проведено за допомогою спорідненого критерію Стьюдента до та через 24 міс. після оперативного втручання.

У плановому порядку виконано оперативне втручання — артроскопічно-асистований металоостеосинтез латерального виростка великогомілкової кістки з кістковою автопластикою. Застосування артроскопічної асистенції дозволило провести дебридмент внутрішньосуглобових структур, а також оцінити якість репозиції, що не завжди вдається за допомогою електронно-оптичного перетворювача (рис. 2).

Із ускладнень у 7 (8,0 %) постраждалих у ранньому післяопераційному періоді розвинулась інфекція ділянки хірургічного втручання, що потребувало санації вогнища і більш тривалої антибактеріальної терапії.

У динаміці втрату репозиції та вторинне зміщення було визначено в 5 (5,7 %) випадках у пізньому післяопераційному періоді, що було пов'язано з недотриманням рекомендацій щодо навантаження кінцівки.

Закономірно, що найбільш частими ускладненнями були прогресування остеоартрозу колінного суглоба, розвиток контрактур — в 11 (12,6 %) пацієнтів. Ендопротезування колінного суглоба у віддаленому періоді спостереження не було виконано в жодному випадку.

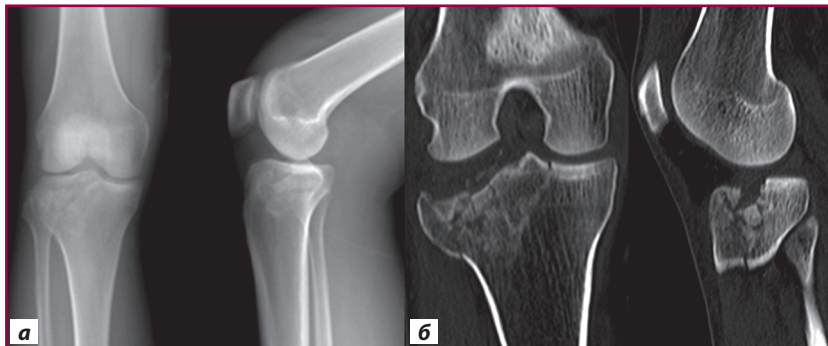


Рисунок 1. Рентгенограми і КТ пацієнта Д. (Schatzker II): а) рентгенограми (внутрішньосуглобовий перелом латерального виростка правої великогомілкової кістки зі зміщенням уламків); б) КТ (багатоуламковий характер перелому з імпресією передньолатерального відділу латерального виростка)

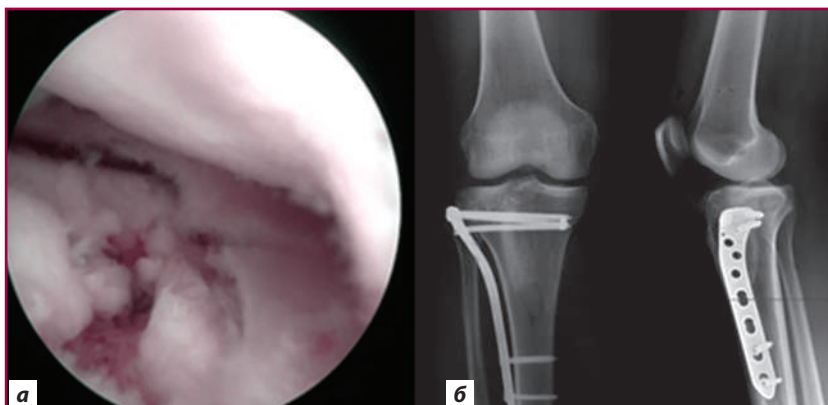


Рисунок 2. Артроскопічна візуалізація внутрішньосуглобових ушкоджень і післяопераційні рентгенограми: а) артроскопічна візуалізація — радіальне ушкодження латерального меніска з імпресією суглобової поверхні; б) післяопераційні рентгенограми

Обговорення

Основними умовами відновлення функції колінного суглоба при поліструктурних ушкодженнях є анатомічна репозиція уламків, їх стабільна фіксація, відновлення внутрішньосуглобових м'якотканинних структур, пластика кісткових дефектів і рання мобілізація з раціональним відновним лікуванням.

Нерідко для досягнення анатомічної репозиції застосовують широкі доступи з артротомією та, у деяких випадках, резекцією меніска. Застосування таких методик пов'язане зі значною травматизацією м'яких тканин, що погіршує кровообіг сегмента, а також може впливати на розвиток і прогресування посттравматичного остеоартрозу [12].

Концепція механобіологічної хірургії останніми роками набуває все більшого поширення, зокрема в лікуванні внутрішньосуглобових ушкоджень колінного суглоба. При цьому відновлення конгруентності суглобових поверхонь усіх внутрішньосуглобових структур є необхідною умовою досягнення задовільного функціонального результату і профілактики розвитку посттравматичного остеоартрозу. Основними перевагами ААР є візуалізація якості репозиції суглобових поверхонь, оптимізація діагностики й лікування асоційованих внутрішньосуглобових ушкоджень, які за-

звичай спостерігаються у 25–65,0 % випадків [13–15]. У нашому спостереженні асоційовані внутрішньосуглобові ушкодження були визначені у 27,6 % постраждалих. Активна хірургічна тактика була застосована до всіх 16 ушкоджень менісків і 3 авульсійних переломів міжгомількового підвищення. Реконструкцію зв'язкового апарату в 5 випадках було відтерміновано до зрощення переломів і відновлення об'єму рухів у колінному суглобі.

Апарати зовнішньої фіксації добре зарекомендували себе при лікуванні позасуглобових переломів проксимального метаепіфіза великогомілкової кістки. Однак застосування їх як методу остаточного остеосинтезу пов'язане з підвищеним ризиком інфікування суглоба, розвитком контрактур, а також з певною незручністю для пацієнта [16]. Пластини ж з кутвою стабільністю, на думку деяких авторів, є своєрідними апаратами внутрішньої фіксації та поєднують переваги як внутрішнього, так і малоінвазивного остеосинтезу. Блоковані в пластині гвинти забезпечують надійну первинну фіксацію кісткових уламків і зменшують ризик вторинного зміщення [17, 18].

На нашу думку, опорну функцію має виконувати пластина з кутвою

стабільністю гвинтів, а пластика кісткового дефекту створює оптимальні умови для регенерації повноцінної кісткової тканини.

Артроскопічно-асистований остеосинтез переломів плато великогомілкової кістки останніми роками набуває актуальності [19]. У нашому дослідженні основними перевагами артроскопічної асистенції виявилася можливість оцінити якість репозиції уламків, стан внутрішньосуглобових структур, провести евакуацію з порожнини суглоба дрібних фрагментів кісткової та хрящової тканини. У деяких випадках за необхідності виконували реконструкцію та відновлення внутрішньосуглобових елементів, які безпосередньо відповідають за стабільність суглоба [20].

У нещодавньому метааналізі, що включав лише променеві методи діагностики, у якому порівнювали когорти ORIF і ААР, загальний рівень ускладнень коливався від 0 до 26,0 %. Автори повідомили про збільшення частоти ускладнень при ORIF порівняно з пацієнтами з ААР [21]. Ми спостерігали загальну кількість ускладнень — 8,0 %. Крім того, ми не виявили жодного випадку компартмент-синдрому після процедури ААР.

Лікування складних переломів проксимального відділу великогомілкової кістки (Schatzker V і VI) зазвичай ґрунтується на анатомічній репозиції шляхом артротомії з подальшою фіксацією однією чи кількома пластинами. Ця процедура призводить до значної травматизації м'язових тканин, що супроводжується порушенням кровопостачання ділянки в цілому. Ускладнення включають ригідність, незрощення та інфікування і зустрічаються з частотою до 50 % випадків [22].

Низка авторів попереджає, що виконання артроскопічних маніпуляцій при переломах типу V і VI за Schatzker становить потенційну небезпеку розвитку компартмент-синдрому [23–26]. У нашому дослідженні ми застосовували артроскопічно-контрольований остеосинтез при всіх типах переломів Schatzker і не спостерігали такого ускладнення. Для запобігання нагнітання рідини в міжм'язовий простір ми попередньо виконували доступи до місця перелому, тим самим створюючи можливість відтоку, і виконували артроскопічні й репозиційні маніпуляції на тлі невисокого внутрішньосуглобового тиску.

У дослідженні продемонстровано, що артроскопічно-асистований остеосинтез при переломах плато великогомілкової кістки дозволяє покращити якість репозиції, одночасно виконати дебридмент внутрішньосуглобових структур, є безпечним методом і забезпечує вагомий відсоток позитивних результатів лікування даної категорії постраждалих.

Обмеженням цього дослідження є відносно незначний період спостереження, що на цьому етапі не вплинуло на результати дослідження, і відсутність контрольної групи. Перспективою дослідження є подальше спостереження за пацієнтами з метою оцінки віддалених результатів їх лікування та уточнення показань до диференційованого застосування артро-

скопичної асистенції при хірургічному лікуванні внутрішньосуглобових переломів проксимального відділу великогомілкової кістки.

Висновки

Застосування диференційованого підходу до хірургічного лікування внутрішньосуглобових переломів проксимального відділу великогомілкової кістки, що ґрунтується на урахуванні тяжкості ушкоджень за Schatzker, дозволило отримати позитивні функціональні результати в 77,3 % постраждалих. Негативними наслідками внутрішньосуглобових переломів плато великогомілкової кістки, які погіршують функціональні результати лікування, є прогресування гонартрозу, причому ступінь його проявів більшою мірою визначається тяжкістю ушкодження, якістю репозиції, стабільністю фіксації уламків, раціональністю відновного лікування і реабілітації.

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

Інформація про фінансування. Автори заявляють про відсутність фінансової підтримки при отриманні результатів і написанні даної статті.

Список літератури

1. Timmers TK, van der Ven DJ, de Vries LS, van Olden GD. Functional outcome after tibial plateau fracture osteosynthesis: a mean follow-up of 6 years. *Knee*. 2014;21(6):1210-5. doi: 10.1016/j.knee.2014.09.011.
2. Menghi A, Mazzitelli G, Marzetti E, Barberio F, D'Angelo E, Maccauro G. Complex tibial plateau fractures: a retrospective study and proposal of treatment algorithm. *Injury*. 2017;48(3):1-6. doi: 10.1016/S0020-1383(17)30649-6.
3. Elsoe R, Larsen P, Nielsen NP, Swenne J, Rasmussen S, Ostgaard SE. Population-based epidemiology of tibial plateau fractures. *Orthopedics*. 2015;38(9):e780-6. doi: 10.3928/01477447-20150902-55.
4. Oguzkaya S, Misir A, Kizkapan TB, Eken G, Ozcamdalli M, Basilgan S. A comparison of clinical, radiological, and quality-of-life outcomes of double-plate internal and Ilizarov external fixations for Schatzker type 5 and 6 tibia plateau fractures. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2022;48(2):1409-16. doi: 10.1007/s00068-021-01713-0.
5. Dreumel RL, van Wunnik BP, Janssen L, Simons PC, Janzing HM. Mid- to long-term functional outcome after open reduction and internal fixation of tibial plateau fractures. *Injury*. 2015;46(8):1608-12. doi: 10.1016/j.injury.2015.05.035.
6. Dekhne MS, Stenquist D, Suneja N, Weaver MJ, Petersen MM, Odgaard A, et al. Outcomes after ORIF of bicondylar Schatzker VI (AO type C) tibial plateau fractures in an elderly population. *Injury*. 2022 Jun;53(6):2226-32. doi: 10.1016/j.injury.2022.03.027.
7. Borrelli J. Management of soft tissue injuries associated with tibial plateau fractures. *J Knee Surg*. 2014;27(1):5-9. doi: 10.1055/s-0033-1363546.

8. McNamara IR, Smith TO, Shepherd KL, Clark AB, Nielsen DM, Donell S, et al. Surgical fixation methods for tibial plateau fractures. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;9:CD009679. doi: 10.1002/14651858.
8. Millar SC, Arnold JB, Thewlis D, Fraysse F, Solomon LB. A systematic literature review of tibial plateau fractures: What classifications are used and how reliable and useful are they? *Injury*. 2018;49(3):473-490. doi: 10.1016/j.injury.2018.01.025.
9. Xie L, Chen C, Zhang Y, Zheng W, Chen H, Cai L. Three-dimensional printing assisted ORIF versus conventional ORIF for tibial plateau fractures: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg*. 2018;57:35-44. doi: 10.1016/j.ijss.2018.07.012.
10. Lizaur-Utrilla A, Gonzalez-Parreño S, Martinez-Mendez D, Miralles-Muñoz FA, Lopez-Prats FA. Minimal clinically important differences and substantial clinical benefits for Knee Society Scores. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2020 May;28(5):1473-1478. doi: 10.1007/s00167-019-05543-x.
11. Resnik D, Niwoyama G. *Diagnosis of bone and joint disorders*. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1981:1276.
12. Egol KA, Tejwani NC, Capla EL, Wolinsky PL, Koval KJ. Staged management of high-energy proximal tibia fractures (OTA types 41): the results of a prospective, standardized protocol. *J Orthop Trauma*. 2005;19(7):448-55. doi: 10.1097/01.bot.0000171881.11205.80.
13. Verona M, Marongiu G, Cardoni G, Piras N, Frigau L, Capone A. Arthroscopically assisted reduction and internal fixation (ARIF) versus open reduction and internal fixation (ORIF) for lateral tibial plateau fractures: a comparative retrospective study. *J Orthop Surg Res*. 2019;14(1):155. doi: 10.1186/s13018-019-1186-x.
14. Jiang L, Chen E, Huang L, Wang C. Arthroscopy-assisted reduction percutaneous internal fixation versus open reduction internal fixation for tibial plateau fracture: A systematic review and meta-analysis. *Orthop J Sports Med*. 2021;9(12):23. doi: 10.1177/23259671211027838.
15. Jiang R, Luo CF, Wang MC, Yang TY, Zeng BF. A comparative study of Less Invasive Stabilization System (LISS) fixation and two-incision double plating for the treatment of bicondylar tibial plateau fractures. *Knee*. 2008;15(2):139-43. doi: 10.1016/j.knee.2007.12.001.
16. Hall JA, Beuerlein MJ, McKee MD. Open reduction and internal fixation compared with circular fixator application for bicondylar tibial plateau fractures. *Surgical technique*. *J Bone Joint Surg Am*. 2009;91 Suppl 2 Pt 1:74-88. doi: 10.2106/JBJS.G.01165.
17. Li HF, Yu T, Zhu XF, Wang H, Zhang YQ. Locking compression plate + T-type steel plate for postoperative weight bearing and functional recovery in complex tibial plateau fractures. *World J Clin Cases*. 2022;10(2):502-10. doi: 10.12998/wjcc.v10.i2.502.
18. Dekhne MS, Stenquist D, Suneja N, Weaver MJ, Petersen MM, Singh UM, et al. Optimizing outcomes after operative treatment bicondylar tibial plateau fractures — time for innovation? *Arch Bone Jt Surg*. 2024;12(2):80-91. doi: 10.22038/ABJS.2023.72836.3378.
19. Jabara JT, Only AJ, Paull TZ, Wise KL, Swionkowski MF, Nguyen MP. Arthroscopically assisted percutaneous screw fixation of tibial plateau fractures. *JBJS Essential Surg Tech*. 2022;12(2):e21.00026. doi: 10.2106/JBJS.ST.21.00026.
20. Jeong JJ, Oh SB, Ji JH, Park SJ, Ko MS. Immediate arthroscopy following ORIF for tibial plateau fractures provide early diagnosis and treatment of the combined intra-articular pathologies. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2019;27(10):3327-33. doi: 10.1007/s00167-019-05345-1.
21. Oleo-Taltavull R, Corró S, Tomàs-Hernández J, Teixidor-Serra J, Selga-Marsà J, Porcel-Vázquez JA, et al. Staged treatment of bicondylar tibial plateau fractures: influence of frame configuration and quality of reduction on outcomes. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2023 Dec 18. doi: 10.1007/s00068-023-02411-9.
22. Warner SJ, Garner MR, Schottel PC, Fabricant PD, Thacher RR, Loftus ML, et al. The effect of soft tissue injuries on clinical outcomes after tibial plateau fracture fixation. *J Orthop Trauma*. 2018;32(3):141-7. doi: 10.1097/BOT.0000000000001042.
23. Elabjer E, Benčić I, Ćuti T, Cerovečki T, Ćurić S, Vidović D. Tibial plateau fracture management: arthroscopically-assisted versus ORIF procedure — clinical and radiological comparison. *Injury*. 2017;48(5):61-64. doi: 10.1016/S0020-1383(17)30742-8.
24. Sun Y, Sun K, Jiang W. Comparison of arthroscopic reduction and percutaneous fixation and open reduction and internal fixation for tibial plateau fractures. *Injury*. 2018;49:1208-14. doi: 10.1016/j.injury.2018.03.020.
25. Wang Z, Tang Z, Liu C, Liu J, Xu Y. Comparison of outcome of ARIF and ORIF in the treatment of tibial plateau fractures. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2017;25(2):578-83. doi: 10.1007/s00167-016-4285-9.
26. Le Baron M, Cermolacce M, Flecher X, et al. Tibial plateau fracture management: ARIF versus ORIF — clinical and radiological comparison. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2019;105(1):101-6. doi: 10.1016/j.otsr.2018.10.015.

Отримано/Received 18.06.2024

Рецензовано/Revised 02.09.2024

Прийнято до друку/Accepted 17.09.2024

Information about authors

A.V. Kalashnikov, MD, PhD, Professor, Head of the Department for Trauma Injuries and Problems of Osteosynthesis, State Institution "The Institute of Traumatology and Orthopedics NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-8092-3451>

Y.M. Litun, PhD (Medicine), Senior Research Fellow at the Department for Trauma Injuries and Problems of Osteosynthesis, State Institution "The Institute of Traumatology and Orthopedics NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-7397-5381>

Ye.E. Chip, PhD, Assistant Professor of Surgery Department 3, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: <https://orcid.org/0000-0002-7397-0580>

A.M. Syvak, resident at the Department for Trauma Injuries and Problems of Osteosynthesis, State Institution "The Institute of Traumatology and Orthopedics NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-7241-0461>

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

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

A.V. Kalashnikov¹, Y.M. Litun¹, Ye.E. Chip², A.M. Syvak¹

¹SI "The Institute of Traumatology and Orthopedics by NAMSU", Department of Trauma Injuries and Problems of Osteosynthesis, Kyiv, Ukraine

²Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine

A differentiated approach to the surgical treatment of intraarticular fracture of the proximal tibia

Abstract. Background. For a long time, the question of optimal ways and methods of surgical treatment of fractures of the proximal part of the tibia (PPT) remains debatable. The purpose was to study the results of surgical treatment of fractures of the PPT using differentiated use of minimally invasive techniques. **Materials and methods.** The work consisted of a prospective analysis of the treatment outcomes of 87 patients who were treated 2018 to 2023. Fractures were classified according to Schatzker. The tactics of surgical treatment depended on the type of fracture, the age of the patients and the presence of concomitant diseases. A comprehensive assessment of knee function was performed using the Knee Society Score. For X-ray assessment of the degree of progression of post-traumatic arthritis, the Resnik/Niwoyama system was used. **Results.** The results of surgical treatment were studied in terms from 6 to 24 months. 19.8 % of excellent, 57.5 % good, 15.6 % satisfactory and 7.1 % unsatisfactory treatment results were obtained. Progression of post-traumatic arthritis was observed in 36 patients

(28 patients at one stage, 4 subjects at 2 stages and 5 patients at 3 stages). Of the complications, 7 (8.0 %) were surgical site infections, which required debridement of the focus and longer antibiotic therapy. Over time, loss of reposition and secondary displacement were identified in 5 (5.7 %) cases. The most common complications were the progression of knee osteoarthritis, the development of contractures in 11 (12.6 %) patients. **Conclusions.** The use of a differential approach to the surgical treatment of intra-articular fractures of PPT, based on the severity of injuries according to Schatzker, allowed to obtain positive functional results in 77.3 % of the victims. The negative consequences of intra-articular fractures of the tibial plateau that worsen the functional outcomes of treatment include the progression of knee osteoarthritis. The degree of its manifestations is largely determined by the severity of the injury, the quality of reduction, the stability of fragment fixation, and the rationality of restorative treatment and rehabilitation.

Keywords: intra-articular fractures; tibia; surgical treatment

Проценко В.В.¹, Кухарук А.С.², Солоніцин Є.О.¹¹Державна установа «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», м. Київ, Україна²Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, м. Київ, Україна

Результати ендопротезування ліктьового суглоба у хворих з пухлинами кісток, які його формують

Резюме. Актуальність. Застосування як індивідуальних, так і модульних онкологічних ендопротезів ліктьового суглоба можливе при первинному і вторинному (метастатичному) пухлинному ураженні кісток, які його формують. **Мета** дослідження: оцінити ефективність відновлення функції ліктьового суглоба і верхньої кінцівки та якість життя пацієнтів після ендопротезування ліктьового суглоба з приводу пухлин кісток, які його формують. **Матеріали та методи.** Проведено оцінку результатів лікування 14 пацієнтів, яким виконано ендопротезування ліктьового суглоба з приводу пухлин кісток, які його формують. Виконано ендопротезування в 9 (64,3 %) хворих з первинними пухлинами кісток і в 5 (35,7 %) — з метастатичними пухлинами. Реконструкція ліктьового суглоба виконана індивідуальними онкологічними ендопротезами в 10 (71,4 %) пацієнтів і модульними онкологічними ендопротезами — у 4 (28,6 %) пацієнтів. Реконструкція була первинною у 12 (85,7 %) осіб і вторинною — у 2 (14,3 %) пацієнтів. **Результати.** При контрольному спостереженні виявлено, що померло 4 (28,6 %) хворих від прогресування основного захворювання при середньому періоді спостереження $24,8 \pm 11,9$ місяця, інші 10 (71,4 %) були живі при середньому періоді спостереження $80,8 \pm 10,3$ місяця. У ранньому післяопераційному періоді спостерігали таке ускладнення: нейропатія ліктьового нерва в 1 (7,1 %) пацієнта. У пізньому післяопераційному періоді в 1 (7,1 %) пацієнта через 14 місяців спостерігали інфекційне ускладнення. В 1 (7,1 %) хворого через 12 місяців після ендопротезування розвинулось асептичне розхитування плечової ніжки ендопротеза. В 1 (7,1 %) пацієнта з метастатичною пухлиною спостерігався місцевий рецидив пухлини через 9 місяців після оперативного втручання. Середні функціональні оцінки за MEPS і MSTs становили 80 і 72 % відповідно. Якість життя пацієнтів (згідно з опитувальником EORTQ-QLQ-C30) підвищилася з 40 балів в передопераційному періоді до 84 балів після ендопротезування ліктьового суглоба. **Висновки.** Ендопротезування ліктьового суглоба в схемах комплексного і комбінованого лікування первинних і метастатичних пухлин кісток, які його формують, сприяє поліпшенню якості життя даного контингенту хворих.

Ключові слова: ліктьовий суглоб; пухлина кістки; ендопротезування; функція кінцівки

Вступ

Пухлини кісток, які формують ліктьовий суглоб, становлять, за даними літератури, близько 1 % усіх кісткових пухлин [1]. Серед злоякісних пухлин, які вражають дистальний відділ плечової кістки, найчастіше зустрічаються остеосаркома, хондросаркома і саркома Юїнга [2]. Для діагностичного дослідження і встановлення остаточного діагнозу при пухлинах кісток верхньої кінцівки вирішальними є детально зібраний анамнез і додаткові методи дослідження: рентгенографія, комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія, остеосцинтиграфія, а також трепанобіопсія або відкрита біопсія кістки в місці ураження пухлиною з

цитологічним і гістологічним дослідженням отриманого матеріалу [2–4].

За даними літератури, раніше основними методиками хірургічного лікування пухлин кісток кінцівок була ампутація чи екзартикуляція кінцівки [1]. За останній час у лікуванні пухлин кісток відбулось удосконалення ад'ювантної хіміотерапії та променевої терапії в поєднанні з резекцією пухлини *en bloc*, що значно покращило результати лікування і прогноз у пацієнтів з первинними злоякісними й метастатичними пухлинами кісток [5, 6]. При хірургічному лікуванні пухлин кісток під час кістково-пластичних операцій застосовують автотрансплантати, алотрансплантати й біокомпозитні

матеріали, у деяких випадках застосовують артродезування суглоба, а в 90 % випадків — ендопротезування суглоба [7, 8]. Хірургічне лікування пухлин кісток вимагає ретельного передопераційного планування і розгляду різних можливих методик резекції та реконструкції кісток залежно від поширеності й локалізації пухлини [7]. Реконструкція ліктьового суглоба при поширених пухлинах кісток, які його формують, є складною через обмежену кількість м'яких тканин і розташування нервово-судинних структур навколо пухлини або поряд з нею. Тому варіанти реконструкції можуть бути обмежені з урахуванням складної взаємодії ліктьового суглоба з декількома суглобами, які необхідно стабілізувати для оптимальної функції верхньої кінцівки [8, 9].

У цій статті наведені функціональні й онкологічні (рецидиви пухлини, виживаність пацієнтів) результати ендопротезування ліктьового суглоба при місцево-агресивних і злоякісних пухлинах кісток, які його формують, з метою демонстрації ефективності ендопротезування ліктьового суглоба в схемах комбінованого і комплексного лікування пухлин кісток.

Мета дослідження: оцінити ефективність відновлення функції ліктьового суглоба і верхньої кінцівки та якість життя пацієнтів після ендопротезування ліктьового суглоба з приводу пухлин кісток, які його формують.

Матеріали та методи

Дане дослідження було схвалено Комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при НМУ імені О.О. Богомольця (дисертаційне дослідження). Інформовану згоду на участь у дослідженні отримували від дорослих пацієнтів, які знаходилися на лікуванні в клінічних відділах ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України Національної академії медичних наук України» (ІТО НАМНУ).

Популяція

За період з 2014 по 2024 рік в клінічному відділі ДУ «ІТО НАМНУ» виконано 14 ендопротезувань ліктьового суглоба при пухлинах кісток, які його формують. Се-

редній вік хворих становив $45,4 \pm 1,7$ року (від 13 до 71 року), жінок було 9 (64,3 %), чоловіків — 5 (35,7 %).

У табл. 1 подані морфологічні форми пухлин, які зустрічалися при ендопротезуванні ліктьового суглоба.

У табл. 2 подано локалізацію пухлини в кінцівці при ендопротезуванні ліктьового суглоба.

Критеріями включення пацієнтів для проведення ендопротезування ліктьового суглоба були: первинна злоякісна пухлина кісток або місцево-агресивна доброякісна пухлина кісток, які формують ліктьовий суглоб, метастатична пухлина з ураженням кісток, які формують ліктьовий суглоб.

Методи лікування

Хворим були імплантовані різні види онкологічних ендопротезів: 8 (57,1 %) пацієнтам імплантовані вітчизняні індивідуально виготовлені онкологічні ендопротези НВО «Інмед», 6 хворим — закордонні модульні ендопротези: 3 (21,4 %) — компанії Valdemar Link (Німеччина), 2 (14,3 %) — «Безноска» (Чехія), 1 (7,1 %) — Mutars (Німеччина).

Об'єм хірургічного втручання залежав від локалізації пухлини: хворим виконували резекцію дистального суглобового сегмента плечової кістки або проксимального сегмента променевої та ліктьової кістки з пухлиною з наступним ендопротезуванням ліктьового суглоба. Як правило, застосовували бічний або задній доступ до плеча і передпліччя, передній доступ до передпліччя, іноді його модифікували відповідно до поширення пухлини.

Абластичне видалення пухлини суглобового сегмента кістки спонукало виконувати широку резекцію новоутворення. При ендопротезуванні ліктьового суглоба дотримувалися основних принципів онкохірургії — футлярності й абластичності, видалення одним блоком зони біопсії, виконували адекватну м'язову пластику, закриваючи ендопротез м'якими тканинами з метою зниження ризику післяопераційних ускладнень. Обережно відокремлювали нерви від пухлини. Як правило, намагалися зберегти неушкодженим сухожилок триголового м'яза. З метою профілактики металозу і для фіксації м'язів використовували полімерні труби фірми

Таблиця 1. Морфологічні форми пухлин

Морфологічні форми пухлин	Кількість хворих	%
Метастатичні пухлини	5	35,72
Гігантоклітинна пухлина кістки	5	35,72
Фібросаркома кістки	1	7,14
Остеогенна саркома	1	7,14
Лімфосаркома кістки	1	7,14
Хондросаркома кістки	1	7,14

Таблиця 2. Локалізація пухлини в кінцівці

Локалізація	Кількість випадків	%
Права кінцівка	5	35,7
Ліва кінцівка	9	64,3

Mutars (Німеччина), які мають підвищену тропність до м'яких тканин, що сприяє швидкому рубцюванню й відновленню природної точки прикріплення м'язів. Залежно від конкретних анатомо-функціональних змін застосовували спеціальні конструкції імплантів, інструментарій та методичні прийоми, які доповнювали стандартну техніку операцій. При ендопротезуванні застосовували цементний тип фіксації ендопротеза.

