

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал

БІЛЬ. PAIN.®
СУГЛОБИ. JOINTS.
ХРЕБЕТ SPINE

Том 14, № 4, 2024



4

ZASLAVSKY®
Publishing house

www.mif-ua.com

Фастум® Гель

Кетопрофен 2,5 % гель



Лікування БОЛЮ в м'язах та суглобах