Пацієнти з пухлинами кісток, які формують ліктьовий суглоб, отримали комбіноване комплексне лікування. Хворі з первинними злоякісними й метастатичними пухлинами отримали відповідну неoad'ювантну й ад'ювантну хіміотерапію, крім того, вони отримували гормонотерапію, імунотерапію, а також бісфосфонати (золендронову або ібандронову кислоту в ін'єкціях або в таблетках) при метастатичних пухлинах згідно з європейськими протоколами лікування. Пацієнти з метастатичними пухлинами кісток у передопераційному періоді отримали курс променевої терапії додатково до середньої вогнищевої дози 35–40 Грей. Хворим з гігантоклітинною пухлиною в передопераційному періоді проводили курси ін'єкцій деносумабу.

У післяопераційному періоді всім пацієнтам верхню кінцівку іммобілізували косинковою пов'язкою на 2 тижні до загоєння рани. Активні й пасивні рухи пальців розпочинали з першої доби після операції. Активні рухи в ліктьовому суглобі починали через 2 тижні після операції.

Методи дослідження

Для проведення функціонального аналізу ліктьового суглоба використовували шкали Mayo Elbow Performance Score (MEPS) і Musculo-Skeletal Tumor Society (MSTS) [10, 11]. Якість життя хворих визначали в балах відповідно до опитувальника EORTC QLQ-C30.

Статистичний аналіз

Для статистичного аналізу цифрових даних використано пакет прикладних програм Statistica 10.0 for Windows, StatSoft Inc., США. Використовували описові й непараметричні критерії. Аналіз виживаності імплантів і хворих проведено методом Каплана — Меєра.

Результати

Спостереження виявило, що померли 4 (28,6 %) пацієнти від прогресування основного захворювання (віддалені метастази у вісцеральні органи) при середньому періоді спостереження $24,8 \pm 11,9$ місяця, інші 10 (71,4 %) були живі при середньому періоді спостереження $80,8 \pm 10,3$ місяця. У ранньому післяопераційному періоді спостерігали таке ускладнення: нейропатія ліктьового нерва в 1 (7,1 %) пацієнта (усунута через 3 місяці після проведеного консервативного лікування). У пізньому післяопераційному періоді в 1 (7,1 %) пацієнта через 14 місяців спостерігали інфекційне ускладнення. Ендопротез було видалено, встановлено металоцементний спейсер, проведено курс антибіотикотерапії. Через 3 місяці після негативних результатів контрольних мікробіологічних досліджень навколо-

спейсерної рідини виконано реендопротезування ліктьового суглоба. В 1 (7,1 %) пацієнта через рік після ендопротезування розвинулось асептичне розхитування плечової ніжки ендопротеза, пацієнту виконано реендопротезування суглоба. В 1 (7,1 %) пацієнта спостерігали місцевий рецидив метастатичної пухлини через 9 місяців після операції, пацієнту виконано ампутацію верхньої кінцівки на рівні верхньої третини плеча. Середні функціональні оцінки за MEPS і MSTS становили 80 % і 10/14 (72 %) відповідно.

Показники якості життя пацієнтів (згідно з опитувальником EORTC-QLQ-C30) зросли з 40 балів у передопераційному періоді до 84 балів після ендопротезування ліктьового суглоба. Трирічна виживаність імплантів становила $64,3 \pm 12,8$ %, п'ятирічна виживаність імплантів — $51,13 \pm 14,70$ %. Трирічна виживаність пацієнтів становила $75,0 \pm 11,5$ %, п'ятирічна виживаність пацієнтів — $67,0 \pm 12,8$ %.

На рис. 1 відображено виживаність імплантів після ендопротезування ліктьового суглоба, на рис. 2 — виживаність пацієнтів після нього.

Наводимо приклади з наших спостережень.

Випадок 1. Пацієнт Г., 14 років, надійшов у клініку з пухлиною проксимального відділу лівої ліктьової кіст-

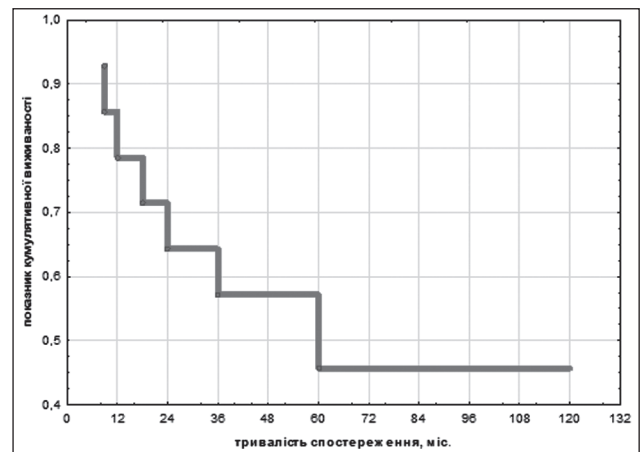


Рисунок 1. Графічне відображення виживаності імплантів після ендопротезування ліктьового суглоба

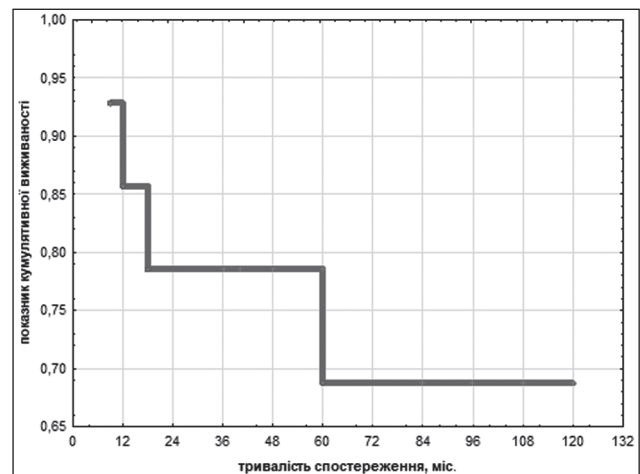


Рисунок 2. Графічне відображення виживаності пацієнтів після ендопротезування ліктьового суглоба

ки. З анамнезу захворювання: хворів з грудня 2019 року, коли після травми відзначив біль і припухлість в ділянці лівого ліктьового суглоба. Біль посилювався при фізичному навантаженні, також відзначив збільшення ліктьового суглоба в розмірах. У клініці в квітні 2020 року пацієнту виконана відкрита біопсія пухлини. Патогістологічний висновок: гігантоклітинна пухлина. У червні 2020 року хворому виконано резекцію проксимального відділу лівої ліктьової кістки з пухлиною та ендопротезування ліктьового суглоба модульним ендопротезом V. Link. Післяопераційний період перебігав без ускладнень, верхня кінцівка протягом 2 тижнів була фіксована за допомогою косинкової пов'язки, після зняття післяопераційних швів хворому призначена лікувальна фізкультура для ліктьового суглоба. У динаміці спостереження за пацієнтом даних щодо рецидиву пухлини немає. На рис. 3 подано фото верхньої кінцівки пацієнта Г. з пухлиною в ділянці лівого ліктьового суглоба.



Рисунок 3. Фото верхньої кінцівки пацієнта Г. з пухлиною в ділянці лівого ліктьового суглоба

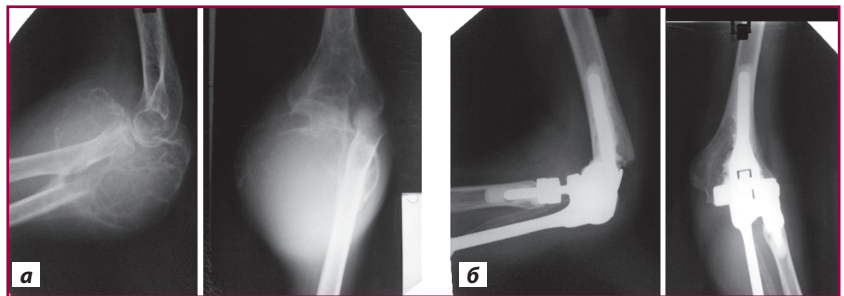


Рисунок 4. Фотовідбитки рентгенограм пацієнта Г.: а) з пухлиною проксимального відділу ліктьової кістки до виконання оперативного втручання; б) після резекції суглобового сегмента ліктьової кістки з пухлиною та ендопротезування ліктьового суглоба

На рис. 4а подано фотовідбитки рентгенограм пацієнта Г. з пухлиною проксимального відділу ліктьової кістки, на рис. 4б — після резекції суглобового сегмента ліктьової кістки з пухлиною та ендопротезування ліктьового суглоба.

На рис. 5 відображено функції лівого ліктьового суглоба пацієнта Г. після ендопротезування ліктьового суглоба.

Випадок 2. Пацієнтка В., 42 років, надійшла в клініку в жовтні 2019 року з пухлиною дистального відділу правої плечової кістки. З анамнезу захворювання: біль у ліктьовому суглобі почав турбувати з грудня 2016 року, не лікувалася, пухлина поступово збільшувалася в розмірах, болі стали більш інтенсивними, у клініці хворій у жовтні 2019 року виконано відкриту біопсію новоутворення кістки, патогістологічний висновок: фібросаркома кістки (G2–3). У передопераційному періоді пацієнтка отримала 4 курси внутрішньовенної поліхіміотерапії згідно з європейськими протоколами лікування саркоми кісток. У лютому 2020 року хворій виконано резекцію дистального відділу правої плечової кістки та ендопротезування правого ліктьового суглоба модульним онкологічним ендопротезом V. Link. Післяопераційний період перебігав без

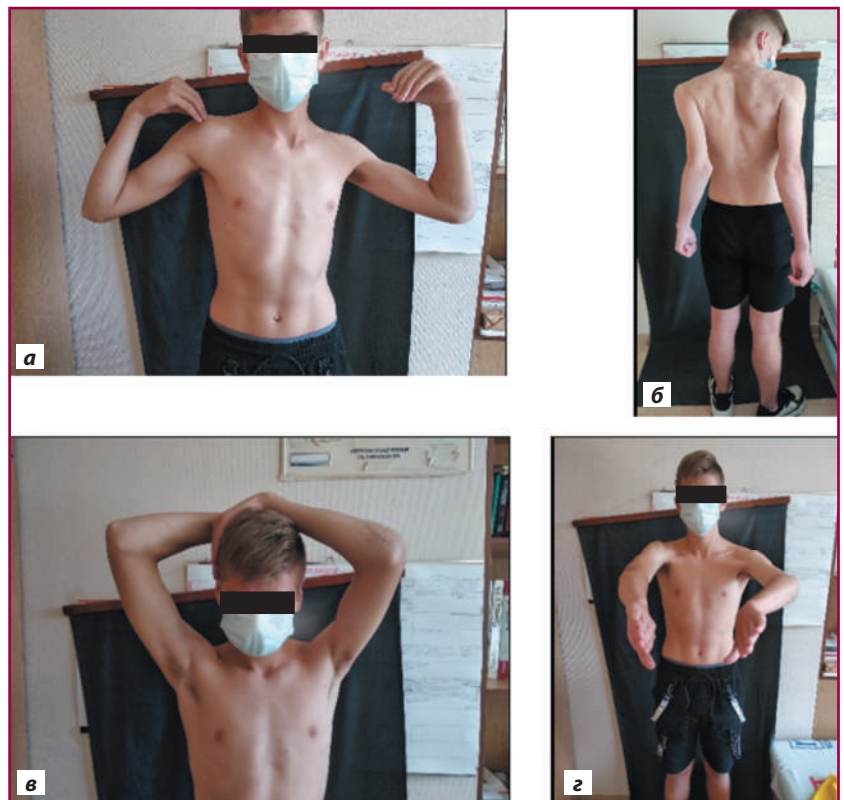


Рисунок 5. Результати тестування пацієнта Г. після ендопротезування ліктьового суглоба: а) згинання верхньої кінцівки в лівому ліктьовому суглобі; б) розгинання верхньої кінцівки в лівому ліктьовому суглобі; в) згинання верхньої кінцівки в лівому ліктьовому суглобі із заведенням верхньої кінцівки за голову; г) ротаційні рухи в лівому ліктьовому суглобі

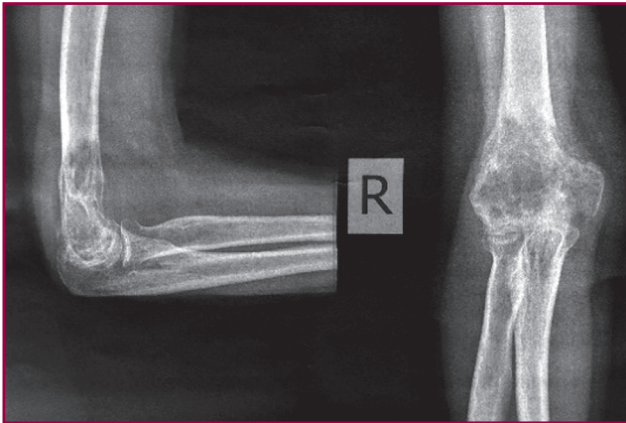


Рисунок 6. Фотовідбитки рентгенограм пацієнтки В. з пухлиною дистального відділу правої плечової кістки

ускладнень, хвора отримала додатково ще 4 курси поліхіміотерапії згідно з чинним протоколом лікування саркоми кісток. У динаміці спостереження за пацієнткою даних щодо рецидиву пухлини немає. На рис. 6 подано фотовідбитки рентгенограм пацієнтки В. з пухлиною дистального відділу плечової кістки.

На рис. 7а подано фото резеційованого сегмента плечової кістки з пухлиною, на рис. 7б — фото встановленого ендопротеза правого ліктьового суглоба після видалення дистального сегмента плечової кістки з пухлиною пацієнтки В.

На рис. 8 подані фотовідбитки рентгенограм пацієнтки В. після резекції дистального відділу плечової кістки та ендопротезування ліктьового суглоба.

Обговорення

Лікування злоякісних пухлин кісток, які формують ліктьовий суглоб, є складним завданням, і є кілька факторів, які слід враховувати, приймаючи рішення про вибір між ампутацією та органозберігаючою операцією: локалізація пухлини, розмір пухлини, віддалені метастази і стан пацієнта. З точки зору реконструкції варіанти обмежені, до них висуваються високі технічні вимоги через складну анатомію та біомеханіку ліктьового суглоба, близькість до нервово-судинних пучків і обмежену кількість м'яких тканин [2, 3, 8]. Різні варіанти рекон-

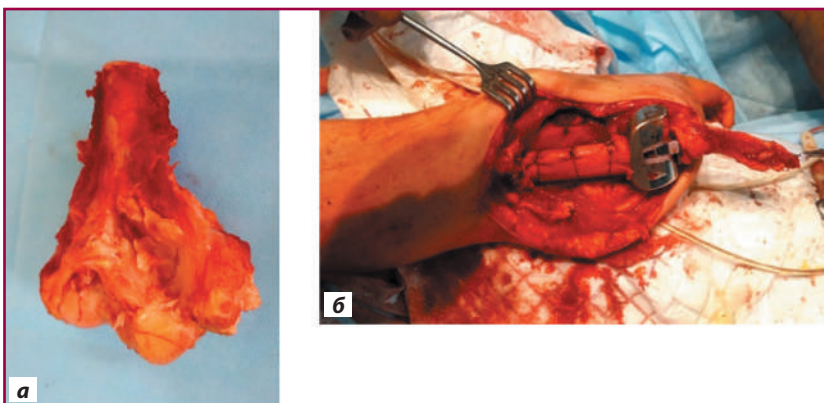


Рисунок 7. Фото резеційованого сегмента плечової кістки з пухлиною (а) та встановленого ендопротеза правого ліктьового суглоба (б) після видалення дистального сегмента плечової кістки з пухлиною пацієнтки В.

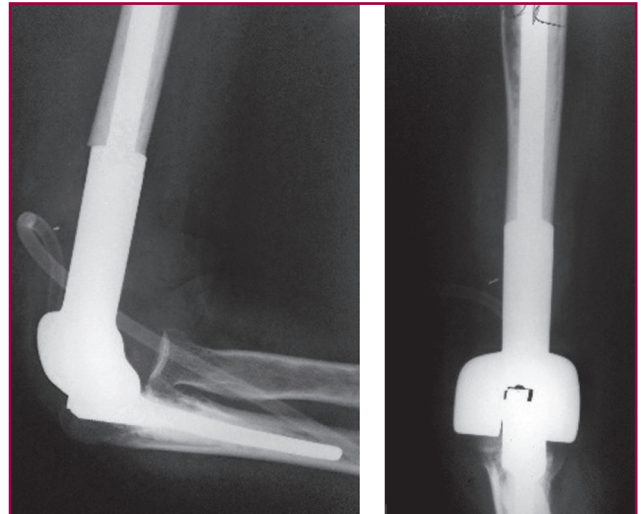


Рисунок 8. Фотовідбитки рентгенограм пацієнтки В. після резекції дистального відділу плечової кістки й ендопротезування ліктьового суглоба

струкції ліктьового суглоба включають автотрансплантати, алотрансплантати, ендопротезування, тотальне ендопротезування ліктьового суглоба, композицію алотрансплантат-протез або артродез [8, 12–14]. Однак різні варіанти реконструкції мають свої недоліки. Існує ризик розхитування імплантата при тотальному ендопротезуванні ліктьового суглоба в пацієнтів з великими дефектами кісток після видалення пухлин [15].

У літературі повідомляється про невелику кількість спостережень із приводу ендопротезування ліктьового суглоба після видалення пухлин кісток, які формують ліктьовий суглоб [16]. Повідомляється про застосування як індивідуальних, так і модульних ендопротезів [17]. Деякі автори [15] повідомили про 45 % випадків ускладнень після лікування пухлин дистального відділу плечової кістки з резекцією та тотальним ендопротезуванням ліктьового суглоба. Інші дослідники [18] повідомили про 55 % випадків ускладнень після ендопротезної реконструкції ліктьового суглоба.

Частка неврологічних ускладнень, що спостерігалися в нашому дослідженні, становила 7,1 %, що фактично збігається з даними деяких досліджень, у яких неврологічні ускладнення становлять 5–27 % [17, 19], хоча

в нашому дослідженні було небагато спостережень. У післяопераційному періоді в нашому дослідженні асептичне розхитування ніжки ендопротеза спостерігалось в 7,1 % випадків, що фактично збігається з даними літератури, де асептичне розхитування ніжки ендопротеза спостерігається в 4–30 % випадків [17]. За даними літератури [20], інфекційні ускладнення після ендопротезування ліктьового суглоба спостерігаються в 5–11 % випадків, у нашому дослідженні інфекційні ускладнення спостерігалися в 7,1 % випадків, що, на нашу думку, є непоганим результатом. У нашій роботі променеву

терапію в передопераційному періоді отримали 7 хворих, з яких в 1 (14,3 %) виявлені післяопераційні інфекційні ускладнення. За даними літератури, до 33 % пацієнтів з інфекційними ускладненнями після ендопротезування ліктьового суглоба отримували передопераційну променевою терапію [20]. Отже, остання виявилася важливим фактором ризику інфекційних ускладнень після ендопротезування ліктьового суглоба.

У нашому дослідженні частота місцевих рецидивів становила 7,1 %. Цей показник був нижчим, ніж показник, зазначений дослідниками [1], у роботі яких частота місцевих рецидивів злоякісних пухлин становила 39 %, що свідчить про дотримання нами абластики під час видалення пухлини.

Автори [1] повідомили, що пролікували 20 пацієнтів з пухлинами ліктьового суглоба за допомогою тотального ендопротезування ліктьового суглоба і досягли зменшення болю в пацієнтів і задовільних функціональних результатів кінцівки. Отримані нами поточні середні показники MEPS і MSTs були порівнянними з даними літератури після ендопротезування ліктьового суглоба: 80 % у нашому дослідженні проти 75–82 % в інших дослідників [17] і 72 % у нашому дослідженні проти 76–84 % у інших дослідників [21]. Підвищення якості життя пацієнтів із 40 балів у передопераційному періоді до 84 балів після ендопротезування ліктьового суглоба є ефективним показником проведеного нами лікування даного контингенту хворих. Трирічна виживаність імплантатів становила $64,3 \pm 12,8$ %, п'ятирічна виживаність імплантатів — $51,13 \pm 14,70$ %. Цей відсоток був нижчим, ніж той, про який повідомляється в літературі (78 %) [7], що говорить про необхідність подальшого удосконалення як техніки операції, так і конструкції ендопротезів. Трирічна виживаність пацієнтів становила $75,0 \pm 11,5$ %, п'ятирічна виживаність пацієнтів — $67,0 \pm 12,8$ %, що є непоганим результатом комбінованого і комплексного лікування пацієнтів з пухлинами кісток, які формують ліктьовий суглоб.

Отже, отримані нами результати ендопротезування ліктьового суглоба після видалення пухлин кісток порівнянні з результатами інших досліджень, що свідчить про перспективність подальшого напрямку цього дослідження.

Обмеження дослідження. Це дослідження не позбавлене обмежень, включно з ретроспективним характером і відсутністю контрольної групи. Крім того, через рідкість пухлин кісток, які формують ліктьовий суглоб, нам довелося включити в дослідження різні пухлини та їх локалізації. Крім того, пацієнти брали участь у цьому дослідженні протягом тривалого періоду часу зі змінами в методах лікування, технічних підходах до ендопротезування, технологіях виготовлення ендопротезів і рекомендаціях у післяопераційному періоді протягом багатьох років, що могло вплинути на результати лікування.

Висновки

Ендопротезування ліктьового суглоба забезпечує відновлення функції як ліктьового суглоба, так і верхньої кінцівки в цілому. Його використання в схемах ком-

лексного і комбінованого лікування первинних і метастатичних пухлин кісток, які його формують, сприяє поліпшенню якості життя даного контингенту хворих.

Дотримання етичних норм. Дослідження схвалено Комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при НМУ імені О.О. Богомольця. Автори несуть відповідальність за всі аспекти роботи, гарантуючи належне дослідження і вирішення питань, пов'язаних з точністю чи цілісністю будь-якої частини роботи.

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

Інформація про фінансування. Жодних вигод у будь-якій формі не було і не буде отримано від комерційної сторони, пов'язаної прямо чи опосередковано з предметом цієї статті.

Внесок авторів. Проценко В.В. — концепція та дизайн дослідження, аналіз отриманих даних, корекція тексту; Кухарук А.С. — збір та обробка матеріалу, написання тексту, статистична обробка; Солоніцин Є.О. — аналіз даних літературних джерел, відбір історій хвороб і амбулаторних даних.

Список літератури

1. Savvidou OD, Koutsouradis P, Chloros GD, et al. Bone tumours around the elbow: a rare entity. *EFORT Open Rev.* 2019;4(4):133-142. doi: 10.1302/2058-5241.4.180086.
2. Halai M, Gupta S, Spence S, Wallace D, Rymaszewski L, Mahendra A. Primary osseous tumours of the elbow: 60 years of registry experience. *Shoulder Elbow.* 2015;7(4):272-281. doi: 10.1177/1758573215586151.
3. Errani C, Tsukamoto S, Mavrogenis AF. Imaging analyses of bone tumors. *JBJS Rev.* 2020;8(3):e0077. doi: 10.2106/JBJS.RVW.19.00077.
4. Mills MK, Leake RL, Crawford AM, Soltanolkotabi M, Hansford BG. Concepts in musculoskeletal bone and soft tissue biopsy. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2021;25(6):711-724. doi: 10.1055/s-0041-1735471.
5. Benjamin RS. Adjuvant and neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma: a historical perspective. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1257:1-10. doi: 10.1007/978-3-030-43032-0_1.
6. Ferguson JL, Turner SP. Bone cancer: diagnosis and treatment principles. *Am Fam Physician.* 2018;98(4):205-213. PMID: 30215968.
7. Capanna R, Muratori F, Campo FR, et al. Modular megaprosthesis reconstruction for oncological and non-oncological resection of the elbow joint. *Injury.* 2016;47(Suppl 4):78-83. doi: 10.1016/j.injury.2016.07.041.
8. Gulia A, Pruthi M, Gupta S, Nadkarni S. Elbow reconstruction after excision of proximal ulna tumors: challenges and solutions. *J Clin Orthop Trauma.* 2021;20:101496. doi: 10.1016/j.jcot.2021.101496.
9. Hanna SA, David LA, Aston WJ, et al. Endoprosthetic replacement of the distal humerus following resection of bone tumours. *J Bone Joint Surg Br.* 2007;89(11):1498-1503. doi: 10.1302/0301-620X.89B11.19577.
10. Enneking WF, Dunham W, Gebhardt MC, Malawar M, Pritchard DJ. A system for the functional evaluation of recon-

structive procedures after surgical treatment of tumors of the musculoskeletal system. *Clin Orthop Relat Res.* 1993;286:241-246. doi: 10.1097/00003086-199301000-00035.

11. Morrey BF. *The Elbow and Its Disorders.* Saunders Elsevier, 2009. 4th ed. 1232 p.

12. Manoharan G, Jordan RW, Orfanos G, Cheruvu MS, Cool P, Hay SM. Joint replacement surgery for elbow tumours: a systematic review of outcomes. *Shoulder Elbow.* 2021;13(6):656-670. <https://doi.org/10.1177/17585732211014832>.

13. Scaglioni MF, Chang EI, Gur E, et al. The role of the fibula head flap for joint reconstruction after osteoarticular resections. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2014;67(5):617-623. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2014.01.014>.

14. Weber KL, Lin PP, Yasko AW. Complex segmental elbow reconstruction after tumor resection. *Clin Orthop Relat Res.* 2003; 415:31-44. <https://doi.org/10.1097/01.blo.0000093894.12372.53>.

15. Kruckeberg BM, Lee DR, Barlow JD, et al. Total elbow arthroplasty for tumors of the distal humerus and elbow. *J Surg Oncol.* 2021;124(8):1508-1514. <https://doi.org/10.1002/jso.26658>.

16. Dunn A.W. A distal humeral prosthesis. *Clin Orthop.* 1971;77:199-202.

17. Tang X, Guo W, Yang R, Tang S, Yang Y. Custom-made prosthesis replacement for reconstruction of elbow after tumor resection. *J Shoulder Elbow Surg.* 2009;18(5):796-803. doi: 10.1016/j.jse.2009.01.022.

18. Henrichs MP, Liem D, Gosheger G, et al. Megaprosthesis replacement of the distal humerus: still a challenge in limb salvage. *J Shoulder Elbow Surg.* 2019;28(5):908-914. <https://doi.org/10.1016/j.jse.2018.11.050>.

19. Athwal GS, Chin PY, Adams RA, Morrey BF. Coonrad-Morrey total elbow arthroplasty for tumours of the distal humerus and elbow. *J Bone Joint Surg Br.* 2005;87:1369-1374. doi: 10.1302/0301-620X.87B10.16569.

20. Bickels J, Kollender Y, Wittig JC, Meller I, Malawer MM. Function after resection of humeral metastases: analysis of 59 consecutive patients. *Clin Orthop.* 2005;437:201-208. doi: 10.1097/01.blo.0000165857.12676.00.

21. Kulkarni A, Fiorenza F, Grimer RJ, Carter SR, Tillman RM. The results of endoprosthetic replacement for tumours of the distal humerus. *J Bone Joint Surg Br.* 2003;85:240-243. doi: 10.1302/0301-620x.85b2.13524.

Отримано/Received 17.07.2024

Рецензовано/Revised 02.09.2024

Прийнято до друку/Accepted 10.09.2024

Information about authors

V.V. Protsenko, MD, PhD, Professor, Leading Researcher, SI "Institute of Traumatology and Orthopedics of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, 01601, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-8896-8371>

A.S. Kukharuk, graduate student, Department of Traumatology and Orthopedics, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0009-0005-1841-2462>

Ye.O. Solonitsyn, MD, PhD, orthopedist-traumatologist, SI "Institute of Traumatology and Orthopedics of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-7057-1405>

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

Information about funding. No benefits of any kind have been received or will be received from any commercial party directly or indirectly related to the subject of this article.

Authors' contribution. V.V. Protsenko — research concept and design, data analysis, text revision; A.S. Kukharuk — collection and processing of material, text writing, statistical processing; Ye.O. Solonitsyn — analysis of literary sources, selection of medical histories and outpatient data.

V.V. Protsenko¹, A.S. Kukharuk², Ye.O. Solonitsyn¹

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

²Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Results of endoprosthesis of the elbow joint in patients with tumors of forming it bones

Abstract. Background. The use of both individual and modular oncological endoprostheses of the elbow joint is possible with primary and secondary (metastatic) tumor lesions of the bones forming it. The purpose of the study was to assess the effectiveness of restoring the function of the elbow joint and the upper limb and improving the quality of life of the patient after endoprosthesis of the elbow joint due to tumors of the bones forming it. **Material and methods.** The results of the treatment of 14 patients who underwent endoprosthesis of the elbow joint due to tumors of the bones forming it were evaluated. Endoprosthesis was performed in 9 (64.3 %) subjects with primary bone tumors and in 5 (35.7 %) patients with metastatic tumors. Reconstruction of the elbow joint was performed with individual oncological endoprostheses in 10 (71.4 %) subjects and modular oncological endoprostheses in 4 (28.6 %) ones. Reconstruction was primary in 12 (85.7 %) patients and secondary in 2 (14.3 %) ones. **Results.** During follow-up, 4 (28.6 %) patients died from the progression of the main disease with an average follow-up period of 24.8 ± 11.9

months, the other 10 (71.4 %) were alive, with an average follow-up period of 80.8 ± 10.3 months. In the early postoperative period, the following complications were observed: neuropathy of the ulnar nerve in 1 (7.1 %) patient. In the late postoperative period, 1 (7.1 %) patient had an infectious complication after 14 months. 1 (7.1 %) subject developed aseptic loosening of the humeral leg of the endoprosthesis 12 months after endoprosthesis. In 1 (7.1 %) subjects with a metastatic tumor, local recurrence of the tumor was observed 9 months after surgery. Mean MEPS and MSTS functional scores were 80 and 72 %, respectively. The patients' quality of life (according to the EORTQ-QLQ-C30 questionnaire) increased from 40 points in the preoperative period to 84 points after elbow joint replacement. **Conclusions.** Endoprosthesis of the elbow joint in the schemes of complex and combined treatment of primary and metastatic tumors of the bones forming it helps to improve the quality of life of this contingent of patients.

Keywords: elbow joint; bone tumor; endoprosthesis; limb function

Андрєєва Т.О.¹, Стоянов О.М.², Мірджурєв Е.М.³, Чеботарьова Г.М.⁴, Калашніков В.Й.⁵,
Вастьянов Р.С.², Дарій В.І.⁶

¹Чорноморський національний університет імені П. Могили МОН України, м. Миколаїв, Україна

²Одеський національний медичний університет МОЗ України, м. Одеса, Україна

³Ташкентський інститут удосконалення лікарів, м. Ташкент, Узбекистан

⁴Одеський національний політехнічний університет МОН України, м. Одеса, Україна

⁵Харківський національний медичний університет МОЗ України, м. Харків, Україна

⁶Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, м. Запоріжжя, Україна

Клініко-морфометричні зміни шийного відділу хребта в людей і тварин з болем у шиї

Резюме. Актуальність. Відома висока активність, рухливість шиї, її кістково-хрящового, м'язового апарату тощо. При цьому дегенеративно-дистрофічні процеси у шийному відділі хребта є нагальною проблемою. **Метою** дослідження було визначити клініко-морфометричні зміни шийного відділу хребта у людей і тварин з болем у шиї на ґрунті клініко-неврологічного обстеження, визначення щільності тіл хребців, їх конфігурації та співвідношення задля своєчасної корекції, прогнозу цієї патології. **Матеріали та методи.** У людей і тварин вивчали інтенсивність болю за допомогою адаптованих ВАШ, комп'ютерно-томографічні показники з вимірюванням щільності тіл хребців, морфометричних показників з акцентом локалізації на рівні С₅-С₇. Усі дослідження проводилися відповідно до сучасних біоетичних стандартів. **Результати.** Патологія конфігурації хребта зареєстрована у 84,6 % обстежених у вигляді кутового кіфозу або випрямленого лордозу, частіше у жінок. У собак і котів зміни спостерігали в 34,7 % випадків. Нормальна конфігурація частіше: у кішок — 78,6 % і собак дрібних порід — 78,5 %, у великих порід собак — лише у 26,3 %, при цьому деформації зустрічалися частіше, ніж у кішок і дрібних собак (у 2,7 раза і більше). Щільність тіл хребців вздовж хребта в усіх групах зменшувалася в каудальному напрямку, у людей ця відмінність становила 18,1 %. У кішок така відмінність становила в середньому 2,7 %, у собак дрібних порід вона була значнішою — 7,5 %, а у великих порід досягала 14,3 %. Максимальна відповідність змін відмічена в людей і собак великих порід. **Висновки.** Тварини, особливо собаки великих порід, можуть бути моделлю для вивчення етіопатогенетичних чинників, перебігу та прогнозу дегенерації кістково-хрящового апарату шийного відділу хребта. **Ключові слова:** дегенеративно-дистрофічна патологія хребта; шийний відділ; люди; тварини; біль; ішемія; неврологічні розлади; комп'ютерна томографія; денситометрія

Вступ

Сім шийних хребців з безліччю окремих суглобів є складною кістково-суглобовою системою у більшості ссавців, яка дозволяє виконувати комбіновані рухи головою та шиєю в усіх площинах. Цьому також сприяють розвинений вестибулярний апарат, антигравітаційні механізми, участь екстрапірамідної та вегетативної систем, сенсорна взаємодія, контроль центральної нервової системи (ЦНС). Проте шия з особливостями кістково-суглобової системи, наявністю потужних магистральних артерій, нервових провідників, спинного мозку та великих вегетативних структур відносно слабо захищена від зовнішніх впливів порівняно з черепом і грудною кліткою [1, 2]. При цьому дегенеративно-

дистрофічні ураження шийного відділу хребта (ШВХ) ініціюють рухові та сенситивні розлади, неврологічний дефіцит, больовий синдром тощо [3]. Останній є медичною проблемою, актуальність якої прогресивно зростає: за десять років його частота (із тривалістю болю більше ніж 3 місяці) зросла на 21 % [4] і може досягати 41 % [5].

Відомо, що захворювання опорно-рухового апарату та сполучної тканини посідають третє місце у структурі захворюваності серед дорослого населення України зі сталою тенденцією до зростання [6, 7]. Патологія кістково-м'язової системи становить понад 5 % усіх зареєстрованих захворювань і традиційно посідає четверте місце, а в категорії діагностованих вперше в

житті — 4 % і, відповідно, сьоме місце. Незважаючи на велику кількість сучасних методів лікування, захворювання кістково-м'язової системи призводять до досить високого рівня інвалідності. Первинна інвалідність внаслідок захворювань кістково-м'язової системи посідає третє місце у структурі первинної інвалідності як дорослого населення (понад 11 %), так і населення працездатного віку (13 %) [8].

Доведено, що захворювання опорно-рухового апарату є другим найвагомим чинником постійної втрати працездатності (16 % усіх років, прожитих з інвалідністю). При цьому захворюваність та поширеність хвороб опорно-рухового апарату збільшується з віком [9]. Щорічно 39 мільйонів осіб (0,5 %) у всьому світі страждають на спондилолітез, 403 мільйони (5,5 %) осіб мають симптоматичну дегенерацію диска, 103 мільйони (1,4 %) осіб хворіють на стеноз хребетного каналу [10].

При дегенеративно-дистрофічних змінах у ШВХ та клінічній маніфестації захворювання превають скарги на больовий синдром різного ступеня прояву. Фактично подібна клінічна картина є в більшій частині населення світу, її поширеність у промислово розвинених країнах становить 60–80 % [11].

Фізіологічний шийний лордоз бере участь у процесі амортизації хребта при ходьбі та бігу [12]. Його патологічна деформація, особливо між сегментами C_5 , C_6 і C_7 , призводить до значних клінічних наслідків: больових феноменів, рефлекторних розладів, парезів та паралічів верхніх і нижніх кінцівок [13–17]. Вищенаведене супроводжується низкою захворювань, пов'язаних із порушенням кровопостачання головного мозку, симптомами вегетативних дисфункцій ШВХ та вищого рівня [12, 18].

Вивченню патологічної деформації шийного відділу хребта за допомогою клініко-морфометричного аналізу у тварин приділяється недостатньо уваги. Вони практично не діагностуються або виявляються в пізніх стадіях захворювання, коли необхідне невідкладне, не завжди ефективне оперативне втручання.

Метою дослідження було визначити клініко-морфометричні зміни шийного відділу хребта у людей та тварин з болем у шиї на ґрунті клініко-неврологічного обстеження, визначення щільності тіл хребців, їх конфігурації та співвідношення задля своєчасної корекції, прогнозу цієї патології.

Матеріали та методи

Об'єкт дослідження

У роботі містяться дані медичного огляду людей, які надали письмову згоду. Стосовно тварин всі дослідження проводили лише з дозволу власників собак і котів протягом консультації у ветеринарній клініці. Комплексні клініко-лабораторні дослідження були безболісними, неінвазивними та проводилися з огляду на індивідуальний стан кожної тварини. Порушень норм біоетики не виявлено (висновок Комісії з біоетики ЧНУ № 27-4 від 22.11.2022 р.). У проведених дослідженнях усі маніпуляції з тваринами були перевірені

біоетичною комісією Чорноморського національного університету імені П. Могили МОН України на відповідність рекомендаціям Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для дослідницьких і наукових цілей (Страсбург, 1986 р.), і Закону України «Про охорону тварин від жорстокого поводження» та є етично прийнятними.

Клінічний фрагмент дослідження. У роботі ретроспективно проаналізовані клініко-морфометричні дані та результати дослідження за допомогою комп'ютерної томографії (КТ) ШВХ 65 пацієнтів, які звернулися до поліклінічного відділення Одеської обласної клінічної лікарні зі скаргами на біль різної інтенсивності та періодичності, особливо при русі шиєю, поворотах голови, зокрема запаморочення, нудоту, шум у вухах, «мушки» в очах тощо (основна група). З числа обстежених було 25 (38,5 %) чоловіків і 40 (61,5 %) жінок віком від 20 до 65 років. Середній вік обстежених пацієнтів не відрізнявся залежно від статі та становив $41,5 \pm 5,4$ року (зокрема, у чоловіків — $42,7 \pm 6,2$, у жінок — $39,3 \pm 7,6$ року). Крім того, нами сформовано контрольну групу ($n = 14$) із практично здорових осіб (середній вік $38,8 \pm 5,7$ року), які проходили медичне професійне обстеження та скарг не висловлювали.

Критерії включення пацієнтів основної групи у дослідження були наступні: наявність больового синдрому в шийному та верхньогрудному відділах хребта інтенсивністю більше ніж 3 бали за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ), сенситивні порушення в дерматомах C_1 – C_7 та наявність дегенеративно-дистрофічних процесів у ШВХ за даними променевих методів дослідження. Критеріями виключення були наявність дегенеративно-дистрофічних процесів з коморбідною патологією: аномалії розвитку, дисплазія та дизрафія тіл хребців і міжхребцевих суглобів, остеопоротичні та кістозні зміни тіл хребців, визначені за даними променевих методів дослідження, онкологічна патологія, остеопороз і системні захворювання сполучної тканини.

Експериментальний фрагмент дослідження. Проводили аналіз клініко-морфометричних характеристик та результатів комп'ютерної томографії ШВХ 75 тварин, серед яких були 14 котів, 42 собаки масою до 20 кг і 19 собак масою понад 20 кг із клінічними проявами моторних розладів, набутою поведінкою та неврологічною симптоматикою у відповідь на ноцицептивну реакцію в ділянках шиї та спини.

Вік собак перераховували на людський за формулою з огляду на кількісну апроксимацію старіння від собаки до людини шляхом консервативного ремоделювання епігенетичних мереж [19, 20], і в такому разі він дорівнював у середньому $43,4 \pm 7,0$ року, що виявилось тотожним показником з віком обстежених людей ($41,5 \pm 5,2$ року). Аналогічним чином перераховували на людський вік котів, який також виявився зівставним із відповідним показником в обстежених пацієнтів [21].

Критерії виключення тварин із дослідження були подібними до людської патології, виключали із дослідження також собак хондродистрофічних порід.

Методи дослідження

Інтенсивність больового синдрому в людей реєстрували за 10-бальною ВАШ [22]. Для діагностики больового синдрому у тварин використовували адаптовану для тварин п'ятибальну (від 0 до 4 балів) ВАШ, звертаючи увагу на загальний стан, ходу, поведінку, реакцію на пальпацію та напругу тіла [23, 24].

Для візуалізації ШВХ пацієнтів використано комп'ютерний томограф *SOMATOM Definition AS* (Siemens, Німеччина). Для обстеження тварин використовувалася КТ-сканер *MX 8000* (Philips, Нідерланди) у режимі *DICOM* для побудови багатоплощинних 3D-реконструкцій з використанням програмного забезпечення *Horos Viewer* для тварин та *WorkStream 4D™*. Морфометрично-денситометричне вимірювання щільності тіл хребців проводили на вершині фізіологічного лордозу, тобто на рівні C_5 – C_7 . Застосовували також окремі параметри тіл хребців, що належать до хребетно-каналу, індекс Павлова — Торга тощо [25, 26].

Статистичний аналіз

Для оцінки нормальності розподілу даних використовували тест Шапіро — Уїлка. Отримані дані подані у вигляді середньої величини та стандартної помилки середньої величини ($M \pm m$) і обраховані статистично за допомогою параметричного *t*-тесту для непов'язаних вибірок. У разі статистичного розрахунку абсолютних показників використовували непараметричний критерій Крускала — Волліса. Мінімальною статистичну вірогідність вважали при $p < 0,05$.

Результати

Больовий синдром був провідною клінічною ознакою в усіх обстежених хворих з локалізацією болю в ший, верхній частині тулуба з характерною іррадіацією у верхні кінцівки та інтенсивністю $4,4 \pm 1,2$ бала (у діапазоні від 3 до 6 балів) за ВАШ.

Прояви пірамідної недостатності у вигляді відчуття слабкості у верхніх та/або нижніх кінцівках, су-

хожилкової гіперрефлексії, переважно підвищеного м'язового тону у уражених кінцівках. Зміна ходи визначалася у 18,5 % пацієнтів, фасцикулярні посмикування — у 3,1 %, відчуття оніміння верхніх кінцівок — у 46,1 %, міалгія — у 23,1 %.

За даними КТ дегенеративно-дистрофічні процеси у ШВХ в обстежених пацієнтів виявляли у вигляді деформуючого спондилоартрозу (78,5 %), звуження міжхребцевих отворів (72,3 %), деформуючого спондилолітезу (46,1 %), гіпертрофії поздовжньої та/або жовтої зв'язок (64,6 %). Ці патологічні процеси у ШВХ визначали викривлення хребта й обумовили формування стенозу та компресійної мієлопатії.

Під час аналізу даних КТ-дослідження встановлено, що сагітальний діаметр тіла хребця залежав від статі (середній показник: у чоловіків — $17,8 \pm 0,8$ мм; у жінок — $14,9 \pm 0,5$ мм).

Масова частка стенозуючих змін спинномозкового каналу на тлі дегенеративно-дистрофічного процесу виявлена у 84,1 % пацієнтів чоловічої статі та в 70,2 % пацієнтів жіночої статі. За індексом Павлова — Торга стеноз шийного відділу хребта виявлений у 75,4 % випадків. Дані морфометричної КТ шийного відділу хребта в осіб із клінічними симптомами дегенеративно-дистрофічного процесу ШВХ наведені у табл. 1.

Фізіологічний лордоз ШВХ був збережений у 15,4 % усіх хворих. Він переважав у чоловіків (20,0 %), у жінок його показник був нижчим на 7,5 % ($p < 0,05$). Патологічна конфігурація ШВХ (випрямлення лордозу — 43,1 % та кутовий кіфоз — 41,5 %) становила 84,6 % ($p < 0,05$). У жінок переважало випрямлення лордозу (на 11,5 %), а частота кутового кіфозу демонструвала відсутність статевих відмінностей (у чоловіків — 44,0 %, у жінок — 40,0 %), табл. 2.

У тварин при об'єктивному огляді виявлено ураження нервової системи у 42 дорослих собак (68,9 %), зокрема у 15 (78,9 %) собак великих порід та 27 (64,3 %) собак масою менше ніж 20 кг. Незначну слабкість однієї чи декількох кінцівок визначали в 11 (26,2 %) собак,

Таблиця 1. Показники морфометричних вимірювань в обстежених пацієнтів ($M \pm m$)

Групи/Показники	Середній (Sag) розмір тіла C_6 хребця	Діаметр (Sag) спинномозкового каналу на рівні C_6	Кількість стенозів за індексом Павлова — Торга (%)
Основна група	$16,1 \pm 0,6^*$	$10,0 \pm 0,7^*$	75,4*
Контрольна група	$17,4 \pm 0,5$	$14,2 \pm 0,8$	7,1

Примітки: * — вірогідні відмінності досліджуваних показників порівняно з відповідними у практично здорових пацієнтів (*t*-тест), $p < 0,05$; # — вірогідні відмінності досліджуваних показників порівняно з відповідними у практично здорових осіб (непараметричний критерій Крускала — Волліса), $p < 0,05$.

Таблиця 2. Кількісний та відносний розподіл змін конфігурації хребта у людей, n (%)

Обстежені пацієнти	Кількість обстежених	Форми лордозу шийного відділу хребта, абсолютні та відносні показники		
		Кутовий кіфоз	Випрямлений лордоз	Норма
Чоловіки	25	11 (44,0)	9 (36,0)	5 (20,0)*
Жінки	40	16 (40,0)	19 (47,5)*	5 (12,5)
Усього	65	27 (41,5)	28 (43,1)	10 (15,4)

Примітка: * — вірогідні відмінності досліджуваних показників між чоловіками та жінками (непараметричний критерій Крускала — Волліса), $p < 0,05$.

зокрема в 4 (26,7 %) великих собак та 7 (25,9 %) малих. Атипичну постанову лап, зниження/підвищення тону м'язів кінцівок (або дистонії) розцінювали як прояви пірамідної недостатності. Такі зміни спостерігалися у 31 (73,8 %) собаки, зокрема в 11 (73,3 %) собак великих порід та 20 (74,1 %) собак масою менше ніж 20 кг.

Аналіз динаміко-статичних особливостей у собак показує, що незручність при вставанні з положення сидячи або лежачи зареєстрована у 9 (21,9 %) дрібних собак та 10 (52,6 %) великих ($p < 0,05$); зміна статолокомоторики — у 7 (17,1 %) дрібних собак та 8 (42,1 %) особин великої маси ($p < 0,05$); розлади тазових резервуарів — у 2 (4,9 %) дрібних і 3 (15,8 %) великих собак. Локальний больовий синдром при пальпації ШВХ, який був пов'язаний зі стенотичними змінами, корінцевими й ішемічними синдромами, залученням нервових провідників і відповідних рефлексогенних зон, тонічною напругою м'язів шиї. Об'єктивне обстеження великих тварин показало, що клінічні симптоми були удвічі-утричі більш виражені ($p < 0,05$) порівняно із собаками середніх та дрібних порід за наявності дегенеративно-дистрофічних змін ШВХ у всіх тварин (табл. 3).

На багатоплощинній постобробці 3D-реконструкцій у групах тварин посилення лордозу превалювало у собак великих порід на тлі відповідної клінічної симптоматики при дегенеративно-дистрофічних змінах ШВХ (табл. 3). Такого роду патологічне посилення лордозу виявлено у 3 кішок (21,4 %) найстаршого віку (11–14 років) із мінімальними клінічними даними, а також у собак дрібних порід старшої вікової групи.

Таким чином, фізіологічні форми лордозу превалювали у кішок і собак масою менше ніж 20 кг (78,6 і 78,5 % відповідно; $p < 0,05$), що було значно більше порівняно з великими собаками — 26,3 % ($p < 0,05$),

останні показники були тотожними з аналогічними показниками в людей.

На КТ ШВХ встановлено, що на рівні хребця C_6 була найбільша деформація шийного лордозу як у людей, так і у тварин.

Дані морфометрично-денситометричної щільності лише на рівні C_3 прийнято за відносну норму для пацієнтів, оскільки лише на рівні C_3 змін у тілі хребця і міжхребцевому диску не було. При порівнянні щільності останніх з краніальними та каудальними хребцями на рівні ураження (у більшості випадків у людини це рівень тіла C_6 та тіл C_5-C_7) прослідковано закономірність (табл. 3), при якій щільність краніальних хребців збільшувалася разом із дистальними хребцями, що, на наш погляд, пов'язано з характерним впливом сили та механічної енергії (табл. 4).

Встановлено, що денситометрична щільність хребців C_3 та C_5-C_7 у краніальному та каудальних відділах ШВХ у жінок вища порівняно з аналогічними показниками у чоловіків.

За допомогою проспективно виконаних КТ у сагітальному напрямку багатоплощинних 3D-реконструкцій та постобробки показано, що в усіх дрібних тварин пік фізіологічного лордозу припадає на рівень C_6 . Встановлено, що дегенеративно-дистрофічний процес мав прямий стосунок до формування патологічного лордозу й був найбільш морфологічно та клінічно виражений лише у собак великих порід (табл. 5).

Об'єктивне неврологічне обстеження великих тварин показало, що клінічна симптоматика була більш виражена порівняно з обстеженими собаками дрібних порід.

Якщо врахувати, що дегенеративно-дистрофічний процес ШВХ може бути предиктором передчасного старіння в осіб молодого та середнього віку, вивчення

Таблиця 3. Зміни хребта в обстежених хворих і тварин

Групи/Показники	Форми лордозу шийного відділу хребта (абсолютні показники)		
	Нормальний	Кутовий кіфоз	Випрямлений лордоз
<i>Люди</i>			
Чоловіки	5*	11	9*
Жінки	5	16	19
<i>Тварини</i>			
Кішки	11##	1#	2#
Собаки масою < 20 кг	33##	4#	6#
Собаки масою > 20 кг	5***	5***	9*

Примітки: * — вірогідні відмінності показників порівняно з такими у жінок, $p < 0,05$; ** — вірогідні відмінності досліджуваних показників порівняно з такими у собак масою менше ніж 20 кг, $p < 0,05$; # — $p < 0,05$ та ## — $p < 0,01$: вірогідні відмінності досліджуваних показників порівняно з відповідними в обстежених пацієнтів (в усіх випадках застосовували непараметричний критерій Крускала — Волліса).

Таблиця 4. Денситометричні показники щільності тіл хребців в обстежених пацієнтів

Групи/Показники	Щільність тіла хребця C_3	Щільність тіла краніального хребця	Щільність тіла каудального хребця
Чоловіки	416,6 ± 32,8	450,8 ± 62,7	347,8 ± 47,5
Жінки	433,3 ± 29,2	510,3 ± 51,8	439,6 ± 45,2
Усього	424,5 ± 30,2	480,1 ± 57,9	393,6 ± 44,8

нових етіопатогенетичних механізмів з використанням собак великих порід може стати найбільш актуальним з урахуванням того, що фізіологічні процеси у собак відбуваються радикально швидше.

Обговорення

Крайові кісткові розростання тіл хребців і суглобових поверхонь міжхребцевих суглобів, деформація тіл хребців у вигляді брадиспондилозу або платоспондилозу, випрямлення шийного лордозу або формування кутового кіфозу, зміна денситометричної щільності тіл хребців, а отже — процеси у кісткових структурах, що замикаються на міжхребцевих дисках, призводять до необоротних патологічних і органічних змін у нервовій системі з відповідною клінічною симптоматикою [27]. Тому ми звернули увагу на деформацію хребців та звуження хребетного каналу за умов патологічних змін лордозу ШВХ. Формування звуження хребетного каналу та/або каналів шийних спинномозкових нервів провокувало біль, оніміння, поколювання та слабкість у шиї, плечах та кінцівках, неврологічні прояви шийної мієлопатії [28].

Починаючи обговорення отриманих результатів, волимо акцентувати увагу на відмінності у визначеннях. Ми користуємося визначенням «дегенеративно-дистрофічні зміни» в тілах хребців певного відділу хребта [3, 29], що безпосередньо витікає з фундаментальних уявлень про патоморфологічні, патобіохімічні та патофізіологічні механізми, які ініціюються за умов будь-якого ушкоджуючого впливу за етіологією та запускають низку визначених вище патологічних процесів, кінцевим результатом яких є зменшення мінеральної щільності кісткової тканини тіл хребців, їхня демінералізація та, відповідно, функціональна неспроможність щодо фізичного й динамічного навантаження. Формування функціональної нездатності шийного відділу (так само як і інших відділів) хребта відповідно до фундаментальних уявлень свідчить про розвиток так званої дизрегуляторної патології [30], оскільки потрібно зрозуміти, що в такому разі дисфункція окремого відділу хребта відбувається, незважаючи на функціонування в біологічному організмі численних потужних дублюючих механізмів, регуляторного механізму зворотного зв'язку й інших, які мають бути спрямовані на усунення впливу ініціюючого уражуючого чинника та запобігання відповідним каскадним патологічним процесам. В аналогічних зарубіжних наукових роботах досліджується нами патологія хребта трактується виключно як «дегенеративна» [10, 17, 19, 31], що, на наш погляд, нівелює найважливіше розуміння та значення патофізіологічних механізмів деструктивних процесів у кістковій тканині хребців і, на жаль, сприяє неповноцін-

ному розумінню результату захворювання, перспектив розвитку супутньої патології, а також можливих схем патогенетично обумовлених фармакологічних корекцій цього патологічного стану та коморбідної патології на прикладі больового синдрому [32].

Патологічні зміни конфігурації ШВХ в обстеженого контингенту людей внаслідок дистрофічних уражень сягали 84,6 % ($p < 0,05$) у вигляді кутового кіфозу або лордозу випрямленого (з однаковим відносним розподілом).

Деформації ШВХ в обстежених собак і кішок різних порід спостерігали в 34,6 % випадків (кутовий кіфоз — 13,3 %; випрямлений лордоз — 21,3 %). Збереження нормальної конфігурації ШВХ вірогідно частіше зустрічалось: у котів — 78,6 %, собак дрібних порід — 78,5 %. Однак у собак великих порід ці показники, ймовірно, були змінені: норма збереглася лише у 26,3 %, а деформації перевищували показники кішок та собак дрібних порід у 2,7 раза і більше.

Відомий значний зв'язок між болем у шийному відділі хребта та лордозом $< 20^\circ$ та клінічно нормальним діапазоном шийного лордозу $31-40^\circ$ [12, 33, 34].

Порівняльний аналіз деформації ШВХ у всіх обстежених групах свідчить про те, що, незважаючи на подібну анатомічну будову хребта, вирішальні особливості його осьового навантаження, постави, статолокомоторики та ходи з найбільшою подібністю до людини виявлені тільки у великих порід собак, у яких всі досліджені показники деформації хребта нагадували такі в людини. Ці собаки, на нашу думку, можуть бути моделлю для вивчення етіопатогенетичних факторів патології кістково-хрящового апарату ШВХ, вивчення неврологічних ускладнень та больового синдрому, а також адекватних можливостей профілактики й лікування дегенеративних ушкоджень хребта.

Отримані дані про відсутність змін щільності тіла хребця C_3 та міжхребцевого диска при дегенеративно-дистрофічних процесах у ШВХ дозволили провести порівняльні вимірювання між зазначеним рівнем і найбільш ураженими та деформованими хребцями C_5-C_7 (C_6), що є вершиною патологічного лордозу.

Виявлено, що морфометричні дані в усіх групах тварин збігаються з аналогічними показниками у спостереженнях людини в умовах дегенеративно-дистрофічних процесів та патологічно викривленого лордозу. Однак більшою мірою такі зміни візуалізувалися у наступних обстежених тварин: собаки великих порід $>$ собаки дрібних порід $>$ кішки (рідко й переважно у старшому віці).

Показано, що щільність тіл хребців у всіх групах зменшується в краніальному напрямку. У людини цей показник був найбільш виражений та відмінності до-

Таблиця 5. Денситометричні показники щільності тіл хребців обстежених тварин

Групи/Показники	Щільність тіла хребця C_3	Щільність тіла краніального хребця	Щільність тіла каудального хребця
Кішки	524,3 ± 79,5	525,0 ± 71,3	511,2 ± 76,0
Собаки масою < 20 кг	543,0 ± 46,5	491,3 ± 49,7	454,0 ± 41,0
Собаки масою > 20 кг	569,5 ± 53,0	471,3 ± 46,7	404,0 ± 50,8

сягали 18,1 %. Виявлено, що щільність хребців у жінок вища порівняно з аналогічним показником у чоловіків.

Тварини мали аналогічний розподіл щільності тіл хребців. Однак у кішок цей показник був мінімальний (2,7 %), у собак дрібних порід був вірогідно ($p < 0,05$) більший (7,5 %), а у собак великих порід досягав 14,3 % ($p < 0,05$), тобто був у 5 разів більший (порівняно з кішками) та у 2 рази більший (порівняно з собаками дрібних порід).

Порівняльний аналіз показників щільності тіл хребців між людиною та тваринами показує, що максимальні відмінності були в людини і були відносно співставні лише з собаками великих порід.

Відомо, що дегенеративно-дистрофічні зміни ШВХ характерні для старших вікових груп людей. У наших дослідженнях подібне спостерігалось й у пацієнтів молодшого віку (проте фактичні дані цих спостережень не включені в цю роботу). Слід зазначити, що така тенденція зареєстрована лише у собак великих порід, тобто можна було спостерігати чітке омолодження захворювання як у людини, так і у деяких тварин, що потребує подальшого вивчення. Незважаючи на те, що групи тварин мали подібний до людського віковий діапазон, у собак дрібних порід і кішок дегенеративні зміни ШВХ були характерні у старшому віці (11–14 років). Їх можна розглядати як предиктор старіння структур хребта і всього організму.

Ознаки спонділогенної компресії спинного мозку з неврологічним дефіцитом на шийному рівні на фоні викривлення лордозу та провокації стенозу хребетного каналу виявлено у 73,7 % великих дорослих собак. Таким чином, виявлені закономірності клініко-морфометричного аналізу дегенеративно-дистрофічних змін ШВХ свідчать, що тварини, особливо собаки великих порід, можуть служити моделлю вторинної вертеброгенної мієлопатії ШВХ, етіопатогенетичних факторів, динаміки клінічної картини, прогнозів та інших ризиків у людини. Крім того, фізіологічні та патофізіологічні процеси у тварин перебігають значно швидше, ніж у людей. Крім цього, слід враховувати, що ступінь їхнього прояву, клініко-морфометричні дані щодо патології ШВХ у тварин залежать від виду, породи, маси та віку.

Таким чином, вважаємо за доцільне подальше проведення експериментальних робіт з вивчення процесів старіння хребта за допомогою морфометричних даних кістково-хрящового апарату у тварин, оскільки вони можуть бути загальними факторами розвитку дегенеративно-дистрофічних змін у людини і як наслідок — предикторами старіння організму в цілому.

Висновки

Патологічні деформації ШВХ із дегенеративно-дистрофічними змінами у людини мали гендерні відмінності та реєструвалися частіше у чоловіків, ніж у жінок. Аналогічні деформації ШВХ зареєстровані у 34,7 % тварин, переважно як випрямлення лордозу. Лише в собак великих порід патологічні зміни ШВХ були значними, і вони мали найбільші зміни, подібні до людських.

Зміни щільності деформованих C_3-C_7 (C_6) хребців, що визначають пік патологічного лордозу, ймовірно, свідчать про значні динамічні навантаження в людей і собак переважно великих порід, у яких ці показники були подібні до людських. Щільність тіл хребців у всіх групах зменшувалась у каудальному напрямку ШВХ. Відмінність була максимальною у людини, а також собак великих порід.

Виявлені закономірності морфометричного та клінічного аналізу дегенеративно-дистрофічних змін ШВХ свідчать про те, що собаки великих порід можуть бути моделлю для вивчення етіопатогенетичних факторів, перебігу, прогнозу й інших ризиків дегенерації кістково-хрящового апарату на шийному рівні у людини; також ці закономірності можуть лягти в основу моделювання дегенеративних процесів у хребті, профілактики передчасного старіння людини.

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

Інформація про фінансування. Роботу виконано без зовнішньої фінансової підтримки.

Внесок авторів. Андреева Т.О. — клінічний огляд та проведення КТ-дослідження тварин; Стоянов О.М., Мірджурев Е.М. — концепція та дизайн дослідження; Чеботарьова Г.М. — відбір і проведення КТ-дослідження пацієнтів; Калашніков В.Й. — збір та обробка матеріалу, аналіз даних літературних джерел, написання тексту; Вастьянов Р.С. — аналіз отриманих даних, статистична обробка отриманих результатів; Дарій В.І. — аналіз отриманих даних, формулювання висновків.

Список літератури

1. Kaiser JT, Reddy V, Launico MV, Lugo-Pico JG. Anatomy, Head and Neck: Cervical Vertebrae. [Updated 2022 Oct 6]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539734/>.
2. Charbonneau L, Watanabe K, Chaalala C, Bojanowski MW, Lavigne P, Labidi M. Anatomy of the craniocervical junction — A review. *Neurochirurgie*. 2024 May;70(3):101511. doi: 10.1016/j.neuchi.2023.101511.
3. Andreeva T, Chebotaryova G, Stoyanov O, Vastyanov R, Kalashnikov V, Stoyanov A. Acquired stenosis of the spinal canal. A comparative study of humans and dogs. *International Neurological Journal*. 2022;18(4):24-29. Ukrainian. doi: 10.22141/2224-0713.18.4.2022.955.
4. Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020 Oct;396(10258):1204-1222. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9.
5. Saini A, Mukhdomi T. Cervical Discogenic Syndrome. [Updated 2022 Apr 5]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555960>.

6. Іпатов А.В., Мороз О.М., Гондуленко Н.О. та ін. Основні показники інвалідності та діяльності медико-соціальних експертних комісій України за 2018 рік: аналітико-інформаційний довідник. За ред. Р.Я. Перепеличної. Дніпро: Акцент ПП, 2019. 180 с.
7. Daskaliuk B, Zaiats L, Yatsyshyn R, Gerych P, Cherniuk N, Zimba O. Pulmonary involvement in systemic sclerosis: exploring cellular, genetic and epigenetic mechanisms. *Rheumatol Int.* 2020 Oct;40(10):1555-1569. doi: 10.1007/s00296-020-04658-6.
8. Dolhopolov OV, Polishko VP, Yarova ML. Epidemiology of Diseases of the Musculoskeletal System in Ukraine for the Period 1993-2017. *Herald of orthopedics, traumatology and prosthetics.* 2019;4:101-108. Ukrainian. doi: 10.37647/0132-2486-2019-103-4-96-104.
9. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2018 Nov 10;392(10159):1789-1858. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7.
10. Lacroix M, Nguyen C, Burns R, Laporte A, Ranou R, Feydy A. Degenerative Lumbar Spine Disease: Imaging and Biomechanics. *Semin Musculoskelet Radiol* 2022 Aug;26(4):424-438. doi: 10.1055/s-0042-1748912.
11. Brinjikji W, Luetmer PH, Comstock B, Bresnahan BW, Chen LE, Deyo RA. et al. Systematic Literature Review of Imaging Features of Spinal Degeneration in Asymptomatic Populations. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2015 Apr;36(4):811-816. doi: 10.3174/ajnr.A4173.
12. Been E, Shefi S, Soudack M. Cervical lordosis: the effect of age and gender. *Spine J.* 2017 Jun;17(6):880-888. doi: 10.1016/j.spinee.2017.02.007.
13. Baba H, Uchida K, Maezawa Y, Furusawa N, Azuchi M, Imura S. Lordotic alignment and posterior migration of the spinal cord following en bloc open-door laminoplasty for cervical myelopathy: a magnetic resonance imaging study. *J Neurol.* 1996;85:626-32.
14. Guo GM, Li J, Diao QX, Zhu TH, Song ZX, Guo YY, Gao YZ. Cervical lordosis in asymptomatic individuals: a meta-analysis. *J Orthop Surg Res.* 2018;13(1):147. doi: 10.1186/s13018-018-0854-6.
15. Highsmith JM, Dhall SS, Haid RW, Rodts GE, Mummaneni PV. Treatment of cervical stenotic myelopathy: a cost and outcome comparison of laminoplasty versus laminectomy and lateral mass fusion. *J Neurosurg Spine.* 2011 May;14(5):619-625. doi: 10.3171/2011.1.SPINE10206.
16. Swank ML, Sutterlin CE, Bossons CR, Dials BE. Rigid internal fixation with lateral mass plates in multilevel anterior and posterior reconstruction of the cervical spine. *Spine.* 1997;22:274-82.
17. Wang Z, Luo G, Yu H, Zhao H, Li T, Yang H, Sun T. Comparison of discover cervical disc arthroplasty and anterior cervical discectomy and fusion for the treatment of cervical degenerative disc diseases: A meta-analysis of prospective, randomized controlled trials. *Front Surg.* 2023;10:1124423. doi: 10.3389/fsurg.2023.1124423.
18. Калашников В.Я., Стоянов О.М., Вастьянов Р.С., Калашнікова І.В., Бакуменко І.К. Особливості мозкового кровообігу у хворих з різними видами головного болю. *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Медицина».* 2023. 1(67). С. 115-120.
19. Patel PD, Arutyunyan G, Plusch K, Vaccaro JrA, Vaccaro AR. A review of cervical spine alignment in the normal and degenerative spine. *J Spine Surg.* 2020 Mar;6(1):106-123. doi: 10.21037/jss.2020.01.10.
20. Wang T, Ma J, Hogan AN, Fong S, Licon K, Tsui B. et al. Quantitative translation of dog-to-human aging by conserved remodeling of the DNA methylome. *Cell Syst.* 2020 Aug 26;11(2):176-185.e6. doi: 10.1016/j.cels.2020.06.006.
21. Wsocki MA, Feranec RS, Tseng ZJ, Bjornsson CS. Using a Novel Absolute Ontogenetic Age Determination Technique to Calculate the Timing of Tooth Eruption in the Saber-Toothed Cat, *Smilodon fatalis*. *PLoS One.* 2015 Jul 1;10(7):e0129847. doi: 10.1371/journal.pone.0129847.
22. Стоянов О.М., Вастьянов Р.С., Скоробреха В.З. Патофізіологічні механізми нейровегетології болю. *Одеса: Астро-Принт, 2015. 112 с.*
23. Hielm-Björkman AK, Kapatkin AS, Rita HJ. Reliability and validity of a visual analogue scale used by owners to measure chronic pain attributable to osteoarthritis in their dogs. *Am J Vet Res.* 2011 May;72(5):601-607. doi: 10.2460/ajvr.72.5.601.
24. Mathews K, Kronen PW, Lascelles D, Nolan A, Robertson S, Steagall PV. et al. Guidelines for recognition, assessment and treatment of pain. *J Small Anim Pract.* 2014 Jun;55(6):10-68. doi: 10.1111/jsap.12200.
25. Morales-Avalos R, Leyva-Villegas J, Sánchez-Mejorada G, Cárdenas-Serna M, Vilchez-Cavazos F, Martínez-Ponce De León A. et al. Age- and sex-related variations in morphometric characteristics of thoracic spine pedicle: A study of 4,800 pedicles. *Clin Anat.* 2014 Apr;27(3):441-450. doi: 10.1002/ca.22359.
26. Tjahjadi D, Onibala MZ. Torg ratios based on cervical lateral plain films in normal subjects. *Universal Medicine.* 2010;29(1):8-13. doi: 10.18051/UnivMed.2010.v29.8-13.
27. Tao Y, Niemeyer F, Galbusera F, Jonas R, Samartzis D, Vogele D. et al. Sagittal wedging of intervertebral discs and vertebral bodies in the cervical spine and their associations with age, sex and cervical lordosis: A large-scale morphological study. *Clin Anat.* 2021 Oct;34(7):1111-1120. doi: 10.1002/ca.23769.
28. Patel EA, Perloff MD. Radicular Pain Syndromes: Cervical, Lumbar, and Spinal Stenosis. *Semin Neurol.* 2018 Dec;38(6):634-639. doi: 10.1055/s-0038-1673680.
29. Andreyeva TO, Stoyanov OM, Chebotaryova GM, Vastyanov RS, Kalashnikov VI, Stoyanov AO. Comparative clinical and morphometric investigations of cervical stenosis of the spinal canal in humans and dogs. *Regulatory Mechanisms in Biosystems.* 2022;13(3):301-307. doi: 10.15421/022239.
30. Вастьянов Р.С., Стоянов О.М., Бакуменко І.К. Системна патологічна дезінтеграція при хронічній церебральній ішемії. *Експериментально-клінічні аспекти.* Saarbrücken: LAP Lambert Academic Publishing, 2015. 169 с.

31. Fakhoury J, Dowling TJ. Cervical Degenerative Disc Disease. [Updated 2023 Aug 14]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560772>.

32. Stoyanov AN, Kalashnikov VI, Vastyanov RS, Pulyk AR, Son AS, Kolesnik OO. State of autonomic regulation and cerebrovascular reactivity in patients with headache with arterial hypertension. *Wiadomości Lekarskie*. 2022;75(9p2):2233–2237. doi: 10.36740/WLek202209210.

33. Dobran M, Nasi D, Benigni R, Colasanti R, Gladi M, Iacoangeli M. Cervical lordosis after subaxial spinal trauma surgery: relationship with neck pain and stiffness. *G Chir*. 2019 Nov-Dec;40(6):513–519.

34. Grob D, Frauenfelder H, Mannion AF. The association between cervical spine curvature and neck pain. *Eur Spine J*. 2007 May;16(5):669–678. doi: 10.1007/s00586-006-0254-1.

Отримано/Received 19.06.2024

Рецензовано/Revised 25.09.2024

Прийнято до друку/Accepted 30.09.2024

Information about authors

T.O. Andreeva, MD, graduate student of the Department of Medical Biology and Physics, Microbiology, Histology, Physiology and Pathophysiology, P. Mohyla Black Sea National University, Mykolaiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-4357-320X>

O.M. Stoyanov, D.Sci. (Medicine), Professor, Professor of Neurology and Neurosurgery Department, Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-3375-0452>

G.M. Chebotaryova, PhD (Medicine), Associated Professor of Biomedical Engineering Department, Odesa Polytechnic National University, Odesa, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-0732-963X>

E.M. Mirdjuraev, PhD (Medicine), Professor, Head of the Neurorehabilitation Department, Tashkent Institute of Advanced Medical, Tashkent, Uzbekistan; <https://orcid.org/0009-0008-2111-4388>

V.I. Kalashnikov, PhD (Medicine), Associated Professor of Ultrasound Diagnostics Department, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-7012-1698>

R.S. Vastyanov, D.Sci. (Medicine), Professor, Head of General and Clinical Pathologic Physiology Department, Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-5108-1945>

V.I. Daryi, D.Sci. (Medicine), Professor, Professor of Neurology Department, Zaporizhzhya State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhzhya, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-9074-6911>

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

Information about funding. The work was performed without external financial support.

Authors' contribution. *Andreeva T.O.* — clinical examination of animals and conducting CT in them; *Stoyanov O.M., Mirdjuraev E.M.* — research concept and design; *Chebotareva G.M.* — selection and CT examination of patients; *Kalashnikov V.I.* — collection and processing of material, analysis of literary sources, text writing; *Vastyanov R.S.* — analysis of the data obtained, statistical processing of the results; *Daryi V.I.* — analysis of the data obtained, drawing conclusions.

T.O. Andreeva¹, O.M. Stoyanov², E.M. Mirdjuraev³, G.M. Chebotareva⁴, V.I. Kalashnikov⁵, R.S. Vastyanov², V.I. Daryi⁶

¹*P. Mohyla Black Sea National University, Mykolaiv, Ukraine*

²*Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine*

³*Odesa Polytechnic National University, Odesa, Ukraine*

⁴*Tashkent Institute of Advanced Medical, Tashkent, Uzbekistan*

⁵*Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine*

⁶*Zaporizhzhya State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhzhya, Ukraine*

Clinical and morphometric features in cervical spine pathology in humans and animals

Abstract. Background. The neck, its bone-cartilaginous and muscle apparatus, etc. high activity is well known. Cervical spine degenerative-dystrophic processes are considered to be an urgent problem. The **purpose** of the study was to determine the clinical and morphometric changes of the cervical spine in humans and animals with neck pain based on a clinical and neurological examination, determination of the vertebral body density, their configuration, and ratio for timely correction and prognosis of this pathology. **Materials and methods.** Pain intensity was studied in humans and animals using the adapted visual-analogue scale. The indexes of computer tomography with measurement of vertebral body density, and morphometric indexes with an emphasis on C5-C7 level were also studied. All studies were conducted following existing bioethical standards. **Results.** The pathology of spine configuration was registered in 84.6 % of the examined patients in the form of angular kyphosis or straightened lordosis, more often in women. It

was observed in 34.7 % of cases in dogs and cats. The normal configuration is more common: in cats — 78.6 % and in dogs of small breeds — 78.5 %, in large breed dogs — only 26.3 %, and deformations were more frequent than in cats and small dogs (2.7 times more). The cervical vertebrae bodies density in all groups decreased toward the caudal direction with a difference of 18.1 % in humans. In cats — 2.7 %, in dogs of small breeds, it was higher (7.5 %), and in large breed dogs, it reached 14.3 %. The maximum deviations of the studied indicators were found in humans and maximally coincided with those in dogs of large breeds. **Conclusions.** Thus, animals, especially dogs of large breeds, can serve as a model for studying etiopathogenetic factors, the course, prognosis of degeneration of the bone-cartilage apparatus.

Keywords: spine degenerative-dystrophic pathology; cervical region; people; animals; pain; ischemia; neurological disorders; computer tomography; densitometry

Овдій М.О.¹, Черепенко І.В.¹, Циганок А.М.¹, Дмитренко А.М.², Кравець Р.А.³

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

²Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», м. Київ, Україна

³Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

Зв'язок інтенсивності хронічного болю в нижній ділянці спини з показниками функціональної активності, стресу та якості життя в осіб працездатного віку

Резюме. Актуальність. Біль у нижній ділянці спини (БНС) є глобальною проблемою сучасного світу. Детальне вивчення зв'язку інтенсивності болю й тих показників, з якими він може бути асоційований, дозволить оптимізувати підходи до лікування та реабілітації пацієнтів із хронічним БНС. **Мета** дослідження: оцінити зв'язок між інтенсивністю хронічного БНС і показниками функціональної активності, стресу та якості життя в осіб працездатного віку. **Матеріали та методи.** Проведено анкетування 159 осіб віком 18–65 років із БНС тривалістю більше ніж 3 місяці. За допомогою Google-форми проведено анкетування учасників, яке охоплювало соціально-демографічні, антропометричні характеристики, дані про спосіб життя, шкідливі звички, рівень фізичної активності (ФА) та стресу, якості життя й порушення функціонування. Інтенсивність болю вимірювали при першому зверненні до лікаря ФРМ за допомогою візуально-аналогової шкали (ВАШ). **Результати.** У дослідженні взяло участь 159 пацієнтів, 65,7 % жінок і 34,3 % чоловіків, середній показник інтенсивності болю за ВАШ становив $46,5 \pm 18,6$ мм. Виявлено слабку позитивну кореляцію між інтенсивністю болю та віком ($r = 0,30$, $p < 0,001$), проте не виявлено вірогідного зв'язку між інтенсивністю болю й антропометричними показниками. У досліджуваних, які палять, мають недостатній рівень ФА та порушений сон, спостерігали вищі показники інтенсивності болю: $57,6 \pm 15,2$ мм ($p = 0,04$), $49,0 \pm 18,8$ мм ($p = 0,12$) і $49,7 \pm 19,9$ мм ($p = 0,002$) відповідно. Тривалість сидячої роботи більше ніж 6 годин мала вірогідні асоціації з інтенсивністю болю ($p < 0,001$). Встановлена слабка позитивна кореляція між інтенсивністю болю та рівнем стресу ($r = 0,24$, $p = 0,002$), помірна позитивна кореляція між інтенсивністю болю та порушенням функціонування за ODI ($r = 0,36$, $p < 0,001$), помірна негативна кореляція між інтенсивністю болю та показниками якості життя за SF-36. **Висновки.** Виявлено вірогідний зв'язок між інтенсивністю болю та віком, палінням, порушенням сну, тривалістю сидячої роботи, рівнем стресу, порушенням функціонування та показниками якості життя. **Ключові слова:** біль у нижній ділянці спини; хронічний біль; біль; інтенсивність болю; якість життя; порушення працездатності; стрес

Вступ

Біль є найпоширенішою скаргою у пацієнтів, які звертаються до реабілітаційних установ. Він є складним і багатограним досвідом людини, а з точки зору фізіології — важливим захисним механізмом для організму. Це не просто неприємне фізичне відчуття, але й емоційний і психологічний досвід, на який впливають різні фактори, як-от біологічні, психологічні та соціальні. Згідно з визначенням Міжнародної асоціації з вивчення болю, він є неприємним сенсорним і

емоційним досвідом, пов'язаним із фактичним чи потенційним пошкодженням тканин. Залежно від тривалості болю його поділяють на гострий та хронічний. Біль є мультифакторним станом, який вимагає вивчення основних патофізіологічних і психосоціальних факторів для ефективного та довготривалого його менеджменту. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, 2020 року від болю в нижній ділянці спини (БНС) страждали 619 млн осіб у всьому світі. За прогнозами, кількість випадків збільшиться до 843 млн

© «Біль. Суглоби. Хребет» / «Pain. Joints. Spine» («Bol', sustavy, pozvonočnik»), 2024

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Овдій Марія Олександрівна, кандидат медичних наук, доцент кафедри фізичної реабілітації та спортивної медицини НМУ імені О.О. Богомольця, м. Київ, вул. Сагайдачного, 10, Україна; e-mail: rehability13@gmail.com; тел.: +380 (50) 387-45-90

For correspondence: Maria Ovdii, PhD, Associate Professor, Department of Physical Rehabilitation and Sports Medicine, Bogomolets National Medical University, Sagaidachnoho st., 10, Kyiv, rehability13@gmail.com; phone: +380 (50) 387-45-90

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

2050 року, що значною мірою пов'язано зі зростанням чисельності населення та його старінням. Високий рівень поширеності БНС, що спостерігається в усіх регіонах світу, може мати значні соціальні й економічні наслідки [1–3].

Інтенсивність болю — важлива характеристика больового відчуття, яка відображає величину або тяжкість болю та має суб'єктивний, індивідуальний характер. Інтенсивність болю відіграє важливу роль у діагностиці та лікуванні різних типів болю, як-от нейропатичний, соматичний та вісцеральний. Точне вимірювання інтенсивності болю має важливе значення для визначення ефективності стратегій лікування болю [4, 5]. Інтенсивність болю є показником здоров'я, що найчастіше оцінюється у клінічних дослідженнях серед пацієнтів з БНС. Найпоширенішими інструментами для оцінки інтенсивності болю є шкали самооцінки, як-от числова рейтингова шкала, візуально-аналогова шкала (ВАШ) та вербальна рейтингова шкала. Ці інструменти дозволяють пацієнтам оцінювати свій біль за певною шкалою, забезпечуючи кількісну міру прояву болю [6, 7].

Із літературних джерел відомо про низку факторів, які мають вплив на інтенсивність болю. Дослідження демонструють, що у пацієнтів із хронічним болем у попереку психологічні фактори, як-от кінезіофобія та катастрофізація, показали слабкі позитивні кореляції з інтенсивністю болю, проте не було виявлено кореляції між тривогою й інтенсивністю болю. Також було виявлено негативний кореляційний зв'язок між інтенсивністю болю та показниками якості життя [8]. В іншому дослідженні виявлено вірогідний зв'язок між якістю сну та інтенсивністю болю. Пацієнти з поганою якістю сну частіше відчували помірний та сильний біль, тоді як пацієнти з хорошою якістю сну переважно відчували слабку інтенсивність болю. Ці результати підкреслюють важливість нормалізації якості сну як важливого аспекту менеджменту хронічного БНС [9]. Відомо також про зв'язок між інтенсивністю болю та порушенням повсякденного функціонування. Результати дослідження показали, що хронічний БНС суттєво впливає на здатність пацієнтів виконувати повсякденну діяльність. Цей вплив безпосередньо пов'язаний з інтенсивністю болю, що може призвести до збільшення обмежень повсякденної активності, самообслуговування та зниження якості життя пацієнтів [10]. Таким чином, актуальність цієї проблеми обумовлена стрімким зростанням кількості осіб з хронічним БНС у всьому світі та мультифакторністю проблеми. Розуміння зв'язків між інтенсивністю болю та показниками функціональної активності, стресу та якості життя в осіб працездатного віку може допомогти розширити знання стосовно питання, сприяти розробці індивідуалізованих і ефективних стратегій відновлення пацієнтів із хронічним БНС.

Мета дослідження: оцінити зв'язок між інтенсивністю хронічного БНС і показниками функціональної активності, стресу та якості життя в осіб працездатного віку.

Матеріали та методи

Популяція

Для досягнення поставленої мети було проведено анкетування й обстеження 159 осіб з БНС (тривалість болю більше ніж 3 місяці) віком 18–65 років, які вперше звернулися до лікаря ФРМ і в подальшому отримували реабілітаційне лікування з приводу неспецифічного хронічного БНС у відділенні реабілітації Університетської клініки Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

У дослідження включали пацієнтів лише за умови їх добровільної інформованої згоди, вони були проінформовані про мету дослідження. Дослідження проводили в рамках науково-дослідної роботи кафедри фізичної реабілітації та спортивної медицини Національного медичного університету імені О.О. Богомольця «Комплексна фізична терапія пацієнтів з захворюваннями й ушкодженнями опорно-рухового апарату та нервової системи», 2024–2026 рр. (державний реєстраційний номер 0124U000230).

Критерії виключення: переломи структур попереково-крижового відділу в анамнезі, хірургічні втручання в ділянці попереку, інструментально підтверджені явища спондилолітезу та стенозу структур хребта, сколіоз, анкілозуючий спондилоартрит тощо.

Учасники пройшли опитування за допомогою Google-форми, що охоплювало соціально-демографічні, антропометричні характеристики, дані про спосіб життя, шкідливі звички, рівень фізичної активності (ФА) та стресу, якості життя й порушення функціонування.

Соціально-демографічні показники включали оцінку віку, статі, способу життя, особливостей праці, антропометричні показники: зросту, маси тіла, індексу маси тіла (ІМТ). Останній розраховували за загальноприйнятою формулою [11].

Методи дослідження

Інтенсивність болю визначали за допомогою ВАШ, досліджувані повідомляли про поточну інтенсивність болю на момент опитування. Інтенсивність болю оцінювали від 0 до 10 мм, де 0 мм — немає болю, 10 мм — найвищий за інтенсивністю біль, 1–4 мм — слабкий біль, 5–7 мм — помірний біль, 8–10 мм — сильний біль [12].

Для визначення показника суб'єктивного рівня стресу застосовували опитувальник самооцінки сприйняття стресу *PSS-10 (Perceived Stress Scale)*. Опитувальник складався з 10 запитань, за допомогою яких оцінювали, як різні ситуації впливають на почуття людини та сприйняття стресу. Запитання цієї шкали стосувалися почуттів і думок протягом останнього місяця. Сума балів у діапазоні від 0 до 13 вказувала на низький рівень стресу, 14–26 — помірний, 27–40 — високий [13].

Для оцінки показника якості життя учасників використовували опитувальник *SF-36* [14], рівня порушення функціонування, пов'язаного з хронічним БНС, — опитувальник Освестрі (*Oswestry Disability Index, ODI*) [15].

Рівень ФА оцінювали з огляду на рекомендації ВООЗ, за якими > 150 хв ФА на тиждень є достатнім рівнем, < 150 — недостатнім рівнем [16].

Статистичні методи

Для оцінки нормальності розподілу використовували тест Шапіро — Уїлка. Описову статистику представлено середнім значенням (μ) та стандартним відхиленням (σ), а також медіаною та міжквартильним розмахом (Q1–Q3). 95% довірчий інтервал (ДІ) для якісних змінних був розрахований за Клоппером — Пірсоном. Для порівняння двох незалежних груп використаний t-тест Стьюдента, для порівняння трьох і більше груп — дисперсійний аналіз (ANOVA) із *post-hoc* тестами Гола. Для оцінки лінійного взаємозв'язку кількісних показників було застосовано кореляційний тест Пірсона. За статистично значуще вважалося значення $p < 0,05$.

Результати

У дослідженні взяли участь 159 пацієнтів, середній вік (медіана Q1–Q3) 33 роки (22–44). Серед них 106 жінок (65,7 %) та 53 чоловіки (34,3 %). Антропометричні показники досліджуваних наведені у табл. 1. Середній показник інтенсивності болю досліджуваних за ВАШ становив $46,5 \pm 18,6$ мм.

Нами встановлено, що досліджувані з хронічним БНС мали надмірну масу тіла, аналіз ІМТ залежно від статі показав, що чоловіки мали вищі показники ІМТ — $26,90 \pm 4,02$ кг/м² порівняно з жінками — $24,12 \pm 5,10$ кг/м².

Проведений кореляційний аналіз між показниками зросту, масою тіла, ІМТ та інтенсивністю болю за ВАШ

не виявив статистично значущого зв'язку ($r = -0,06$ ($p = 0,43$), $r = 0,08$ ($p = 0,32$), $r = 0,12$ ($p = 0,12$) відповідно). Натомість було виявлено слабку позитивну статистично вірогідну кореляцію між інтенсивністю болю та віком пацієнтів ($r = 0,23$, $p < 0,001$).

Аналіз результатів опитування показав, що серед пацієнтів із хронічним БНС 37 % досліджуваних мали звичку курити, 51 % не мали належного рівня ФА відповідно до рекомендацій ВООЗ, 64 % мали порушення сну. У табл. 2 наведені результати щодо показників ВАШ залежно від супутнього куріння, порушень сну та рівня фізичної активності обстежених.

Встановлено, що середній показник інтенсивності болю в осіб, які мали таку звичку, як куріння, становив $57,6 \pm 15,2$ мм, тоді як у пацієнтів, які не мали цієї звички, спостерігалися менші показники інтенсивності болю ($48,6 \pm 16,0$ мм, $p = 0,04$). Серед осіб із недостатнім рівнем ФА інтенсивність БНС становила $49,0 \pm 18,8$ мм, тоді як серед досліджуваних із достатнім рівнем ФА — $42,2 \pm 14,7$ мм ($p = 0,12$). В осіб, які мали порушення сну (безсоння, труднощі із засинанням, відсутність бадьорості після сну), інтенсивність болю була значно вищою порівняно з тими, у кого не було таких симптомів ($p = 0,002$).

Нами не знайдено вірогідних відмінностей між інтенсивністю болю залежно від наявності супутніх захворювань. При оцінці зв'язку інтенсивності БНС із сидячою роботою виявлено, що між групами з різною тривалістю сидячої роботи існують значущі відмінності. Досліджувані з хронічним БНС, що проводили в сидячому положенні більше ніж 6 год на день, мали значно вищу інтенсивність болю порівняно з тими, хто проводив у сидячому положенні 5–6 і 3–4 год

Таблиця 1. Антропометричні показники та вік досліджуваних

Показники	Загалом (n = 159)	Жінки (n = 106)	Чоловіки (n = 53)
Вік, роки	33 (22–44)	34 (22–44)	32 (21–43)
Зріст, м	$1,72 \pm 0,08$	$1,67 \pm 0,05$	$1,81 \pm 0,06$
Маса тіла, кг	$74,1 \pm 17,2$	$67,3 \pm 14,3$	$87,70 \pm 14,04$
ІМТ, кг/м ²	$25,03 \pm 4,90$	$24,12 \pm 5,10$	$26,90 \pm 4,02$

Примітка: показники подані у вигляді медіани та нижнього й верхнього квартилів чи середнього значення та його стандартного відхилення.

Таблиця 2. Інтенсивність болю за ВАШ залежно від куріння, рівня фізичної активності, супутніх захворювань та порушення сну в обстежених

Групи/Показники	Рівень за ВАШ, $\mu \pm \sigma$	p
Некурці	$48,6 \pm 16,0$	0,04
Курці	$57,6 \pm 15,2$	
Достатня фізична активність	$42,2 \pm 14,7$	0,12
Недостатня фізична активність	$49,0 \pm 18,8$	
Порушений сон	$49,7 \pm 19,9$	0,002
Непорушений сон	$40,5 \pm 14,2$	
Супутні захворювання присутні	$52,2 \pm 16,4$	0,31
Супутні захворювання відсутні	$48,2 \pm 16,4$	

(50,4 ± 16,2 мм, 42,1 ± 14,9 мм, 36,8 ± 20,6 мм відповідно, $p < 0,001$).

Середній показник суб'єктивної оцінки рівня стресу досліджуваних із хронічним БНС становив 17,8 ± 6,19 бала, що відповідає помірному або середньому рівню. Показник інтенсивності болю в осіб із середнім рівнем стресу становив 44,1 ± 17,5 мм, тоді як в осіб з високим рівнем стресу — 54,3 ± 15,5 мм ($p = 0,001$).

Оцінка якості життя за SF-36 досліджуваних із хронічним БНС показала наступні результати: фізичне функціонування 74,2 ± 24,2 бала, рольове функціонування 67,1 ± 38,5 бала, емоційне функціонування 65,6 ± 39,1 бала, життєва енергія 52,5 ± 21,0 бала, психічне здоров'я 62,9 ± 19,5 бала, соціальне функціонування 74,2 ± 22,6 бала, біль 64,5 ± 23,1 бала, загальне здоров'я 55,9 ± 14,3 бала, фізичне здоров'я 65,4 ± 20,8 бала, психологічне здоров'я 63,8 ± 20,6 бала.

Нами було виявлено слабкий, проте вірогідний зв'язок між інтенсивністю болю та показником рівня стресу ($r = 0,24$, $p = 0,002$), а також помірну позитивну кореляцію між інтенсивністю болю та показником порушення функціонування ODI ($r = 0,36$, $p < 0,001$). Більш інтенсивний БНС призводить до значного обмеження функціонування та виконання таких повсякденних функцій, як догляд за собою, піднімання предметів, ходьба, сидіння, стояння, сон, статеве життя, соціальне життя та поїздки. Також виявлено помірну вірогідну негативну кореляцію між інтенсивністю болю та показниками якості життя, детальна інформація подана у табл. 3.

Серед показників якості життя найбільш значущий зв'язок з інтенсивністю болю спостерігався за шкалою болю SF-36. Також спостерігався виражений зв'язок між інтенсивністю болю та фізичним функціонуванням, це вказує на те, що біль значно обмежує повсякденну діяльність, як-от ходьба та підйом сходами, фізичні вправи. Зв'язок між життєвою активністю й інтенсивністю болю мав виражений характер,

це говорить про те, що інтенсивний біль пов'язаний з відчуттям втоми та зниженням працездатності. Інтенсивність болю має вагомий вплив на загальне здоров'я, людина з хронічним болем у попереку негативно оцінює рівень свого здоров'я, якоюсь мірою навіть катастрофізує свій стан. Більш інтенсивний біль призводить до зниження соціального функціонування людини та порушення відчуття психологічного благополуччя.

Обговорення

Хронічний БНС є однією з найпоширеніших проблем опорно-рухового апарату, що має негативний вплив на повсякденну, соціальну активність людини та потребує мультидисциплінарного підходу. Інтенсивність болю є показником, що визначається як величина болю, яку відчуває людина, це відчуття є особистісним та суб'єктивним досвідом людини. На інтенсивність БНС впливає складна взаємодія особистісних, фізичних, психологічних факторів і особливостей способу життя. Розуміння цих детермінант має вирішальне значення для формування ефективних підходів до довгострокового вирішення проблеми. У нашій роботі було виявлено зв'язок між віком та інтенсивністю болю у пацієнтів із хронічним БНС, що також підтверджено іншими дослідженнями [17, 18]. У роботі Emel Guler та співавт. продемонстровано, що вищі показники інтенсивності болю за ВАШ вірогідно пов'язані зі старшим віком, проте не встановлено вірогідних відмінностей показників ВАШ залежно від статі. Це свідчить про те, що інтенсивність хронічного БНС має тенденцію до збільшення з віком. Крім того, тривалість болю позитивно корелювала з віком ($p < 0,001$), що вказує на потенційний зв'язок між віком і персистенцією БНС [19]. Відомо, що надмірна маса тіла й ожиріння є факторами ризику хронічного БНС, але в нашому дослідженні не знайдено вірогідного зв'язку між ІМТ та інтенсивністю болю,

Таблиця 3. Зв'язок кількісних показників рівня стресу, якості життя, порушення функціонування та ступеня інтенсивності болю за ВАШ

Показники	r	p
Рівень стресу за PSS-10	0,24	0,002
SF-36. Фізичне функціонування	-0,44	< 0,001
SF-36. Рольове функціонування	-0,31	< 0,001
SF-36. Емоційне функціонування	-0,22	0,006
SF-36. Життєва енергія	-0,42	< 0,001
SF-36. Психічне здоров'я	-0,33	< 0,001
SF-36. Соціальне функціонування	-0,34	< 0,001
SF-36. Біль	-0,47	< 0,001
SF-36. Загальне здоров'я	-0,41	< 0,001
SF-36. Фізичний компонент якості життя	-0,47	< 0,001
SF-36. Психологічний компонент якості життя	-0,38	< 0,001
Порушення функціонування (ODI)	0,36	< 0,001

Примітка: аналіз проведено з використанням тесту Пірсона.

про що свідчать й інші опубліковані роботи [20]. Друге дослідження виявило, що жінки з ожирінням (ІМТ ≥ 30) мали значно вищі показники інтенсивності болю, а також підвищений рівень високочутливого С-реактивного білка, маркера системного запалення. Науковці припускають, що зв'язок між ожирінням та інтенсивністю болю у жінок може бути опосередкований факторами, пов'язаними із запаленням, зокрема С-реактивним білком. Однак у чоловіків не було виявлено значущого зв'язку між ІМТ та інтенсивністю болю [21]. Таким чином, питання зв'язку між інтенсивністю болю в осіб із хронічним болем у попереку та ІМТ потребує детальнішого вивчення. Виявлений вірогідний зв'язок між курінням та інтенсивністю болю в осіб із хронічним болем у попереку. Очевидно, що куріння викликає підвищення прозапальних маркерів, потенціює хронічне запалення та через цей механізм може мати вплив на інтенсивність болю, що підтверджено низкою досліджень [22–24]. Існує значна позитивна кореляція між інтенсивністю болю й обмеженням функціонування у пацієнтів із хронічним БНС. Дослідження показали, що зі збільшенням інтенсивності болю зростає і рівень функціональних обмежень, виміряних за допомогою ODI. Наприклад, у дослідженні І.А. Nahar та співавт. виявлено сильний кореляційний зв'язок ($r = 0,94$, $p = 0,0001$) між інтенсивністю болю та порушенням функціонування, це говорить про те, що вищий рівень болю асоціюється з більшими обмеженнями у щоденній активності та самообслуговуванні, що також було відображено в нашому дослідженні [25]. Низка інших досліджень також підтверджують тісний взаємозв'язок між інтенсивністю болю й обмеженнями щоденного функціонування у пацієнтів із хронічним БНС [26, 27]. У дослідженнях показано, що інтенсивність болю в осіб із хронічним болем у попереку тісно пов'язана зі зниженням балів за компонентом фізичного здоров'я опитувальника SF-36. Більші значення інтенсивності болю за ВАШ мали зв'язок зі значними обмеженнями у фізичному та рольовому функціонуванні, менш виражений вплив на компонент психічного здоров'я SF-36. У роботі А.М. Iguti та співавт., які мали на меті дослідити зв'язок між якістю життя та різними характеристиками болю, було виявлено, що інтенсивність болю має негативний вплив на всі показники якості життя, і це подібно до результатів, які були отримані в нашій роботі [28]. Наше дослідження демонструє значний зв'язок між інтенсивністю болю та рівнем стресу, результати узгоджуються з іншими дослідженнями. Для прикладу, у дослідженні L. Landmark та співавт. було виявлено значні зв'язки між інтенсивністю болю, катастрофізацією болю, психологічним дистресом, відчуттям несправедливості, порушенням сну, втомою та порушенням функціонування [29]. Перспективи подальших досліджень полягають у детальнішому вивченні напрямку причинно-наслідкового зв'язку між інтенсивністю болю та факторами способу життя, різними типами болю у пацієнтів із хронічним БНС.

Обмеження дослідження. До обмежень цього дослідження можна віднести те, що воно проведене на одній клінічній базі, серед цивільних осіб працездатного віку, відсутня група порівняння з числа здорових досліджуваних.

Висновки

Існує вірогідний зв'язок між інтенсивністю болю та віком, палінням, порушенням сну, тривалістю сидячої роботи, рівнем стресу, порушенням функціонування та показниками якості життя у пацієнтів працездатного віку. Напрямок причинно-наслідкового зв'язку між інтенсивністю болю та вищезазначеними факторами залишається до кінця не з'ясованим, але вплив на ці фактори може дозволити зменшити інтенсивність болю, поліпшити функціонування, психоемоційний стан і якість життя пацієнтів із хронічним БНС.

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

Інформація про фінансування. Автори заявляють, що не мають фінансової зацікавленості в дослідженні.

Внесок авторів. Овдій М.О. — аналіз отриманих даних, написання тексту; Черепенко І.В. — концепція та дизайн дослідження; Циганок А.М. — редагування рукопису; Кравець Р.А. — збирання й обробка матеріалів; Дмитренко А.М. — відбір пацієнтів.

Список літератури

1. Treede RD, Rief W, Barke A, et al. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain*. 2019 Jan;160(1):19-27. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001384.
2. Cohen SP, Vase L, Hooten WM. Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances. *Lancet*. 2021 May 29;397(10289):2082-2097. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00393-7.
3. GBD 2021 Low Back Pain Collaborators. Global, regional, and national burden of low back pain, 1990–2020, its attributable risk factors, and projections to 2050: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Rheumatol*. 2023 May 22;5(6):e316-e329. doi: 10.1016/S2665-9913(23)00098-X.
4. Sturgeon JA, Langford D, Tauben D, Sullivan M. Pain Intensity as a Lagging Indicator of Patient Improvement: Longitudinal Relationships With Sleep, Psychiatric Distress, and Function in Multidisciplinary Care. *J Pain*. 2021 Mar;22(3):313-321. doi: 10.1016/j.jpain.2020.10.001.
5. Kroenke K. Pain measurement in research and practice. *J Gen Intern Med*. 2018 May;33(Suppl 1):7-8. doi: 10.1007/s11606-018-4363-4.
6. Nagy Z, Kiss N, Szigeti M, et al. Construct validity of the Hungarian Version of the Patient-Reported Outcomes Measurement Information System-29 Profile Among Patients with Low Back Pain. *World Neurosurg*. 2024 Jan;181:e55-e66. doi: 10.1016/j.wneu.2023.06.097.

7. Langford DJ, Gewandter JS, Amtmann D, et al. Initial Content Validation and Roadmap for a New Patient-Reported Outcome Measure of Pain Intensity. *J Pain*. 2022 Nov;23(11):1945-1957. doi: 10.1016/j.jpain.2022.07.001.
8. Martinez-Calderon J, Flores-Cortes M, Clavero-Cano S, et al. The Role of Positive Psychological Factors in the Association between Pain Intensity and Pain Interference in Individuals with Chronic Musculoskeletal Pain: A Cross-Sectional Study. *J Clin Med*. 2020 Oct 12;9(10):3252. doi: 10.3390/jcm9103252.
9. de la Vega R, Racine M, Sánchez-Rodríguez E, et al. Pain Extent, Pain Intensity, and Sleep Quality in Adolescents and Young Adults. *Pain Med*. 2016 Nov;17(11):1971-1977. doi: 10.1093/pm/pnw118.
10. Shafshak TS, Elnemr R. The Visual Analogue Scale Versus Numerical Rating Scale in Measuring Pain Severity and Predicting Disability in Low Back Pain. *J Clin Rheumatol*. 2021 Oct 1;27(7):282-285. doi: 10.1097/RHU.0000000000001320.
11. Muscogiuri G, Verde L, Colao A. Body Mass Index (BMI): Still be used? *Eur J Intern Med*. 2023 Nov;117:50-51. doi: 10.1016/j.ejim.2023.09.002.
12. Hjermstad MJ, Fayers PM, Haugen DF, et al.; European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC). Studies comparing Numerical Rating Scales, Verbal Rating Scales, and Visual Analogue Scales for assessment of pain intensity in adults: a systematic literature review. *J Pain Symptom Manage*. 2011 Jun;41(6):1073-93. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2010.08.016.
13. Ovdii M, Asanova A. Assessment of mental disorders, lifestyle and quality of life in patients with chronic low back pain. *Psychosomatic Medicine and General Practice*. 2024 Jun. 30;9(2).1-8. doi: 10.26766/PMGP.V9I2.521.
14. Tapak L, Cheraghi F, Sadeghi A, Shirmohammadi N, Feizyarnaji A. Usefulness of the SF-36 Health Survey questionnaire in screening for health-related quality of life among parents of children with cancer: Latent profile analysis. *J Prev Med Hyg*. 2022 Apr 26;63(1):E142-E151. doi: 10.15167/2421-4248/jpmh2022.63.1.2279.
15. Sheahan PJ, Nelson-Wong EJ, Fischer SL. A review of culturally adapted versions of the Oswestry Disability Index: the adaptation process, construct validity, test-retest reliability and internal consistency. *Disabil Rehabil*. 2015;37(25):2367-74. doi: 10.3109/09638288.2015.1019647.
16. DiPietro L, Al-Ansari SS, Biddle SJH, et al. Advancing the global physical activity agenda: recommendations for future research by the 2020 WHO physical activity and sedentary behavior guidelines development group. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2020 Nov 26;17(1):143. doi: 10.1186/s12966-020-01042-2.
17. Bento TPF, Genebra CVDS, Maciel NM, Cornelio GP, Simeão SFAP, Vitta A. Low back pain and some associated factors: is there any difference between genders? *Braz J Phys Ther*. 2020 Jan-Feb;24(1):79-87. doi: 10.1016/j.bjpt.2019.01.012.
18. Calvo E, Córdova C, Shura R, et al. Global Pain and Aging: A Cross-Sectional Study on Age Differences in the Intensity of Chronic Pain Among Middle-Aged and Older Adults in 20 Countries. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2023 May 26;78(6):1098-1108. doi: 10.1093/geronb/gbac199.
19. Guler E, Ozer F. Effects of age, gender and modifiable risk factors on low back pain. *Medicine Science. International Medical Journal*. 2023;12(1):133-137. doi: 10.5455/medscience.2022.11.244.
20. Pinho H, Neves M, Costa F, Silva AG. Associations between pain intensity, pain sensitivity, demographics, psychological factors, disability, physical activity, pain phenotype and COVID-19 history in low back pain: An observational study. *Physiother Res Int*. 2024 Jul;29(3):e2094. doi: 10.1002/pri.2094. PMID: 38741292.
21. Eslami V, Katz MJ, White RS, et al. Pain Intensity and Pain Interference in Older Adults: Role of Gender, Obesity and High-Sensitivity C-Reactive Protein. *Gerontology*. 2017;63(1):3-12. doi: 10.1159/000446651.
22. Schembri E, Massalha V, Camilleri L, Lungaro-Mifsud S. Is chronic low back pain and radicular neuropathic pain associated with smoking and a higher nicotine dependence? A cross-sectional study using the DN4 and the Fagerström Test for Nicotine Dependence. *Agri*. 2021 Jul;33(3):155-167. doi: 10.14744/agri.2021.79836.
23. Schneider BJ, Ehsanian R. Effects of smoking on pain intensity in patients with chronic pain: are there clinical implications? *Ann Palliat Med*. 2020 Mar;9(2):517-520. doi: 10.21037/apm.2020.01.02.
24. Schembri E, Massalha V, Spiteri K, Camilleri L, Lungaro-Mifsud S. Nicotine dependence and the International Association for the Study of Pain neuropathic pain grade in patients with chronic low back pain and radicular pain: is there an association? *Korean J Pain*. 2020 Oct 1;33(4):359-377. doi: 10.3344/kjp.2020.33.4.359.
25. Harahap IA, Huda SN, Tanjung D, et al. Relationship between pain intensity and disability in chronic low back pain patients. *Enfermería Clínica*. 2021 Dec;31:553-5. doi: 10.1016/j.enfcli.2021.04.009.
26. Islam MdA, Monni AF, Islam MdA, Rahman MdM, Chakrabarty S, Barua SK. The Study Examines the Correlation between the Intensity of Pain and the Oswestry Disability Index in Patients with Chronic Non-Specific Low Back Pain. *Scholars Journal of Applied Medical Sciences*. 2024 Mar 17;12(03):277-80. doi: 10.36347/sjams.2024.v12i03.011.
27. Alamam DM, Moloney N, Leaver A, Alsobayel HI, Mackey MG. Pain Intensity and Fear Avoidance Explain Disability Related to Chronic Low Back Pain in a Saudi Arabian Population. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2019 Aug 1;44(15):E889-E898. doi: 10.1097/BRS.0000000000003002.
28. Iguti AM, Guimarães M, Barros MBA. Health-related quality of life (SF-36) in back pain: a population-based study, Campinas, São Paulo State, Brazil. *Cad Saude Publica*. 2021 Feb 10;37(2):e00206019. doi: 10.1590/0102-311X00206019.
29. Landmark L, Sunde HF, Fors EA, et al. Associations between pain intensity, psychosocial factors, and pain-related disability in 4285 patients with chronic pain. *Sci Rep*. 2024 Jun 12;14(1):13477. doi: 10.1038/s41598-024-64059-8.

Отримано/Received 01.09.2024

Рецензовано/Revised 21.09.2024

Прийнято до друку/Accepted 25.09.2024

Information about authors

M.O. Ovdii, PhD, Associate Professor, Department of Physical Rehabilitation and Sports Medicine, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine, <https://orcid.org/0000-0002-0163-7914>
 I.V. Cherepenko, PhD, Associate Professor, Department of Surgery 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine, <https://orcid.org/0000-0003-0680-8599>
 A.M. Tsyhanok, PhD, Associate Professor, Department of Surgery 2, Bogomolets National Medical University; Taras Shevchenko Boul., 13, Kyiv, 01601, Ukraine, <https://orcid.org/0000-0002-1612-8477>
 A.M. Dmytrenko, Postgraduate student, Department of Biosafety and Human Health, National Technical University of Ukraine 'Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute', Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0009-0005-4681-0839>
 R.A. Kravets, PhD, Associate Professor, Associate Professor, Department of Physical and Rehabilitation Medicine, Pirogov National Medical University, Vinnytsia, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-9667-0815>

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

Information about funding. The authors declare that they have no financial interest in the research.

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.

Authors' contribution. *M.A. Ovdii* — analysis of the data obtained, writing the text; *I.V. Cherepenko* — research concept and design; *A.M. Tsyhanok* — manuscript editing; *A.M. Dmytrenko* — selection of patients; *R.A. Kravets* — collection and processing of materials.

M.A. Ovdii¹, I.V. Cherepenko¹, A.M. Tsyhanok¹, A.M. Dmytrenko², R.A. Kravets³

¹*Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine*

²*National Technical University of Ukraine 'Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute', Kyiv, Ukraine*

³*Pirogov National Medical University, Vinnytsia, Ukraine*

Relationship of chronic low back pain intensity with functional activity, stress and quality of life in working-age adults

Abstract. Background. Low back pain (LBP) is a global problem in the modern world. A detailed study of the relationship between pain intensity and the indicators with which it may be associated will allow optimising approaches to the treatment and rehabilitation of patients with chronic LBP. The **purpose** was to evaluate the relationship between the intensity of chronic LBP and indicators of functional activity, stress and quality of life in subjects of working age. **Materials and methods.** A survey was conducted among 159 persons aged 18–65 years with LBP lasting more than 3 months. Using a Google-form, the participants were given a questionnaire that included socio-demographic, anthropometric characteristics, lifestyle data, bad habits, physical activity (PhA) and stress levels, quality of life, and impairment. The intensity of pain was measured at the first visit to a PhRM doctor using a visual analogue scale (VAS). **Results.** The study involved 159 patients, 65.7 % women and 34.3 % men, with a mean VAS pain intensity of 46.5 ± 18.6 mm. A weak positive correlation was found be-

tween pain intensity and age ($r = 0.30$, $p < 0.001$), but no significant relationship was found between pain intensity and anthropometric parameters. Subjects who smoke, have insufficient PhA and sleep disturbance had higher pain intensity scores (57.6 ± 15.2 mm ($p = 0.04$), 49.0 ± 18.8 mm ($p = 0.12$), 49.7 ± 19.9 mm ($p = 0.002$), respectively). Sitting time more than 6 hours had significant associations with pain intensity ($p < 0.001$). A weak positive correlation was found between pain intensity on the VAS scale and stress level ($r = 0.24$, $p = 0.002$), a moderate positive correlation between pain intensity and impairment ($r = 0.36$, $p < 0.001$) and a moderate negative correlation between quality of life and pain intensity. **Conclusions.** There was a significant association between pain intensity and age, smoking, sleep disturbance, sedentary work for more than 6 hours, higher stress levels, impaired functioning and lower quality of life.

Keywords: low back pain; chronic pain; pain; pain intensity; quality of life; disability; stress



АЛФЛУТОП

ВІЛЬНИЙ РУХ ЗА БУДЬ-ЯКИХ ОБСТАВИН



СТИМУЛЮЄ РЕГЕНЕРАЦІЮ
хрящової тканини¹



СПРИЯЄ ВІДНОВЛЕННЮ
міжхребцевих дисків²



Достовірно **ЗМЕНШУЄ БІЛЬ**
та підвищує фізичну активність³



БЕЗПЕЧНИЙ у пацієнтів з підвищеним
ризиком тромбоутворення³



ЄДИНИЙ риб'ячого походження, має найкраще
утримання ХС на гіалуронової кислоті³

Склад: 1 мл розчину містить 0,1 мл біоактивного концентрату з дрібної морської риби (суха речовина: хондроїтинсульфат, амінокислоти, цукри, міонозитолі, солі Na, K, Ca, Mg, Cu, Fe, Mn, Zn; сполуки групи гліцерофосфоліпідів, до основного складу яких, окрім азоту або сірки, входять гліцерин, фосфор); допоміжні речовини: фенол, вода для ін'єкцій. **Фармакокатегорія група:** засоби, що застосовуються при патології опорно-рухового апарату. Код АТХ M09A X. **Показання:** • Дегенеративно-ревматичні захворювання суглобів: остеоартроз різної локалізації (коксартроз, гонартроз, артроз дрібних суглобів); спонділоз. • Відновлювальний період після травм та оперативних втручань на суглобах. **Протипоказання:** протипоказаний при підвищеній чутливості до будь-якого компонента препарату. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами:** при одночасному застосуванні препарату Алфлутоп з місцевонаестезуючими препаратами, насамперед похідними параамінобензойної кислоти (новокаїн), слід пам'ятати про побічні дії останніх. Алфлутоп не слід змішувати з будь-якими розчинами в одному шприці. **Особливості застосування:** препарат може спричинити анафілактичні реакції. З обережністю призначати особам з обтяженим алергологічним анамнезом. Не призначати вагітним або в період годування груддю. Препарат не впливає на здатність керувати автомобілем або працювати зі складними механізмами. Не призначати препарат дітям. **Побічні реакції:** рідко зміни в місці введення, у тому числі відчуття печіння в місці ін'єкції, почервоніння шкіри. **Спосіб застосування та дозі:** дорослим Алфлутоп вводити глибоко внутрішньом'язово, по 1 мл 1 раз на добу, курсом 20 днів. При ураженні великих суглобів – внутрішньосуглобово по 1-2 мл з інтервалом 3 дні між ін'єкціями, курсом 5 ін'єкцій у кожен суглоб. Курс лікування можливо повторити через 3-6 місяців. **Термін придатності:** 3 роки. Зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці. **Упаковка:** по 1 мл розчину у скляних ампулах, по 10 ампул у картонній коробці. **Категорія відпуску:** за рецептом. **Виробник:** КО «Біотехнос» А.Т. **Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності:** Румунія, 075100, м. Отопени-Ілфов, вул. Горулуйуї 3-5 / Romania, 075100, Otopeni-Ilfov, Gorumului Street 3-5. Р.П. № UA/6889/01/01, необмежений з 11.10.2017.

Інформація подана скорочено. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Алфлутоп. Перед використанням обов'язково ознайомтеся з інструкцією. Інформація призначена для спеціалістів охорони здоров'я та для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

1. Olariu L., Pyatigorskaya N., Dumitriu B. et al. (2016) «In vitro» chondro-restitutive capacity of Allflutop proved on chondrocytes cultures. Romanian Biotechnological Letters, 22(16): 12047-12053.

2. Oros M.M., Semerenco O.O., Pavlik A.O. та інші (2021). Ефективність застосування препарату Алфлутоп у вертеброневрології. Міжнародний неврологічний журнал. Том 17, № 4.

3. Рекалов Д.Г., Головач І.Ю., Костенко В.О. та інші (2022). Фармакотерапія захворювань опорно-рухового апарату у пацієнтів з ризиком COVID-19-асоційованого тромбозапалення. Український ревматологічний журнал. № 87 (1).



Опришко В.І.¹, Прохач А.В.¹, Акімов О.Є.², Антонова О.І.³, Костенко В.Г.², Луценко Б.О.³, Назаренко С.М.², Хміль Д.О.², Костенко В.О.²

¹Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

²Полтавський державний медичний університет, м. Полтава, Україна

³Кременчуцький національний університет імені Михайла Остроградського, м. Кременчук, Україна

Перспективи застосування сератіопептидази як засобу системної ензимотерапії низькоінтенсивного хронічного запалення та больових синдромів: від механізмів дії до практичного впровадження (огляд літератури)

Резюме. Актуальність. Останні експериментальні та клінічні дослідження підтверджують ефективність та безпечність сератіопептидази (СРП) як потужного протизапального засобу з широким спектром у різних галузях медицини. **Мета:** проаналізувати сучасні літературні дані щодо механізмів дії СРП як засобу системної ензимотерапії низькоінтенсивного хронічного запалення та больових синдромів, клінічного застосування цього ферменту та перспектив його впровадження в широку медичну практику. **Матеріали та методи.** Для визначення релевантних літературних джерел було проведено комплексний пошук в електронних базах даних, як-от PubMed, Scopus, Web of Science та Кокранівська бібліотека. **Результати.** Згідно із сучасними даними літературних джерел, СРП демонструє досить потужні протизапальні, анальгетичні, репаратні, фібринолітичні та муколітичні властивості, виявляє певну антимікробну активність, особливо у боротьбі з біоплівкоутворювальними бактеріями. Поєднання цього ферменту з традиційними антибіотиками забезпечує ефективніше лікування інфекційних процесів. СРП має значний потенціал у лікуванні захворювань, пов'язаних з розвитком низькоінтенсивного хронічного запалення, та больових синдромів (особливо за умов коморбідності) завдяки протизапальним, протинабряковим, антитромботичним та анальгезуючим властивостям, пов'язаним з гальмуванням активності циклооксигенази 1 і 2, 5-ліпоксигенази, мієлопероксидази й еластази, пригніченням утворення та/або вивільнення брадикініну, біогенних амінів, прозапальних цитокінів, молекул клітинної адгезії, розщепленням брадикінін-споріднених пептидів, обмеженням оксидативно-нітрозативного стресу. Ефективність застосування ферменту значно зростає за умов його поєднання з деякими пребіотиками та пробіотиками. **Висновки.** Нові стратегії профілактики та лікування запальних захворювань можуть залежати від перспективної розробки нових лікарських форм СРП з подальшими доклінічними та клінічними випробуваннями.

Ключові слова: сератіопептидаза; системна ензимотерапія; низькоінтенсивне хронічне запалення; больові синдроми; фармакологічні властивості; клінічне застосування

Вступ

Сучасні наукові дослідження підкреслюють важливість ферментів у підтримці гомеостазу, оптимізації клітинних процесів та багатьох фізіологічних функцій, як-от обмін білків, згортання крові, фібриноліз, імунні реакції, регуляція артеріального тиску, проце-

си диференціації та метаболізму сполучної тканини тощо. Ферменти широко застосовують для лікування серцево-судинних захворювань, розладів травлення, очищення ран, лізосомальної хвороби накопичення, запальних реакцій, злоякісних пухлин, генетичних захворювань та порушень згортання крові [1, 2].

© «Біль. Суглоби. Хребет» / «Pain. Joints. Spine» («Bol', sustavy, pozvonočnik»), 2024

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Акімов Олег Євгенович, доктор філософії, доцент, доцент кафедри патофізіології, Полтавський державний медичний університет, вул. Шевченка, 23, м. Полтава, 36011, Україна; e-mail: o.akimov@pdmu.edu.ua; тел.: +380 (99) 604-23-13

For correspondence: Oleh Ye. Akimov, PhD, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Pathophysiology, Poltava State Medical University, 23 Shevchenko st., Poltava, 36011, Ukraine; e-mail: o.akimov@pdmu.edu.ua; tel.: +380 (99) 604-23-13

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

За молекулярною структурою, специфічністю дії та біологічною активністю ферменти поділяють на чотири групи: протеази (сераціопептидаза (СРП), папаїн, трипсин, супероксиддисмутаза, бромелаїн, хімотрипсин та субтилізин), плазміни (стрептокіназа та урокіназа), нуклеази (стрептодорназа) та полісахарази (лізоцим) [3].

На пероральному застосуванні препаратів гідролітичних ферментів заснована системна ензимотерапія (СЕТ), що застосовується для лікування різних захворювань, включно із запальними, інфекційними, аутоімунними та травматичними станами. Вона використовує насамперед протеолітичні ферменти тваринного (трипсин, хімотрипсин), рослинного (папаїн, бромелаїн) та мікробного походження. При пероральному прийомі протеолітичних препаратів, як правило, відсутні побічні ефекти, характерні для парентерального застосування навіть високоочищених кристалічних препаратів протеїназ, що значно знижує ймовірність виникнення тромбозів, алергічних реакцій та інших ускладнень.

Серед засобів мікробного походження СЕТ використовує субтилізини та сералізени. Субтилізини є сериновими протеїназами, що продукуються бактеріями, переважно роду *Bacillus*. Вперше вони були виділені з *Bacillus subtilis* і отримали назву від слова *subtilis*. Прикладом субтилізинів є наттокіназа — лужна серинова протеаза з сильною тромболітичною активністю, що продукується *Bacillus* spp. або *Pseudomonas* spp. [4, 5]. Спочатку наттокіназа була виділена з натто, традиційного японського ферментованого соєвого продукту, що ферментується за допомогою бактерії *Bacillus subtilis*, яка синтезує цей фермент під час бродіння.

До групи сералізенив належить СРП, яка має міжнародний класифікаційний номер ЕС 3.4.24.40 [6]. Найчастіше її отримують шляхом ферментації з непатогенної кишкової бактерії *Serratia marcescens*, виділеної з кишечника шовкопряда *Bombyx mori* L. [7]. Гомологи цього ферменту також були виявлені у деяких інших грамнегативних і грампозитивних бактерій, як-от *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Erwinia chrysanthemi*, *Xenorhabdus*, *Deinococcus radiodurans* і *Bacillus subtilis* [8]. Нині розроблена технологія використання *Escherichia coli* для широкомасштабного виробництва рекомбінантної СРП [9–11].

Цей фермент вперше відкрили та дослідили японські вчені, згодом створивши на його основі низку лікарських препаратів. Після 1970 року препарати на основі СРП здобули широке визнання на світовому ринку завдяки своїм потужним протизапальним властивостям. Численні клінічні дослідження підтвердили ефективність СРП як потужного протизапального засобу, що призвело до зростання інтересу до цього ферменту в усьому світі [12, 13].

Останні експериментальні та клінічні дослідження підтверджують ефективність та безпечність СРП, доводять потенційні переваги її використання в різних галузях медицини, включно з ревматологією, ортопедією, спортивною медициною, хірургією, оториноларингологією, гінекологією та стоматологією [14–16].

Крім того, повідомляється про доцільність застосування СРП для лікування патології молочної залози, атеросклерозу, хвороби Альцгеймера, гепатиту, захворювань легень і міоми матки [6, 17].

Мета: проаналізувати сучасні літературні дані щодо механізмів дії СРП як засобу системної ензимотерапії низькоінтенсивного хронічного запалення та больових синдромів, клінічного застосування цього ферменту та перспектив його впровадження в широку медичну практику.

Матеріали та методи

Для визначення релевантних літературних джерел був виконаний комплексний пошук в електронних базах даних, як-от *PubMed*, *Scopus*, *Web of Science* та Кокранівська бібліотека. Також використаний традиційний ручний пошук для визначення відповідних списків літератури за допомогою ключових термінів і фраз, пов'язаних з темою дослідження: *Enzyme therapy*; *Systemic enzyme therapy*; *Serratiopeptidase OR Serrapeptase OR Serrapeptidase OR Serralysin*; *Serine proteases*. Усі експериментальні та клінічні дослідження, а також оглядові статті, редакційні статті, патентна документація та звіти про випадки захворювання були включені, починаючи з 2009 року. Також були використані підручники та інші довідкові матеріали з клінічної та молекулярної медицини, біохімії, молекулярної біології, фармакології та фармації.

Результати

1. Молекулярна структура та біохімічні характеристики сераціопептидази

СРП — це металопротеаза з молекулярною масою 45–60 кДа. Цинк, який міститься в її активному центрі, є критично важливим для її протеолітичної активності. Цей фермент складається з 470 амінокислот, серед яких відсутні сірковмісні амінокислоти, як-от цистеїн та метіонін [6]. Ця особливість структури може впливати на стабільність та активність ферменту. Оптимальні умови для активності СРП включають рН 9 і температуру 40 °С [14, 18]. Поза цими умовами активність ферменту може значуще знижуватися. Наприклад, при температурі 55 °С фермент втрачає свою активність протягом 15 хвилин. Водночас, за даними досліджень кругового дихроїзму, фермент демонструє стабільність у широкому діапазоні рН (рН 3–10), зберігаючи свою вторинну структуру [12].

Хімічна та молекулярна характеристика СРП визначає її широке застосування в медицині. Знання про структурні особливості цього ферменту, а також умови, за яких він зберігає свою активність, є ключовими для розробки ефективних лікарських форм та забезпечення їх оптимального використання у лікувальній практиці.

2. Абсорбція, розподіл і метаболізм сераціопептидази

Після перорального введення фермент абсорбується у шлунково-кишковому тракті, зокрема в тонкій кишці. Білкова природа СРП зумовлює її ферментативну

деградацію в шлунково-кишковому тракті та обмежену проникність через клітинні мембрани унаслідок гідрофільних властивостей пептидів і білків загалом. Такі особливості можуть зменшувати біодоступність цього ферменту при його терапевтичному застосуванні [18]. Ця проблема частково вирішується покриттям таблеток СРП кишковорозчинною оболонкою, що запобігає контакту ферменту з агресивним середовищем шлунка та доставляє молекулу безпосередньо до тонкої кишки. Дозування СРП зазвичай становить від 10 до 60 мг на добу.

Примітно, що додавання до СРП інуліну підвищує її засвоєння у кишечнику. Іншими шляхами оптимізації біодоступності цього ферменту є розробка нових лікарських форм у вигляді магнітних наночастинок, мікросфер, ліпосом і емульсій [6].

Інтестинальну абсорбцію СРП вивчали у досліджах на щурах, визначаючи концентрацію ферменту в плазмі, лімфі та екстрактах тканин. Дослідження показали, що вміст цього ферменту в плазмі крові та лімфі є дозозалежним. Максимальна концентрація в плазмі спостерігається через 0,25–0,5 години після прийому та зникає через 6 год. Розподіл СРП в організмі відбувається переважно в запалених тканинах, де вона проявляє свою протизапальну дію. Таким чином, одержані авторами результати вказують на те, що перорально введена СРП всмоктується з кишкового тракту та досягає циркуляції у ферментативно активній формі [18].

Механізми метаболізму СРП в організмі людини до кінця не з'ясовані. Проте існують припущення, що основним шляхом деградації цього ферменту є протеолітичне розщеплення в печінці. Ферментативна активність СРП може пригнічуватися певними інгібіторами протеаз, як-от альфа-1-макроглобулін плазми, який утворює комплекс із СРП у співвідношенні 1 : 1, що було продемонстровано в дослідженнях на щурах. Це зв'язування маскує її антигенність з 20%-м збереженням її первинної каталітичної активності. Наведений комплекс допомагає транспортувати СРП через кров до цільових ділянок.

3. Механізми дії сератіонептидази

Протизапальні, анагетичні та репаративні властивості. Серинові протеази, включно з СРП, широко використовують для лікування запалення. Встановлено, що вони мають високу афінність до циклооксигеназ 1 і 2, ключових ферментів у синтезі простагландинів [19]. Проте СРП не зв'язується з 5-ліпоксигеназою та не здатна блокувати залежне від неї утворення лейкотрієнів [20]. Крім того, було з'ясовано, що СРП чинить протизапальну дію, пригнічуючи вивільнення брадикініну, серотоніну та гістаміну [13, 21]. СРП демонструє широкий спектр субстратної специфічності, розщеплюючи як ендогенні (людський брадикінін), так і екзогенні брадикінін-подібні пептиди з осиної отрути [22]. Іншими мішенями протизапальної дії СРП є продукція прозапальних цитокінів і молекул клітинної адгезії [18, 23].

Починаючи з 1957 року, коли в Японії вперше розпочали дослідження застосування СРП як протиза-

пального засобу, численні науковці визнали її значний потенціал у цьому напрямку в різних галузях медицини [6, 24]. У подальшому вивчалася можливість комбінованого використання СРП з нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП) для посилення їх терапевтичної дії.

Експериментальні дослідження порівнювали протизапальний ефект СРП у поєднанні з ацетилсаліциловою кислотою та іншими протеолітичними ферментами (трипсином і хімотрипсином) у білих щурів за умови набряку лапки, викликаного карагенаном [25]. СРП виявила виражену протизапальну активність при окремому застосуванні та синергічний ефект з НПЗП при відтворенні моделей гострого запалення у щурів. В іншому дослідженні СРП у дозі 10–20 мг/кг маси тіла пригнічувала гостре та хронічне запалення у щурів лінії *Charles Foster* при відтворенні набряку лап на рівні диклофенаку натрію в дозі 0,5 мг/кг [26].

На моделі виразкового коліту у мишей, індукованого оцтовою кислотою, було продемонстровано, що СРП здатна знижувати активність цього захворювання, що проявляється у зменшенні концентрації С-реактивного білка та мієлопероксидази як маркерів запалення, обмеженні виснаження глутатіону (важливого антиоксиданту), зменшенні пероксидного окиснення ліпідів та утворенні оксиду азоту, які є маркерами оксидативного стресу. Отримані результати суттєво відрізнялися від контрольної групи [27], що підтверджує протизапальний потенціал СРП.

СРП значно пригнічує індуковану ліпополісахаридом (ЛПС) продукцію прозапальних цитокінів, як-от інтерлейкін (IL)-1, IL-2, IL-6 і фактор некрозу пухлини (TNF) α в тканині аорти. Крім того, вона також пригнічувала індукований ЛПС оксидативний стрес в аорті мишей, тоді як експресія та активність моноцитарного хемоатрактантного білка 1 (MCP-1) знижувалася. Отже, СРП виявляє здатність зменшувати ЛПС-індуковане запалення та пошкодження судин шляхом модуляції MCP-1 [28].

У клінічному дослідженні, проведеному на пацієнтах з остеоартритом колінного суглоба, було встановлено, що 5-місячний курс лікування комбінацією СРП та метформіну призвів до значного зменшення больового синдрому та концентрації прозапальних цитокінів, як-от TNF- α , IL-1 β і IL-8 [29]. В іншому дослідженні було продемонстровано, що комбінована терапія акне з використанням СРП, доксицикліну, крему ретинової кислоти та паноксилового гелю призвела до значного поліпшення стану шкіри, що вказує на потенціал використання СРП як додаткового засобу в дерматології [30].

У випадку післяопераційного болю, набряків та тризму після видалення 3-х молярів нижньої щелепи СРП у поєднанні з метилпреднізолоном або дексаметазоном виявляла помірну анагетичну дію та ефективно контролювала набряки й тризм порівняно з використанням лише глюкокортикоїдів [31–33]. Застосування СРП значно зменшувало травматичні та постопераційні набряки й больові відчуття без значних

побічних ефектів [6, 34]. Виявлено, що СРП полегшує біль у пацієнтів при лікуванні кореневих каналів [35] і контролює зубний біль при емульгуванні з гвоздичною олією [36]. Проте, за даними клінічних досліджень, СРП демонструвала меншу знеболювальну дію порівняно з метилпреднізолоном [35] і комбінацією бромелайну, рутоциду та трипсину [34].

Показано, що СРП зменшує кількість нейтрофілів у пацієнтів із захворюваннями дихальних шляхів [37]. Вважається, що зменшення кількості нейтрофілів знижує утворення позаклітинних пасток нейтрофілів (англ. *neutrophil extracellular traps, NETs*) та вивільнення їх компонентів (ДНК, гістонів і гранулярних білків, як-от мієлопероксидаза та еластаза), які також сприяють запуску запального процесу [38]. Обмеження активності еластази знижує гідроліз білків позаклітинного матриксу, як-от колаген IV та еластин, що зменшує ризик прогресування дегенеративних і запальних захворювань [21]. Автори вважають, що пригнічення еластази за допомогою СРП може бути корисним для пригнічення цитокинового шторму, який спричиняє гостре пошкодження легень при COVID-19. Інгібування еластази за допомогою СРП у дихальних шляхах може також гальмувати запальні процеси, що проявляється у зменшенні пошкодження бронхіального епітелію, поліпшенні мукоциліарного кліренсу та зменшенні гіперсекреції слизу [39].

Згідно з даними недавніх досліджень, наночастинки СРП і куркуміну пригнічують активність IL-6 у ліпополісахарид-стимульованих макрофагах людини [40]. Ці наночастинки виявляють потужні синергічні імуномодулювальні та протизапальні властивості. Продемонстровано, що доставка СРП за допомогою ліпосом призводить до зниження рівня прозапальних цитокинів у легенях [41], що свідчить про потенціал використання ліпосомних форм СРП для лікування захворювань легень, пов'язаних із хронічним запаленням.

Примітно, що СРП після перорального застосування виявляє здатність пригнічувати експресію IL-6, трансформуючого фактора росту β , хемокінів у тканинах мозку щурів з індукованою хлоридом алюмінію моделлю хвороби Альцгеймера та крові [42–44].

Окрім протизапальної дії, СРП також сприяє загоєнню ран. Фермент діє шляхом розчинення відмерлих тканин навколо рани, зменшує проникність капілярів, індуковану гістаміном, брадикініном і серотоніном, та поліпшує елімінацію продуктів розпаду через кров і лімфу [13]. Також СРП розріджує рідину в запалених ділянках, поліпшуючи дренаж. Усе це призводить до зменшення набряку, болю та сприяє відновленню тканин [6]. Комбіноване використання СРП та метронідазолу, завантажених у альгінатні мікросфери, продемонструвало високу ефективність у прискоренні загоєння ран у кролів [45].

Аналіз наукових досліджень підтверджує, що протизапальна, аналгетична та репаративна активність СРП на системному та клітинному рівнях свідчить про її потенціал в обмеженні пошкодження клітин у різних органах. Ці властивості дозволяють розглядати СРП

як перспективний засіб при лікуванні різних захворювань, які супроводжуються запальною відповіддю, та травматичних ушкоджень.

Протеолітична, фібринолітична та муколітична активність. СРП демонструє високу протеолітичну активність, яка базується на її широкій субстратній специфічності, що виявляється у здатності розщеплювати пептиди зі зв'язками *Asn-Gln, CysS03H-Gly, Arg-Gly* і *Tyr-tyr, His-Leu, Gly-Ala, Ala-Leu, Tyr-leu, Gly-Gly, Phen-Tyr* і *Tyr-Thr* [15]. Протеолітична активність СРП є ключовим аспектом її фармакологічної дії. Цей фермент має здатність розщеплювати фібрин, фібриноген, фібронектин, колаген та інші компоненти міжклітинного матриксу, що сприяє зменшенню запального процесу та відчуття болю. СРП має низку переваг порівняно з іншими протеолітичними ферментами, як-от трипсин і хімотрипсин, оскільки виявляє високу ефективність у розщепленні білків, водночас маючи незначний профіль побічних ефектів [15].

J.F. Mei та співавт. [46] дослідили фібринолітичну активність СРП та її тромболітичні ефекти *in vitro*. Результати показали, що фібринолітична активність цього ферменту становить 1295 ОД/мг, а питома активність — 3867 ОД/мг білка при протеолітичній активності щодо казеїну 2800 ОД/мг. СРП може повністю запобігти згортанню крові при 150 ОД/мл, а відсоток лізису згустків крові досягав 96,6 % при 37 °C через 4 години при 300 ОД/мл. Одержані авторами результати свідчать про те, що СРП має значну фібринолітичну активність і може бути використана як лікарський засіб-кандидат для профілактики чи лікування тромботичних захворювань.

Виявлено, що фібринолітичні ферменти, які належать до групи серинових протеаз, виявляють непряму та пряму фібринолітичну активність та інактивуються у присутності інгібітора — фенілметилсульфонілфториду [47]. Серинові протеази були предметом численних досліджень щодо їхніх фібринолітичних властивостей; крім того, добре відома їхня здатність безпосередньо гідролізувати тромбін, ключовий фермент згортання крові [48, 49]. Серинова металопротеаза з морської *Serratia marcescens subsp. sakuensis* у дослідженні *in vitro* продемонструвала 38 % лізису згустка протягом 3 годин, що вище, ніж у стрептокінази та гепарину [50]. Окрім СРП, до природних фібринолітичних ферментів належать наттокіназа та люмброкіназа (фермент, який отримують з дощових черв'яків видів *Lumbricus bimastus* і *Lumbricus rubellus*) [51–53].

Окрім фібринолітичної активності, СРП має цінну здатність розщеплювати відкладення жирів та холестерину в артеріях. Застосування СРП може бути корисним для профілактики та лікування станів, пов'язаних із підвищеною в'язкістю крові, як-от інсульт та тромбоблебіт [24].

Отже, завдяки своїм фібринолітичним властивостям, СРП демонструє значний потенціал у лікуванні тромбозів та інших захворювань, пов'язаних з порушенням згортання крові. Загалом мікробні протеази мають очікувані переваги в лікуванні тромботичних

захворювань, оскільки вони придатні для перорального застосування і мають високу фібринолітичну активність [46].

СРП виявляє казеїнолітичну та муколітичну активність, зменшуючи в'язкість і еластичність мокротиння при хронічних респіраторних захворюваннях [37]. Завдяки здатності розщеплювати білки мокротиння СРП поліпшує мукоциліарний кліренс, знижує кількість нейтрофілів та змінює фізико-хімічні властивості мокротиння [54], що робить його перспективним засобом для лікування захворювань з надмірною продукцією мокротиння, як-от ХОЗЛ та бронхіт.

Примітно, що комбінація вітаміну D та СРП діє як сильний муколітичний засіб і має здатність боротися з ускладненнями COVID-19 [55].

На думку дослідників, поєднання фібринолітичної активності СРП разом з протеолітичними та протизапальними властивостями значно збільшує її терапевтичний потенціал для зменшення тяжкості судинних ускладнень у пацієнтів з COVID-19 [21].

Антибактеріальна дія. СРП, крім протизапальної та фібринолітичної дії, виявляє антибактеріальні властивості. Так, завдяки здатності руйнувати пептидні зв'язки в білках СРП пошкоджує клітинні стінки бактерій та біоплівки — багатоклітинних структур, утворених мікроорганізмами, що прикріплюються до поверхні і оточуються власними позаклітинними матричними речовинами [6, 13]. Біоплівки є причиною багатьох хронічних інфекцій, як-от інфекції сечових шляхів, респіраторного тракту, інфекції імплантатів і катетерів. Утворення біоплівок значно підвищує ефективність виживання бактерій, роблячи їх у 1000 разів стійкішими до антибіотиків і дезінфікуючих засобів [56].

В експерименті *in vivo* СРП продемонструвала значно кращі результати порівняно з традиційними антибіотиками при лікуванні інфекцій, спричинених біоплівками *Staphylococcus epidermidis*. У дослідженні на мишах застосування СРП супроводжувалося одужанням 94,4 % інфікованих тварин, тоді як у групі, яка отримувала антибіотики, цей показник становив лише 62,5 % [57]. Автори дійшли висновку, що антибіоплівкова функція СРП підвищує ефективність антибіотиків у боротьбі зі стафілококовими інфекціями.

Крім того, СРП виявляє широке потенціювання антимікробної дії пеніцилінів, фторхінолонів, тетрациклінів і цефалоспоринов [58]. Ця дія пов'язана із синергізмом між СРП та антибіотиками у запобіганні утворенню біоплівок [59]. З диспергуючою дією СРП щодо більшості штамів бактерій, які утворюють біоплівки [41, 60], пов'язують посилення активності офлоксацину [59], азитроміцину [60], ципрофлоксацину [61], левофлоксацину [41], ванкоміцину та рифампіцину [62].

Таким чином, СРП демонструє значний потенціал як антибактеріальний засіб, особливо у боротьбі з біоплівкоутворювальними бактеріями. Поєднання СРП з традиційними антибіотиками може значно посилити ефективність лікування інфекційних процесів.

4. Досвід і перспективи клінічного застосування сератіопептидази як засобу системної ензимотерапії низькоінтенсивного хронічного запалення та больового синдрому

Лікування захворювань, які супроводжуються розвитком низькоінтенсивного хронічного запалення, залишається актуальною проблемою сучасної медицини. Незважаючи на значні досягнення у цьому напрямку, ефективне лікування таких захворювань досі ускладнене, що стимулює пошук нових терапевтичних підходів [63–66]. Згідно з сучасними науковими даними, СЕТ може розглядатися як перспективне доповнення до лікування НПЗП, зважаючи на низку побічних ефектів при тривалому застосуванні останніх [67, 68]. Ефективність цього методу терапії отримала підтвердження у систематичному огляді літератури з об'єднаним метааналізом даних шести рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) за участю пацієнтів з остеоартритом колінних суглобів, у якому СЕТ продемонструвала порівнянну з диклофенаком ефективність та кращий профіль переносимості/безпеки [69].

У 9 РКД оцінювали ефективність та безпечність пероральних комбінацій ферментів, що містять бромелайн, трипсин та рутин, у хворих на остеоартроз [70]. Більшість досліджень порівнювали вплив таких комбінацій на інтенсивність болю та частоту побічних ефектів з відповідними показниками у пацієнтів, які отримували НПЗП. Незважаючи на обмежений масштаб окремих досліджень, отримані результати свідчать про те, що комбіновані ферментні препарати є не менш ефективними за НПЗП у зменшенні больового синдрому при остеоартриті, але при цьому мають більш сприятливий профіль безпеки.

Продемонстровано, що СЕТ з використанням бромелайну та трипсину у поєднанні з рутином є ефективнішою за протинабрякові препарати на основі есцину у профілактиці післяопераційних набряків після остеосинтезу довгих кісток кінцівок [71]. Застосування СЕТ сприяє зниженню втому, м'язового болю та пошкодження м'язів, а також позитивно впливає на імунологічні та метаболічні показники у здорових осіб після інтенсивних фізичних навантажень [72].

В іншому рандомізованому, подвійному сліпому, плацебо-контрольованому та порівняльному дослідженні оцінювали безпеку та ефективність вобензіму (пероральної комбінації природних сполук, що включає 288 мг трипсину, 540 мг бромелайну та 600 мг рутину) у дорослих з остеоартритом колінного суглоба від помірного до тяжкого ступеня [73]. З'ясовано, що поліпшення показників болю (функціональний індекс Лекена) не відрізнялося між пацієнтами, які отримували вобензім або диклофенак. Зниження загальних балів за шкалою WOMAC (вторинний показник результату) також не відрізнялося у двох групах. Автори дійшли висновку, що вобензім порівнянний з диклофенаком у полегшенні болю та поліпшенні функції у пацієнтів з ОА колінного суглоба та зменшує залежність від знеболювальних препаратів, причому застосування СЕТ асоціюється з меншою кількістю

побічних ефектів і, отже, він може бути придатним для тривалого прийому.

СРП, як засіб СЕТ, також часто застосовується клініцистами як окремо, так і в комбінації з НПЗП для знеболювання та протизапальної дії. В Індії розроблено комбінований препарат, який містить ацеклофенак, парацетамол і СРП, призначений для лікування хронічного болю та запалення, пов'язаного з ревматоїдним артритом, остеоартритом, анкілозуючим спондилітом, тендинітом, розтягненням і болем у спині [74].

У дослідженні R. Garg [75] проведено порівняльне оцінювання ефективності та безпеки СРП і ацеклофенаку як засобів для зменшення набряку та болю після травм м'яких тканин. Результати дослідження показали, що СРП має виражену протизапальну та помірну знеболювальну дію. Жоден з пацієнтів, які отримували СРП, не потребував додаткового знеболювання або зміни схеми лікування. Однак ацеклофенак продемонстрував кращий знеболювальний ефект порівняно з СРП.

У іншому РКД дослідники вивчали дію СРП і метформіну у пацієнтів з ожирінням та остеоартритом колінного суглоба [29]. Комбінація цих препаратів виявила суттєве зниження показників болю, концентрацій прозапальних цитокінів (TNF- α , IL-1 β й IL-8) порівняно з монотерапією метформіном.

V.M. Thorat і P.S. Salve [76] вивчали ефективність комбінації СРП з одним із найчастіше призначуваних НПЗП — диклофенаком натрію у пацієнтів з остеоартритом колінних суглобів легкого та середнього ступеня тяжкості, а також хірургічних післяопераційних хворих. Зниження показників анкети WOMAC в експериментальній групі (СРП + диклофенак) було порівняно більшим, ніж у контрольній групі (диклофенак). У пацієнтів хірургічного відділення спостерігалось значне зниження показників візуально-аналогової шкали болю. Однак у дослідженні С. Khanwelkar та співавт. [77] додавання СРП не підсилювало знеболювальну та протизапальну дію диклофенаку у пацієнтів з остеоартритом колінного суглоба. Ці результати підкреслюють необхідність підтвердження ефективності СРП у масштабних подвійних сліпих багатоцентрових РКД.

Розширенню клінічного використання СРП сприяє створення таблетованої форми препарату з покриттям кишковорозчинною оболонкою, яке забезпечує стійке, стабільне та ефективне вивільнення препарату в кишечнику. Загалом системи на основі гліцерилмоноолеату захищають металоферменти в шлунковому середовищі. Окрім того, вони посилюють тривале вивільнення ферменту після перорального застосування [78]. Для поліпшення фармацевтичних характеристик СРП, як-от зниження чутливості до зовнішніх факторів та поліпшення проникнення в клітини, вчені застосовують білкову інженерію [79]. Шляхом модифікації структури, зокрема зменшення розміру та підвищення стабільності, вдається створювати нові, більш ефективні варіанти цього ферменту, що, на думку дослідників, є передумовою його більшої ефективності. Лише упродовж 2023–2024 рр. опубліковано низку наукових

праць, присвячених створенню чи удосконаленню лікарських форм СРП для поліпшення її доставки при місцевому або системному застосуванні [80–84]. Ефективність застосування СРП значно зростає за умов її поєднання з пребіотиками (зокрема, інуліном) і пробіотиками на основі *Bacillus subtilis* [85, 86].

Нині СРП застосовують у різних галузях медицини, як-от хірургія, ортопедія, гінекологія та стоматологія, завдяки її протизапальній та знеболювальній дії [18]. Зазначається, що СРП виявляє антиатеросклеротичну дію завдяки своїм фібринолітичним та казеїнолітичним властивостям, що дозволяє розглядати цей фермент як перспективну харчову добавку для профілактики серцево-судинних захворювань [13]. Дослідження показали ефективність цього препарату у лікуванні гострих та хронічних запальних захворювань верхніх дихальних шляхів, як, наприклад, ларингіт, катаральний ринофарингіт та синусит [18, 87].

Також відомо, що СРП має позитивний вплив на пацієнтів з хронічними захворюваннями дихальних шляхів. Оскільки патогенез легеневого фіброзу пов'язаний з хронічним запаленням, дисрегуляцією процесів загоєння та прогресуючим фіброзом чи рубцюванням, застосування СЕТ, яка поєднує СРП і наттокіназу, видається перспективним терапевтичним підходом. Окрім того, існує багато доказів того, що прийом системних ферментів зменшує кашель і задишку, а також знижує потребу в додатковому кисні у пацієнтів з фіброзом легень [88]. Доведено, що додавання СРП до схеми протитуберкульозних препаратів призводить до значного поліпшення клінічних результатів та уникнення необхідності хірургічного втручання у хворих на туберкульозний гідропневмоторакс [89, 90]. СРП також виявилася ефективним засобом протидії легеневої токсичності, індукованої блеоміцином і метотрексатом [91].

Перспективним напрямком дослідження є використання СРП для уповільнення прогресування амілоїдозу [92, 93] та впливу на деякі патогенетичні фактори хвороби Альцгеймера [42].

Висновки

Засоби СЕТ відіграють важливу роль у лікуванні запальних, інфекційних, автоімунних та травматичних захворювань завдяки своїм протизапальним, знеболювальним, протинабряковим і антимікробним властивостям. Фермент СРП, окрім протеолітичної дії, демонструє досить потужні протизапальні, анальгетичні, репаратні, фібринолітичні та муколітичні властивості, виявляє певну антимікробну активність, особливо у боротьбі з біоплівкоутворювальними бактеріями. СРП має значний потенціал у лікуванні захворювань, пов'язаних з розвитком низькоінтенсивного хронічного запалення, та больових синдромів (особливо за умов коморбідності) завдяки протизапальним, протинабряковим, антитромботичним та анальгезуючим властивостям, пов'язаним з гальмуванням активності циклооксигенази 1 і 2, 5-ліпоксигенази, мієлопероксидази й еластази, пригніченням утворення та/або вивільнення брадікініну, біогенних амінів, прозапальних цитокі-

нів, молекул клітинної адгезії, розщепленням брадикінін-споріднених пептидів, обмеженням оксидативно-нітрозативного стресу. Нові стратегії профілактики та лікування цих захворювань можуть залежати від перспективної розробки нових лікарських форм сerratіо-пептидази з подальшими доклінічними та клінічними випробуваннями.

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

Внесок авторів. Опришко В.І., Костенко В.О. — концепція і дизайн огляду, пошук літератури, написання тексту статті, формулювання висновків, фінальне редагування статті; Прохач А.В., Акімов О.Є. — пошук літератури, написання тексту статті; Костенко В.Г. — пошук літератури, літературне редагування статті; Антонова О.І., Луценко Б.О., Назаренко С.М., Хміль Д.О. — пошук літератури.

Список літератури

1. Kumar SS, Abdulhammed S. Therapeutic enzymes. In: Sugathan S, Pradeep NS, Adbulhammed S, eds. Bio-resources and Bioprocess in Biotechnology. Singapore: Springer; 2017. P. 45-73.
2. Reshma CV. Microbial enzymes: therapeutic applications. *Microbiol Res J Int.* 2019;27(2):1-8. doi: 10.9734/mrji/2019/v27i230093.
3. Yang L, Yan S, Zhang Y, et al. Novel enzyme formulations for improved pharmacokinetic properties and anti-inflammatory efficacies. *Int J Pharm.* 2018 Feb 15;537(1-2):268-277. doi: 10.1016/j.ijpharm.2017.12.030.
4. Yuan L, Liangqi C, Xiyu T, Jinyao L. Biotechnology, Bioengineering and Applications of Bacillus Natto-kinase. *Biomolecules.* 2022 Jul 13;12(7):980. doi: 10.3390/biom12070980.
5. Sheng Y, Yang J, Wang C, et al. Microbial nattokinase: from synthesis to potential application. *Food Funct.* 2023 Mar 20;14(6):2568-2585. doi: 10.1039/d2fo03389e.
6. Jadhav SB, Shah N, Rathi A, et al. Serratiopeptidase: Insights into the therapeutic applications. *Biotechnol Rep (Amst).* 2020 Oct 17;28:e00544. doi: 10.1016/j.btre.2020.e00544.
7. Melchor-Moncada JJ, García-Barco A, Zuluaga-Vélez A, et al. Scale-Up of the Fermentation Process for the Production and Purification of Serratiopeptidase Using Silkworm Pupae as a Substrate. *Methods Protoc.* 2024;7(2):19. doi: 10.3390/mps7020019.
8. Nageswara S, Guntuku G, Yakkali BL. Purification, characterization, and structural elucidation of serralyisin-like alkaline metalloprotease from a novel source. *J Genet Eng Biotechnol.* 2019 Sep 23;17(1):1. doi: 10.1186/s43141-019-0002-7.
9. Srivastava V, Mishra S, Chaudhuri TK. Enhanced production of recombinant serratiopeptidase in *Escherichia coli* and its characterization as a potential biosimilar to native biotherapeutic counterpart. *Microb Cell Fact.* 2019 Dec 17;18(1):215. doi: 10.1186/s12934-019-1267-x.
10. Doshi P, Bhargava P, Singh V, et al. *Escherichia coli* strain engineering for enhanced production of serratiopeptidase for therapeutic applications. *Int J Biol Macromol.* 2020 Oct 1;160:1050-1060. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.05.256.
11. Meng Y, Yang M, Liu W, Li J. Cell-Free Expression of a Therapeutic Protein Serratiopeptidase. *Molecules.* 2023 Mar 31;28(7):3132. doi: 10.3390/molecules28073132.
12. Gupte V, Luthra U. Analytical techniques for serratiopeptidase: A review. *J Pharm Anal.* 2017 Aug;7(4):203-207. doi: 10.1016/j.jpha.2017.03.005.
13. Nair SR, C SD. Serratiopeptidase: An integrated View of Multifaceted Therapeutic Enzyme. *Biomolecules.* 2022 Oct 13;12(10):1468. doi: 10.3390/biom12101468.
14. Santhosh K. The emerging role of serratiopeptidase in oral surgery: literature update. *Asian J Clin Pharm Res.* 2018;11(3):19-23. doi: 10.22159/ajpcr.2018.v11i3.23471.
15. Kumar MPS. The emerging role of serratiopeptidase in oral surgery: Literature update. *Asian J Pharm Clin Res.* 2018;11(3):19. doi: 10.22159/ajpcr.2018.v11i3.23471.
16. Kumar D, Verma D, Abbot V. A review on pharmaceutical, pharmacological and chemical aspects of serratiopeptidase as anti-inflammatory agent. *Mater Today Proc.* 2023. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2214785323003486>. doi: 10.1016/j.matpr.2023.01.256.
17. Ethiraj S, Gopinath S. Production, purification, characterization, immobilization, and application of Serrapeptase: a review. *Front Biol.* 2017;12(5):333-348. doi: 10.1007/s11515-017-1461-3.
18. Bhagat S, Agarwal M, Roy V. Serratiopeptidase: a systematic review of the existing evidence. *Int J Surg.* 2013;11(3):209-217. doi: 10.1016/j.ijssu.2013.01.010.
19. Devi CS, Elizabeth JR, Saravanan H, et al. Screening and molecular characterization of *Serratia marcescens* VITSD2: A strain producing optimum serratiopeptidase. *Front Biol.* 2013;8:632-639. doi: 10.1007/s11515-013-1284-9.
20. Luthra U, Babu P, Patel Y, et al. Serratiopeptidase: a statistical approach towards enhancement of fermentation and biomass product recovery. *Biomass Conv Bioref.* 2022. doi: 10.1007/s13399-022-02323-5.
21. Sharma C, Jha NK, Meeran MFN, et al. Serratiopeptidase, A Serine Protease Anti-Inflammatory, Fibrinolytic, and Mucolytic Drug, Can Be a Useful Adjuvant for Management in COVID-19. *Front Pharmacol.* 2021 Jun 24;12:603997. doi: 10.3389/fphar.2021.603997.
22. Dhiman A, Purohit R. Profiling the disintegration of BRPs released by massive wasp stings using serratiopeptidase: An in-silico insight. *Comput Biol Med.* 2023 Jun;159:106951. doi: 10.1016/j.compbiomed.2023.106951.
23. Mohankumar A, Raj RK. Production and Characterization of Serratiopeptidase Enzyme from *Serratia Marcescens*. *Int J Biol.* 2011;3:39. doi: 10.5539/ijb.v3n3p39.
24. Tiwari M. The role of serratiopeptidase in the resolution of inflammation. *Asian J Pharm Sci.* 2017 May;12(3):209-215. doi: 10.1016/j.ajps.2017.01.003.
25. Viswanatha Swamy AH, Patil PA. Effect of some clinically used proteolytic enzymes on inflammation

- in rats. *Indian J Pharm Sci.* 2008 Jan;70(1):114-7. doi: 10.4103/0250-474X.40347.
26. Jadav SP, Patel NH, Shah TG, et al. Comparison of anti-inflammatory activity of serratiopeptidase and diclofenac in albino rats. *J Pharmacol Pharmacother.* 2010 Jul;1(2):116-7. doi: 10.4103/0976-500X.72362.
27. Baskaran R, Venkatachalam VV, Manavalan R. Investigations on the potential of serratiopeptidase — a proteolytic enzyme, on acetic acid induced ulcerative colitis in mice. *Int J Pharm Pharm Sci.* 2014;6(5):525-531.
28. Yadav V, Sharma S, Kumar A, et al. Serratiopeptidase Attenuates Lipopolysaccharide-Induced Vascular Inflammation by Inhibiting the Expression of Monocyte Chemoattractant Protein-1. *Curr Issues Mol Biol.* 2023 Mar 8;45(3):2201-2212. doi: 10.3390/cimb45030142.
29. Ateia YA, Al-Edanni MSH, Al-Qurtas MI. Impact of metformin and serratiopeptidase in obese patients with knee osteoarthritis. *Int J Pharm Pharm Sci.* 2018;10(2):37-41. doi: 10.22159/ijpps.2018v10i2.21834.
30. Mikhael EM, Mohammed MY. Serratiopeptidase a hope in a rapid and better improvement of inflammatory acne vulgaris. *Iraqi J Pharm Sci.* 2012;21(1):78-81. doi: 10.31351/vol21iss1pp78-81.
31. Chappi DM, Suresh KV, Patil MR, et al. Comparison of clinical efficacy of methylprednisolone and serratiopeptidase for reduction of postoperative sequelae after lower third molar surgery. *J Clin Exp Dent.* 2015 Apr 1;7(2):e197-202. doi: 10.4317/jced.51868.
32. Krishna BP, Reddy BP, Yashavanth Kumar DS, et al. Role of Serratiopeptidase and Dexamethasone in the Control of Postoperative Swelling. *Ann Maxillofac Surg.* 2020 Jan-Jun;10(1):108-113. doi: 10.4103/ams.ams_249_19.
33. Al-Moraissi EA, Al-Zendani EA, Al-Selwi AM. Efficacy of Submucosal Injection of Chymotrypsin, Oral Serratiopeptidase or Oral Dexamethasone in Reducing Postoperative Complications Following Impacted Lower Third Molar Surgery: A Prospective, Randomized, Double-Blind, Controlled Clinical Trial. *Front Oral Health.* 2020 Dec 8;1:575176. doi: 10.3389/froh.2020.575176.
34. Bhuvan Chandra R, Selvarasu K, Krishnan M. Comparison of Efficacy of Combination of Bromelain, Rutocide, and Trypsin With Serratiopeptidase on Postoperative Sequelae Following Mandibular Third Molar Surgery: A Randomized Clinical Trial. *Cureus.* 2023 Nov 10;15(11):e48633. doi: 10.7759/cureus.48633.
35. Mane P, Atre K, Mayee R. Comparison between the pain relieving action of serratiopeptidase, NSAIDs and combination of both in the root canal treatment patients. *Int J Curr Res Rev.* 2011;3:11-17.
36. Shende PK, Gaud RS, Bakal R, Yeole Y. Clove oil emulsified buccal patch of serratiopeptidase for controlled release in toothache. *J Bioequiv.* 2016;8(3):134-139. doi: 10.4172/jbb.1000283.
37. Nakamura S, Hashimoto Y, Mikami M, et al. Effect of the proteolytic enzyme serrapeptase in patients with chronic airway disease. *Respirology.* 2003 Sep;8(3):316-20. doi: 10.1046/j.1440-1843.2003.00482.x.
38. Barbosa da Cruz D, Helms J, Aquino LR, et al. DNA-bound elastase of neutrophil extracellular traps degrades plasminogen, reduces plasmin formation, and decreases fibrinolysis: proof of concept in septic shock plasma. *FASEB J.* 2019;33:14270-14280. doi: 10.1096/fj.201901363RRR.
39. Thierry AR. Anti-protease Treatments Targeting Plasmin(ogen) and Neutrophil Elastase May Be Beneficial in Fighting COVID-19. *Physiol Rev.* 2020 Oct 1;100(4):1597-1598. doi: 10.1152/physrev.00019.2020.
40. Jaiswal S, Mishra P. Co-delivery of curcumin and serratiopeptidase in HeLa and MCF-7 cells through nanoparticles show improved anti-cancer activity. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2018 Nov 1;92:673-684. doi: 10.1016/j.msec.2018.07.025.
41. Gupta PV, Nirwane AM, Belubbi T, Nagarsenker MS. Pulmonary delivery of synergistic combination of fluoroquinolone antibiotic complemented with proteolytic enzyme: A novel antimicrobial and antibiofilm strategy. *Nanomedicine.* 2017 Oct;13(7):2371-2384. doi: 10.1016/j.nano.2017.06.011.
42. Fadl NN, Ahmed HH, Booles HF, Sayed AH. Serrapeptase and nattokinase intervention for relieving Alzheimer's disease pathophysiology in rat model. *Hum Exp Toxicol.* 2013 Jul;32(7):721-35. doi: 10.1177/0960327112467040.
43. Selan L, Papa R, Ermocida A, et al. Serratiopeptidase reduces the invasion of osteoblasts by *Staphylococcus aureus*. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2017 Dec;30(4):423-428. doi: 10.1177/0394632017745762.
44. Serheieva Ie. Pathogenetic substantiation of using peptidases in the treatment of patients with generalized periodontitis. *Fiziol Zh.* 2013;59(2):85-91.
45. Rath G, Johal ES, Goyal AK. Development of serratiopeptidase and metronidazole based alginate microspheres for wound healing. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol.* 2011 Feb;39(1):44-50. doi: 10.3109/10731199.2010.494580.
46. Mei JF, Cai SF, Yi Y, et al. Study of the fibrinolytic activity of serrapeptase and its in vitro thrombolytic effects. *Braz J Pharm Sci.* 2022;58. doi: 10.1590/s2175-97902022e201004.
47. Barzkar N, Khan Z, Tamadoni Jahromi S, et al. A critical review on marine serine protease and its inhibitors: A new wave of drugs? *Int J Biol Macromol.* 2021 Feb 15;170:674-687. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.12.134.
48. Zhou Y, Chen H, Yu B, et al. Purification and Characterization of a Fibrinolytic Enzyme from Marine *Bacillus velezensis* Z01 and Assessment of Its Therapeutic Efficacy In Vivo. *Microorganisms.* 2022;10(5):843. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10050843>.
49. Hazare C, Bhagwat P, Singh S, Pillai S. Diverse origins of fibrinolytic enzymes: A comprehensive review. *Heliyon.* 2024 Feb 22;10(5):e26668. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e26668.
50. Krishnamurthy A, Belur PD. A novel fibrinolytic serine metalloprotease from the marine *Serratia marcescens* subsp. *sakuensis*: Purification and characterization. *Int J Biol Macromol.* 2018 Jun;112:110-118. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2018.01.129.
51. Mohanasrinivasan V, Mohanapriya A, Potdar S, et al. In vitro and in silico studies on fibrinolytic activity

- of nattokinase: A clot buster from *Bacillus* sp. *Front Biol.* 2017;12:219-225. doi: 10.1007/s11515-017-1453-3.
52. Weng Y, Yao J, Sparks S, Wang KY. Nattokinase: An Oral Antithrombotic Agent for the Prevention of Cardiovascular Disease. *Int J Mol Sci.* 2017 Feb 28;18(3):523. doi: 10.3390/ijms18030523.
53. Nguyen QTT, Rhee H, Kim M, et al. Lumbrokinase, a Fibrinolytic Enzyme, Prevents Intra-Abdominal Adhesion by Inhibiting the Migrative and Adhesive Activities of Fibroblast via Attenuation of the AP-1/ICAM-1 Signaling Pathway. *Biomed Res Int.* 2023 Jan 12;2023:4050730. doi: 10.1155/2023/4050730.
54. Gioia M, Ciaccio C, Calligari P, et al. Role of proteolytic enzymes in the COVID-19 infection and promising therapeutic approaches. *Biochem Pharmacol.* 2020 Dec;182:114225. doi: 10.1016/j.bcp.2020.114225.
55. Gupta KK, Rahman A, Kumar A, et al. Adjuvant therapy with Serratiopeptidase and Vitamin D for COVID-19 patients: A new perspective. *Int J Med Sci.* 2021;4:282-287.
56. Kang X, Yang X, He Y, et al. Strategies and materials for the prevention and treatment of biofilms. *Mater Today Bio.* 2023 Oct 2;23:100827. doi: 10.1016/j.mt-bio.2023.100827.
57. Mecikoglu M, Saygi B, Yildirim Y, et al. The effect of proteolytic enzyme serratiopeptidase in the treatment of experimental implant-related infection. *J Bone Joint Surg Am.* 2006 Jun;88(6):1208-14. doi: 10.2106/JBJS.E.00007.
58. Maheshwari M, Miglani G, Mali A, et al. Development of tetracycline-serratiopeptidase-containing periodontal gel: formulation and preliminary clinical study. *AAPS PharmSciTech.* 2006 Sep 15;7(3):76. doi: 10.1208/pt070376.
59. Selan L, Berlutti F, Passariello C, et al. Proteolytic enzymes: a new treatment strategy for prosthetic infections? *Antimicrob Agents Chemother.* 1993 Dec;37(12):2618-21. doi: 10.1128/AAC.37.12.2618.
60. Thaller MC, Selan L, Fiorani P, et al. A comparative in vitro evaluation of different therapeutic protocols for vascular graft infections. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1997 Dec;14 Suppl A:35-7. doi: 10.1016/s1078-5884(97)80151-7.
61. Gupta PV, Nagarsenker MS. Antimicrobial and antibiofilm activity of enzybiotic against *Staphylococcus aureus*. In: Mendez-Vilas A, ed. *The Battle Against Microbial Pathogens: Basic Science, Technological Advances and Educational Programs.* Badajoz: Formatex Research Center; 2015. P. 364-372.
62. Hogan S, Zapotoczna M, Stevens NT, et al. Potential use of targeted enzymatic agents in the treatment of *Staphylococcus aureus* biofilm-related infections. *J Hosp Infect.* 2017 Jun;96(2):177-182. doi: 10.1016/j.jhin.2017.02.008.
63. Kozaeva R, Klymenko MO, Katrushov OV, Kostenko VO. Bioflavonoids as agents for correcting nitro-oxidative stress and salivary gland functions in rats exposed to alcohol during modeled lipopolysaccharide-induced systemic inflammatory response. *Wiad Lek.* 2022;75(3):685-690. doi: 10.36740/WLek202203121.
64. Kostenko V, Akimov O, Gutnik O, et al. Modulation of redox-sensitive transcription factors with polyphenols as pathogenetically grounded approach in therapy of systemic inflammatory response. *Heliyon.* 2023 Apr 16;9(5):e15551. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e15551.
65. Kuryata O, Akimov O, Denisenko S, et al. Chondroitin sulfate in osteoarthritis management among diabetic patients: molecular mechanisms and clinical potential. *Romanian Journal of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases.* 2023;30(4):481-493. doi: 10.46389/rjd-2023-1425.
66. Golovach I, Rekalov D, Akimov OY, et al. Molecular mechanisms and potential applications of chondroitin sulphate in managing post-traumatic osteoarthritis. *Reumatologia.* 2023;61(5):395-407. doi: 10.5114/reum/172211.
67. Ong CK, Lirk P, Tan CH, Seymour RA. An evidence-based update on nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Med Res.* 2007 Mar;5(1):19-34. doi: 10.3121/cmr.2007.698.
68. Perry TA, Wang X, Nevitt M, et al. Association between current medication use and progression of radiographic knee osteoarthritis: data from the osteoarthritis initiative. *Rheumatology (Oxford).* 2021 Oct 2;60(10):4624-4632. doi: 10.1093/rheumatology/keab059.
69. Ueberall MA, Mueller-Schwefe GH, Wigand R, Essner U. Efficacy, tolerability, and safety of an oral enzyme combination vs diclofenac in osteoarthritis of the knee: results of an individual patient-level pooled reanalysis of data from six randomized controlled trials. *J Pain Res.* 2016 Nov 4;9:941-961. doi: 10.2147/JPR.S108563.
70. Henrotin YE, Michlmayr C, Rau SM, et al. Combination of Enzymes and Rutin to Manage Osteoarthritis Symptoms: Lessons from a Narrative Review of the Literature. *Rheumatol Ther.* 2022 Oct;9(5):1305-1327. doi: 10.1007/s40744-022-00472-7.
71. Kamenicek V, Holán P, Franěk P. Systemic enzyme therapy in the treatment and prevention of post-traumatic and postoperative swelling. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech.* 2001;68(1):45-49.
72. Marzin T, Lorkowski G, Reule C, et al. Effects of a systemic enzyme therapy in healthy active adults after exhaustive eccentric exercise: a randomised, two-stage, double-blinded, placebo-controlled trial. *BMJ Open Sport Exerc Med.* 2017 Mar 12;2(1):e000191. doi: 10.1136/bmjsem-2016-000191.
73. Bolten WW, Glade MJ, Raum S, Ritz BW. The safety and efficacy of an enzyme combination in managing knee osteoarthritis pain in adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis.* 2015;2015:251521. doi: 10.1155/2015/251521.
74. Aceclofenac, paracetamol, serratiopeptidase tablets. Available at: <https://www.indiamart.com/product-detail/aceclofenac-paracetamol-serratiopeptidase-tablets-10727592748.html>.
75. Garg R. A prospective comparative study of serratiopeptidase and aceclofenac in upper and lower limb soft tissue trauma cases. *Int J Pharmacol Pharm Technol.* 2017;11-16. doi: 10.47893/IJPPT.2017.1018.
76. Thorat VM, Salve PS. A comparative study to assess the efficacy, safety, and cost of serratiopeptidase in humans. *Pharma Innovation.* 2015;4(7):138-141.

77. Khanwelkar C, Peethambaran K, Jadhav S. The comparison of anti-inflammatory and analgesic effect of diclofenac alone with combined treatment with diclofenac and serratiopeptidase in patients having osteoarthritis of knee joint. *Int J Res Pharm Sci.* 2020;11:7160-7165. doi: 10.26452/ijrps.v11i4.3840.
78. Panthi VK, Jha SK, Chaubey R, Pangeni R. Formulation and development of Serratiopeptidase enteric coated tablets and analytical method validation by UV Spectroscopy. *Int J Anal Chem.* 2021 Oct 19;2021:9749474. doi: 10.1155/2021/9749474.
79. Hosseini SB, Azizi M, Nojoumi SA, Valizadeh V. An up-to-date review of biomedical applications of serratiopeptidase and its biobetter derivatives as a multi-potential metalloprotease. *Arch Microbiol.* 2024 Mar 19;206(4):180. doi: 10.1007/s00203-024-03889-6.
80. Rouhani M, Valizadeh V, Bakhshandeh H, et al. Improved anti-biofilm activity and long-lasting effects of novel serratiopeptidase immobilized on cellulose nanofibers. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2023 Nov;107(21):6487-6496. doi: 10.1007/s00253-023-12734-7.
81. Kamenova K, Prancheva A, Stoyanova S, et al. Functional Hydrogels for Delivery of the Proteolytic Enzyme Serratiopeptidase. *Gels.* 2024 Feb 20;10(3):156. doi: 10.3390/gels10030156.
82. Patil SD, Wagdarikar MJ. Advances and challenges in serratiopeptidase topical formulation. *Ann Pharm Fr.* 2024 May 29;S0003-4509(24)00091-9. doi: 10.1016/j.pharma.2024.05.008.
83. Mahdiani H, Yazdani F, Khoramipour M, et al. Preparation and Physicochemical Characterization of Hyaluronic Acid-Lysine Nanogels Containing Serratiopeptidase to Control Biofilm Formation. *Sci Rep.* 2024 Mar 13;14(1):6111. doi: 10.1038/s41598-024-56732-9.
84. Nair SR, Subathra Devi C. Bioprospecting of serratiopeptidase-producing bacteria from different sources. *Front Microbiol.* 2024 May 9;15:1382816. doi: 10.3389/fmicb.2024.1382816.
85. Webb K. Effect of Prebiotic, Probiotic, and Enzyme Supplementation on Gut Fermentation, Markers of Inflammation and Immune Response in Individuals with GI Symptoms. *Electronic Theses and Dissertations.* East Tennessee State University; 2019. Paper 3562. Available at: <https://dc.etsu.edu/etd/3562>.
86. Mushtaq M, Ali B, Ali M, et al. Different levels of single-strain probiotic (*Bacillus subtilis*) with proteolytic enzyme (serratiopeptidase) can be used as an alternative to antibiotic growth promoters in broiler. *Poult Sci.* 2024 Mar;103(3):103400. doi: 10.1016/j.psj.2023.103400.
87. UmaMaheswari T, Hemalatha T, Sankaranarayanan P, Puvanakrishnan R. Enzyme Therapy: Current Perspectives. *Indian J Exp Biol.* 2016 Jan;54(1):7-16.
88. Shah N. Effects of Systemic Enzyme Supplements on Symptoms and Quality of Life in Patients with Pulmonary Fibrosis — A Pilot Study. *Medicines (Basel).* 2021 Nov 5;8(11):68. doi: 10.3390/medicines8110068.
89. Ganta SVA, Mehta K, Chaudary S, Barthwal MS. Does serratiopeptidase prevent thoracic surgery in patients of hydropneumothorax of tubercular aetiology? *Lung India.* 2024 May 1;41(3):228. doi: 10.4103/lungindia.lungindia_480_23.
90. Shukla AD, Agarwal V. Does serratiopeptidase prevent thoracic surgery in patients of hydropneumothorax of tubercular aetiology? *Lung India.* 2023 Sep-Oct;40(5):445-448. doi: 10.4103/lungindia.lungindia_109_23.
91. Shahbaz M, Kamran SH, Anwar R. Amelioration of Bleomycin and Methotrexate-Induced Pulmonary Toxicity by Serratiopeptidase and Fisetin. *Nutr Cancer.* 2021;73(11-12):2774-2784. doi: 10.1080/01635581.2020.1860242.
92. Metkar SK, Girigoswami A, Vijayashree R, Girigoswami K. Attenuation of subcutaneous insulin induced amyloid mass in vivo using Lumbrokinase and Serratiopeptidase. *Int J Biol Macromol.* 2020 Nov 15;163:128-134. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.06.256.
93. Katsipis G, Avgoulas DI, Geromichalos GD, et al. In vitro and in silico evaluation of the serrapeptase effect on biofilm and amyloids of *Pseudomonas aeruginosa*. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2023 Dec;107(23):7269-7285. doi: 10.1007/s00253-023-12772-1.

Отримано/Received 30.08.2024

Рецензовано/Revised 23.09.2024

Прийнято до друку/Accepted 25.09.2024

Information about authors

V.I. Opryshko, MD, PhD in medicine, Professor, Professor of the Department of General and Clinical Pharmacy, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-8369-5439>.

A.V. Prokhach, PhD in medicine, Assistant Professor of the Department of Oncology and Medical Radiology, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-3507-9794>
O.Ye. Akimov, PhD in medicine, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Pathophysiology, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-4958-3695>.

O.I. Antonova, PhD in biology, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Human Health and Physical Culture, Kremenchuk Mykhaylo Ostrogradskiy National University, Kremenchuk, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-0660-760X>.

V.G. Kostenko, PhD in philology, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Foreign Languages with Latin and Medical Terminology, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-9077-2191>.

B.O. Lutsenko, PhD in medicine, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Human Health and Physical Culture, Kremenchuk Mykhaylo Ostrogradskiy National University, Kremenchuk, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-1204-6570>.

S.M. Nazarenko, PhD in medicine, Assistant Professor of the Department of Pathophysiology, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-3392-7668>.

D.O. Khmil, PhD in biology, Assistant Professor of the Department of Biological and Bioorganic Chemistry, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-1003-455X>.
V.O. Kostenko, MD, PhD in medicine, Professor, Head of the Department of Pathophysiology, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-3965-1826>.

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

Authors' contribution. V.I. Opryshko, V.O. Kostenko — conception and design of the review, literature search, writing the article, formulation of conclusions, final editing of the article; A.V. Prokhach, O.Ye. Akimov — literature search, writing the article; V.G. Kostenko — literature search, revision of the article; O.I. Antonova, B.O. Lutsenko, S.M. Nazarenko, D.O. Khmil — literature search.

V.I. Opryshko¹, A.V. Prokhach¹, O.Ye. Akimov², O.I. Antonova³, V.G. Kostenko², B.O. Lutsenko³, S.M. Nazarenko², D.O. KhmiP, V.O. Kostenko²

¹Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

²Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine

³Kremenchuk Mykhailo Ostrohradskyi National University, Kremenchuk, Ukraine

Perspectives for using serratiopeptidase in systemic enzyme therapy for low-intensity chronic inflammation and pain syndromes: from mechanisms of action to practical implementation (literature review)

Abstract. Background. Recent experimental and clinical studies have confirmed the effectiveness and safety of serratiopeptidase (SRP) as a powerful anti-inflammatory agent, highlighting its potential benefits across various fields of medicine. **The purpose** was to analyze current literature on the mechanisms of action of SRP as a means of systemic enzyme therapy for low-intensity chronic inflammation and pain syndromes, its clinical applications, and prospects for implementation in general medical practice. **Materials and methods.** To identify relevant literature sources, a comprehensive search was conducted in electronic databases, including *PubMed*, *Scopus*, *Web of Science*, and the *Cochrane Library*. **Results.** According to modern literature data, SRP demonstrates quite powerful anti-inflammatory, analgesic, reparative, fibrinolytic, and mucolytic properties, and exhibits a certain antimicrobial activity, especially against biofilm-forming bacteria. The combination of this enzyme with traditional antibiotics provides a more effective treatment of infectious processes. SRP has significant po-

tential in the treatment of conditions and diseases associated with the development of low-intensity chronic inflammation and pain syndromes (especially in comorbid ones) due to its anti-inflammatory, anti-edematous, antithrombotic, and analgesic properties associated with the inhibition of cyclooxygenase 1 and 2, 5-lipoxygenase activity, myeloperoxidase and elastase, suppression of the formation and/or release of bradykinin, biogenic amines, pro-inflammatory cytokines, cell adhesion molecules, cleavage of bradykinin-related peptides, limitation of oxidative-nitrosative stress. The effectiveness of the enzyme notably increases when it is combined with some prebiotics and/or probiotics. **Conclusions.** The development of new dosage forms of SRP, along with further pre-clinical and clinical trials, could lead to new strategies for the prevention and treatment of inflammatory diseases.

Keywords: serratiopeptidase; systemic enzyme therapy; low-intensity chronic inflammation; pain syndromes; pharmacological properties; clinical application

Гужевський І.В., Герасименко С.І., Качан Д.І.

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

Віддалений результат одновиросткового ендопротезування колінного суглоба при гонартрозі на ґрунті хондродисплазії

Резюме. Актуальність. При визначенні показань до одновиросткового ендопротезування колінного суглоба (ОЕКС) в літературі обмежено висвітлені питання значення етіології гонартрозу та взагалі не висвітлені результати таких втручань у хворих з хондродисплазією. **Метою** нашого повідомлення є висвітлення власного спостереження рідкісного випадку віддаленого результату ОЕКС при гонартрозі на ґрунті хондродисплазії. **Матеріали та методи.** Нами був оперований чоловік з хондродисплазією, який звернувся в клініку у віці 28 років зі скаргами на біль у правому колінному суглобі при навантаженні, «кляцання» у суглобі під час рухів, набряк суглоба. Результати рентгенологічного та магнітно-резонансного досліджень правого колінного суглоба дозволили встановити наявність ділянки асептичного некрозу медіального виростку стегнової кістки. Беручи до уваги конкордантність порушень осей нижніх кінцівок, з метою збереження стану компенсації рухового стереотипу було вирішено виконати уніконділярне ендопротезування зі збереженням доопераційної варусної деформації. **Результати.** У післяопераційному періоді не спостерігались ускладнення з боку загоєння рани, темпи відновлення рухів відповідали показникам у хворих з гонартрозом іншої етіології після аналогічних втручань. Хворий був виписаний зі стаціонару на шосту добу після операції з доопераційним обсягом рухів в оперованому суглобі. При клінічному огляді через 10 років після операції скарг з боку оперованого колінного суглоба не було, рухи в оперованому суглобі зберігалися у попередньому обсязі, пацієнт пересувався без додаткової опори з повним навантаженням на оперовану кінцівку. **Висновки.** Отриманий нами результат свідчить про можливість успішного використання методу одновиросткового ендопротезування колінного суглоба у хворих з гонартрозом на ґрунті хондродисплазії.

Ключові слова: одновиросткове ендопротезування колінного суглоба; хондродисплазії

Вступ

Одновиросткове ендопротезування колінного суглоба (ОЕКС) є визнаним методом лікування гонартрозу з переважним ураженням одного відділу колінного суглоба, який з успіхом може бути використаний майже у половині випадків первинних ендопротезувань колінних суглобів [1–7]. Удосконалення показань, інструментарію та конструкцій імплантатів дозволяє отримати після ОЕКС такі ж первинні функціональні результати, як і після тотального ендопротезування колінного суглоба [8–12], із меншими хірургічним ризиком та матеріальними витратами [6, 13–22]. Поза залежності від рівня післяопераційної активності та віку хворих необхідність у ревізійних ендопротезуваннях у терміни 3–5 років після ОЕКС головним чином пов'язують з помилками при виборі показань та огріхами техніки виконання цього втручання [4, 5, 7, 9, 16, 17, 19, 20]. Зокрема, загальноновизнаними показаннями до

ОЕКС при переважному ураженні медіального відділу колінного суглоба є: ізольоване ураження медіального відділу з деформацією у фронтальній площині $< 15^\circ$, згинальна контрактура $< 15^\circ$, збережені передня хрестоподібна зв'язка та бічні зв'язки колінного суглоба, неушкоджений хрящ латерального та пателофеморального відділів колінного суглоба, відсутність запальної артропатії [3–7, 16].

Питання значення етіології ураження суглобів при визначенні показань до виконання ОЕКС та віддалені результати таких втручань при гонартрозі на ґрунті системних скелетних дисплазій, зокрема хондродисплазії, у доступній нам літературі висвітлені обмежено, існують лише поодинокі публікації результатів тотального ендопротезування кульшового та колінного суглобів при різних формах системних скелетних дисплазій [23, 24]. Але у хворих з системними скелетними дисплазіями поєднання виражених змін біомеханічного ланцюга

кінцівок та порушень регенеративних властивостей суглобового хряща призводить до передчасного розвитку остеоартриту, що вимагає ендопротезування суглобів уже в молодому віці.

Метою нашого повідомлення є висвітлення власного спостереження рідкісного випадку віддаленого результату ОЕКС при гонартрозі на ґрунті хондродисплазії, оскільки публікацій, присвячених застосуванню та ефективності ОЕКС при хондродисплазії, в доступній літературі ми не зустріли.

Матеріали та методи

Під нашим спостереженням знаходився хворий віком 28 років, який вперше звернувся в клініку у 2013 році зі скаргами на біль у правому колінному суглобі при навантаженні, «кляцання» в суглобі під час рухів та його припухлість. Пацієнт надав письмову згоду на використання клінічних даних та фотоматеріалів при публікації статті в спеціалізованому медичному журналі.

Обсяг рухів в обох колінних суглобах був у діапазоні 0–15–100°, що повністю задовольняло хворого. Пацієнт спостерігався ортопедами з дитинства з діагнозом хондродисплазії (хвороба Pagot-Marie). При огляді привертала увагу низький (134 см) та диспропорційний зріст пацієнта (трохантерний індекс 2,4), вкорочення верхніх та нижніх кінцівок (переважно за рахунок їх проксимальних сегментів), двобічна варусна деформація нижніх кінцівок у межах 15–20°, згинальні контрактури колінних суглобів під кутом до 15° (рис. 1), типова форма голови («нависання» склепіння черепа, «втиснуте» перенісся), горизонтальне розташування крижів. Інтелект та сила м'язів були повністю збережені.

Рентгенологічне дослідження дозволило підтвердити характерні для такого варіанта дисплазії зміни кісток кінцівок (рис. 2) та хребта (рис. 3).

Незважаючи на виражені рентген-анатомічні зміни, клінічну маніфестацію спостерігали лише з боку правого колінного суглоба. Рентгенологічне дослідження правого колінного суглоба в типових проєкціях, крім змін форми епіфізів та ознак остеоартрозу, дозволило припустити наявність ділянки асептичного некрозу медіального виростку стегнової кістки (рис. 4).

З огляду на відносно збережений стан латерального та пателофеморального відділів колінного суглоба, досить значний розмір дефекта медіального виростку стегнової кістки, молодий вік хворого та його наполегливе бажання отримати можливість максимально раннього відновлення рухової активності, було прийнято рішення виконати уніконділярне ендопротезування з використанням конструкції з мобільною меніскіальною вставкою (Oxford® Partial Knee). Беручи до уваги конкордантність порушень осей нижніх кінцівок, з метою збереження стану компенсації рухового стереотипу було вирішено виконати втручання зі збереженням варусної деформації, еквівалентної доопераційному показнику (рис. 6).

Результати

Перебіг раннього післяопераційного періоду у даному випадку не відрізнявся від перебігу ОЕКС у хворих з остеоартритом колінного суглоба іншої етіології, а саме: больовий післяопераційний синдром був у межах очікуваного після подібних втручань, ускладнення з боку загоєння рани не спостерігались, темпи відновлення рухів відповідали показникам у хворих з остеоартритом



Рисунок 1. Зовнішній вигляд хворого 3., 28 років, з хондродисплазією, і/хв № 514706

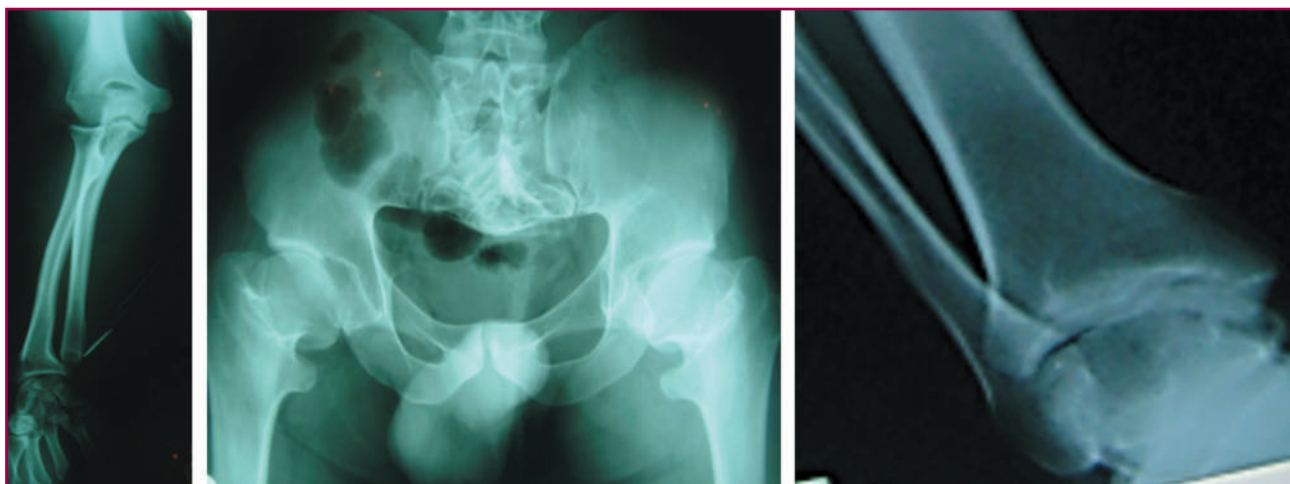


Рисунок 2. Рентгенограми суглобів кінцівок хворого 3., 28 років, і/хв № 514706

колінного суглоба іншої етіології, яким ми виконували ОЕКС. Повне навантаження на оперовану кінцівку було дозволено з 3-ї післяопераційної доби, хворий був виписаний із стаціонару на 6-ту добу після операції з доопераційним обсягом рухів в оперованому суглобі.

Через низку особистих обставин з боку пацієнта оглянути його стало можливим лише через 10 років після операції, коли він звернувся з приводу патології гомілко-востопного суглоба. Скарг з боку оперованого колінного суглоба не було, рухи в оперованому суглобі збереглися у попередньому обсязі (0–15–100°), вісь кінцівки залишилась без змін. Пацієнт пересувався без додаткової опори з повним навантаженням на оперовану кінцівку.

Обговорення

На сьогодні відомо, що серед хворих із гонартрозом ураження переважно одного з відділів колінного суглоба спостерігається у 5–20 %, частіше — медіального тибіофemorального відділу, при цьому багато авторів вважають ОЕКС достатньо успішним методом лікування симптоматичного остеоартриту колінного суглоба з

переважним ураженням одного з відділів тибіофemorального з'єднання. Але слід зауважити, що певна кількість оперуючих ортопедів все ще розглядають ОЕКС як спеціалізовану процедуру для невеликої групи пацієнтів: за статистикою, лише 10 % хірургів-ортопедів у всьому світі виконують ОЕКС. Доведено, що при виконанні ОЕКС, обґрунтованому згідно із сучасними уявленнями та технічними можливостями, існують численні переваги над тотальним ендопротезуванням колінного суглоба: зменшення інтраопераційної крововтрати, більш швидке відновлення рухів, коротші терміни перебування в стаціонарі, менша кількість післяопераційних ускладнень. Тому при обговоренні доцільності ОЕКС багато уваги приділяється критеріям відбору пацієнтів для цього втручання, які взагалі добре описані раніше і розширені останніми роками. Численні повідомлення свідчать, що за умови дотримання рекомендацій щодо використання ОЕКС 10–15-річна виживаність після ендопротезування колінного суглоба становить понад 90 %. Тому ОЕКС на сьогодні слід вважати ефективним методом хірургічного лікування розгорнутих стадій гонартрозу з ураженням, зокрема,

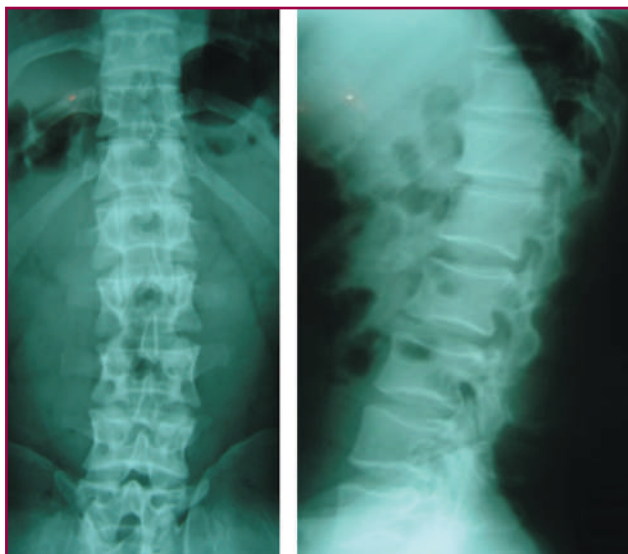


Рисунок 3. Рентгенограми грудного та поперекового відділів хребта хворого 3., 28 років, і/хв № 514706

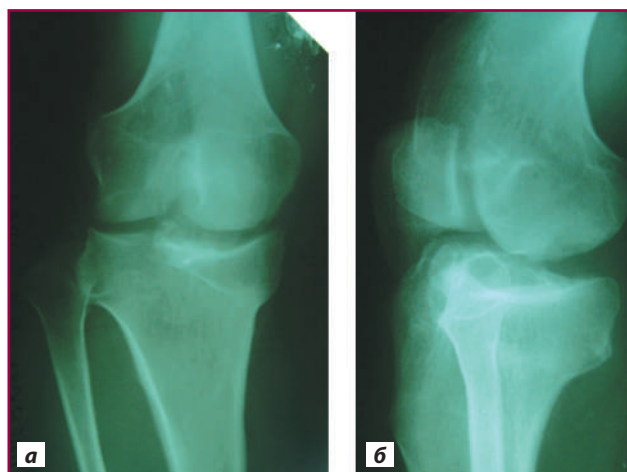


Рисунок 4. Рентгенограми правого колінного суглоба хворого 3., 28 років, і/хв № 514706

Примітки: а — пряма проєкція; б — бокова проєкція.

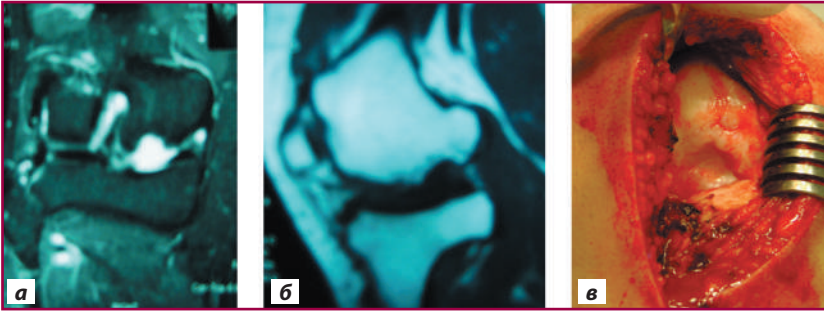


Рисунок 5. Ділянка асептичного некрозу медіального виростку стегнової кістки на фрагментах магнітно-резонансної томограми правого колінного суглоба (а, б) та інтраопераційно (в)

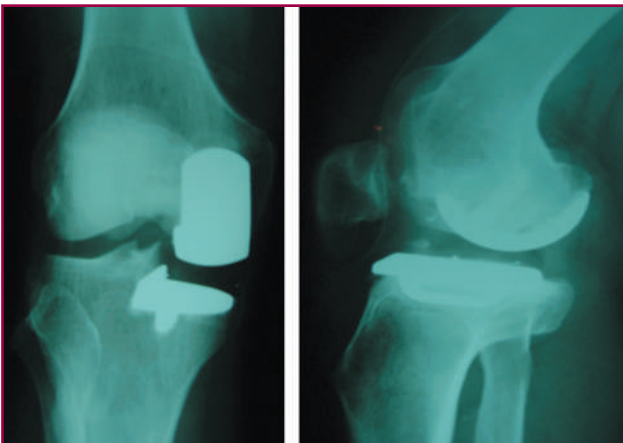


Рисунок 6. Рентгенограми правого колінного суглоба після унікомпартментарного ендопротезування хворого 3., 28 років

медіального тибіофemorального відділу колінного суглоба та може бути з успіхом використане майже у половині випадків первинних ендопротезувань колінних суглобів із меншими хірургічною травмою та ризиком ускладнень порівняно з тотальним ендопротезуванням колінного суглоба. Проте з плином часу після ОЕКС частка хворих потребує тотального ендопротезування колінного суглоба, що певною мірою пов'язано з помилками при виборі показань до ОЕКС.

У доступній літературі ми не знайшли публікацій з наведенням відділених результатів ОЕКС у хворих з гонартрозом на ґрунті хондродисплазії, що може бути зумовлене малою частотою цієї патології. Але ми вважаємо, що проблема потребує уваги, оскільки швидкий розвиток остеоартриту колінних суглобів у хворих цієї групи суттєво обмежує їх працездатність і якість життя та може потребувати застосування хірургічних втручань на ураженому суглобі вже в молодому віці. Сподіваємось, що наш обмежений досвід буде корисним для ортопедів, які займаються ендопротезуванням суглобів, та дозволить розширити діапазон методів хірургічного лікування остеоартритів колінного суглоба при системних захворюваннях опорно-рухового апарату.

Висновки

Отриманий нами позитивний віддалений результат свідчить про можливість використання методу ОЕКС у хворих з гонартрозом на ґрунті хондродисплазії при

урахуванні відповідних загальних показань до виконання такого втручання та його особливостей у випадках наявності конкордантних деформацій нижніх кінцівок при вроджених системних ураженнях суглобів.

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

Інформація про фінансування. Робота виконана в межах державного фінансування планової НДР ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України».

Внесок авторів. Гужевський І.В. — виконання хірургічного втручання, написання тексту; Герасименко С.І. — клінічне спостереження, корекція тексту; Качан Д.І. — літературний пошук.

Список літератури

- Vasso M, Antoniadis A, Helmy N. Update on unicompartmental knee arthroplasty: Current indications and failure modes. *EFORT Open Rev.* 2018 Aug 1;3(8):442-448. doi: 10.1302/2058-5241.3.170060. PMID: 30237902; PMCID: PMC6134885.
- Mohammad HR, Strickland L, Hamilton TW, Murray DW. Long-term outcomes of over 8,000 medial Oxford Phase 3 Unicompartmental Knees — a systematic review. *Acta Orthop.* 2018;89(1):101-107. <https://doi.org/10.1080/17453674.2017.1367577>.
- Jennings JM, Kleeman-Forsthuber LT, Bolognesi MP. Medial Unicompartmental Arthroplasty of the Knee. *J Am Acad Orthop Surg.* 2019 Mar 1;27(5):166-176. doi: 10.5435/JAAOS-D-17-00690. PMID: 30407979.
- Fuller BC, Lonner JH, Berend KR, Berger RA, Gerlinger TL. Partial Knee Arthroplasty: The State of the Art. *Instr Course Lect.* 2021;70:235-246. PMID: 33438913.
- Price A, Thienpont E, Catani F, Abram S, Troelsen A; BASK and EKS Consensus Group. Consensus statement on unicompartmental knee replacement: A collaboration between BASK and EKS. *Knee.* 2023 Mar;41:391-396. doi: 10.1016/j.knee.2023.03.015. PMID: 37088518.
- Luo TD, Hubbard JB. Arthroplasty Knee Unicompartmental. [Updated 2023 Jul 3]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538267/>.
- Albishi W, AbuDujain NM, Aldahri M, Alzeer M. Unicompartmental knee replacement: controversies and technical considerations. *Arthroplasty.* 2024 May 2;6(1):21. doi: 10.1186/s42836-024-00242-6. PMID: 38693586; PMCID: PMC11064323.
- Wilson HA, Middleton R, Abram SGF, Smith S, Alvand A, Jackson WF, et al. Patient relevant outcomes of unicompartmental versus total knee replacement: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2019 Feb(21):364:1352. doi:

10.1136/bmj.1352. Erratum in: *BMJ*. 2019 Apr 2;365:11032. PMID: 30792179; PMCID: PMC6383371.

9. Hauer G, Sadoghi P, Bernhardt GA, Wolf M, Ruckstuhl P, Fink A, et al. Greater activity, better range of motion and higher quality of life following unicompartmental knee arthroplasty: a comparative case-control study. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2020;140(2):231-237. <https://doi.org/10.1007/s00402-019-03296-3>.

10. Wada K, Price A, Gromov K, Lustig S, Troelsen A. Clinical outcome of bi-unicompartmental knee arthroplasty for both medial and lateral femorotibial arthritis: a systematic review—is there proof of concept? *Arch Orthop Trauma Surg*. 2020 Oct;140(10):1503-1513. doi: 10.1007/s00402-020-03492-6. Epub 2020 Jun 11. PMID: 32529388.

11. Bonano JC, Barrett AA, Amanatullah DF. Medial Unicompartmental Knee Arthroplasty with a Mobile-Bearing Implant. *JBJS Essent Surg Tech*. 2021 Apr 19;11(2):e20.00002. doi: 10.2106/JBJS.ST.20.00002. PMID: 34277135; PMCID: PMC8280033.

12. Liu X, Zheng K, Zhu F, Wang Y, Zhang L, Zhang W, et al. [Surgical technique of lateral unicompartmental knee arthroplasty and discussion of the maximum correction value in the treatment of knee valgus deformity]. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*. 2023 Oct 15;37(10):1238-1245. Chinese. doi: 10.7507/1002-1892.202307005. PMID: 37848319; PMCID: PMC10581871.

13. Levy KH, Fusco PJ, Salazar-Restrepo SA, Mathew DM, Pandey R, et al. Unicompartmental knee arthroplasty revised to total knee arthroplasty versus primary total knee arthroplasty: A meta-analysis of matched studies. *Knee*. 2023 Dec;45:1-10. doi: 10.1016/j.knee.2023.09.001. Epub 2023 Sep 12. PMID: 37708740.

14. Kalashnikov A, Litun Y, Stavinskyi Y. Results of unicompartmental knee arthroplasty. *Pain, Joints, Spine*. 2023;13(1):51-56. <https://doi.org/10.22141/pjs.13.1.2023.358>.

15. Albishi W, AbuDujain NM, Aldahri M, Alzeer M. Unicompartmental knee replacement: controversies and technical considerations. *Arthroplasty*. 2024 May 2;6(1):21. doi: 10.1186/s42836-024-00242-6. PMID: 38693586; PMCID: PMC11064323.

16. Kahan ME, Chen Z, Angerett NR, Sax OC, Bains SS, Assayag MJ, et al. Unicompartmental Knee Arthroplasty Has Lower Infection, Conversion, and Complication Rates Compared to High Tibial Osteotomy. *J Knee Surg*. 2022 Dec;35(14):1518-1523. doi: 10.1055/s-0042-1757597. Epub 2022 Dec 20. PMID: 36538939.

17. Mohammad HR, Bullock GS, Kennedy JA, Mellon SJ, Murray D, Judge A. Cementless unicompartmental knee replacement achieves better ten-year clinical outcomes than cemented: a systematic review. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2021 Oct;29(10):3229-3245. doi: 10.1007/s00167-020-06091-5. Epub 2020 Jul 1. PMID: 32613336.

18. Manara JR; Bristol Knee Group; White P, Bray R, Davies H, Eldridge J, Porteous A, Murray JR. Medium term results of the cementless Oxford mobile bearing medial unicompartmental knee replacement. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2023 May;33(4):1335-1340. doi: 10.1007/s00590-022-03289-w. Epub 2022 May 30. PMID: 35635590.

19. Heckmann ND, Antonios JK, Chen XT, Kang HP, Chung BC, Piple AS, et al. Midterm Survivorship of Robotic-Assisted Lateral Unicompartmental Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2022 May;37(5):831-836. doi: 10.1016/j.arth.2022.01.023. Epub 2022 Jan 19. PMID: 35065214.

20. Tille E, Beyer F, Auerbach K, Tinius M, Lütznier J. Better short-term function after unicompartmental compared to total knee arthroplasty. *BMC Musculoskelet Disord*. 2021 Apr 2;22(1):326. doi: 10.1186/s12891-021-04185-w. PMID: 33810795; PMCID: PMC8019176.

21. Clement ND, Fraser E, Gilmour A, Doonan J, MacLean A, Jones BG, et al. Cost-utility analysis of robotic arm-assisted medial compartment knee arthroplasty. *Bone Jt Open*. 2023 Nov 23;4(11):889-899. doi: 10.1302/2633-1462.411.BJO-2023-0090.R1. PMID: 37992738; PMCID: PMC10665097.

22. Varughese I, Whitehouse SL, Donnelly WJ, Crawford RW. The Cost Effectiveness of Unicompartmental versus Total Knee Arthroplasty. *J Knee Surg*. 2024 Jan;37(1):66-72. doi: 10.1055/a-1967-2346. Epub 2022 Oct 25. PMID: 36283414.

23. Raggio CL, Yonko EA, Khan SI, Carter EM, Citron KP, Bostrom MPG, et al. Joint Replacements in Individuals with Skeletal Dysplasias: One Institution's Experience and Response to Operative Complications. *J Arthroplasty*. 2020 Aug;35(8):1993-2001. doi: 10.1016/j.arth.2020.04.007. Epub 2020. Apr. 9. PMID: 32386881.

24. Sponer P, Korb M, Kucera T. Total Knee Arthroplasty in Spondyloepiphyseal Dysplasia with Irreducible Congenital Dislocation of the Patella: Case Report and Literature Review. *Ther Clin Risk Manag*. 2021;17:275-283. S294876.

Отримано/Received 27.06.2024

Рецензовано/Revised 25.09.2024

Прийнято до друку/Accepted 27.09.2024

Information about authors

Huzhevskiy I.V., MD, PhD (Med), Leading Researcher at the Department of Joint Diseases in Adults, State Institution "The Institute of Traumatology and Orthopedics NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-0265-2876>

Herasymenko S.I., MD, Doctor of Sci (Med), Professor, Head of the Department of Joint Diseases in Adults, State Institution "The Institute of Traumatology and Orthopedics NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-6378-1196>

Kachan D.I., MD, PhD student, Department of Joint Diseases in Adults, State Institution "The Institute of Traumatology and Orthopedics NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-7187-298X>

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

Information about funding. The work was carried out as part of state funding of the planned research project of the State Institution "Institute of Traumatology and Orthopedics of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine".

Authors' contribution. I.V. Guzhnevskiy — surgical intervention, writing the text; S.I. Gerasyenko — clinical observation, text revision; D.I. Kachan — literature search.

I.V. Guzhevskyi, S.I. Gerasymenko, D.I. Kachan

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

Long-term result of unicompartmental knee arthroplasty in knee osteoarthritis secondary to chondrodysplasia

Abstract. Background. In determining the indications for unicompartmental endoprosthesis of the knee joint the literature practically does not cover the results of such interventions in knee osteoarthritis in patients with chondrodysplasia. The *purpose* of our report was to publish our observation of the long-term results of unicompartmental endoprosthesis of the knee joint in a patient with knee osteoarthritis due to chondrodysplasia. **Material and methods.** We operated on a patient with chondrodysplasia who came to the clinic at the age of 28 with complaints of pain in the right knee joint during walking, "clicking" and joint swelling. The radiological and magnetic resonance examination results of the right knee determined the presence of an area of aseptic necrosis of the medial femoral condyle. Considering the concordance of lower limb axis disorders, it was decided to perform unicompartmental arthroplasty with preservation of the preoperative varus deformity to maintain the motor

stereotype's compensation state. **Results.** In the postoperative period, there were no complications in wound healing, the rate of recovery of movements corresponded to similar indicators in patients with knee osteoarthritis of other etiologies after similar interventions, and the patient was discharged from the hospital on the sixth day after surgery with the preoperative range of motion in the operated joint. At the examination 10 years after the operation there were no complaints from the operated knee joint, the movements in the operated joint remained in the same range, and the patient moved without additional support with full load on the operated limb. **Conclusions.** Our results indicate the appropriateness of unicompartmental knee arthroplasty in patients with knee osteoarthritis secondary to.

Keywords: unicompartment knee arthroplasty; chondrodysplasia

Для нотаток

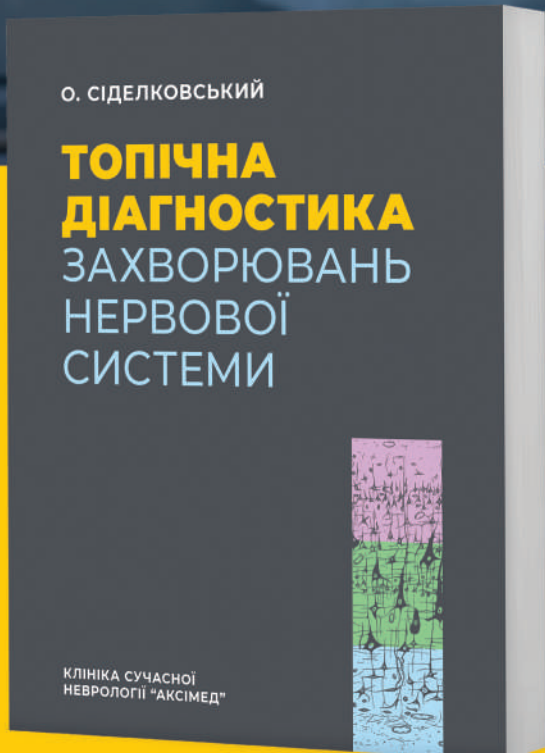


**ТИРАЖ
ОБМЕЖЕНИЙ**

СКОРО У ПРОДАЖУ!
Більше 200 унікальних
ілюстрацій.



AKSIMED.UA
(044) 390-0055



О. СІДЕЛКОВСЬКИЙ

**ТОПІЧНА
ДІАГНОСТИКА**
ЗАХВОРЮВАНЬ
НЕРВОВОЇ
СИСТЕМИ

КЛІНІКА СУЧАСНОЇ
НЕВРОЛОГІЇ "АКСІМЕД"

РЕАБІЛІТАЦІЯ ПІСЛЯ ІНСУЛЬТІВ І ТРАВМ

НЕВРОЛОГІЧНА КЛІНІКА "АКСІМЕД"



АКСІМЕД
КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ

ВУЛ. ТУМАНЯНА, 3 • AKSİMED.UA
(044) 390-00-55

20 РОКІВ
ДОСВІДУ



САМОПІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я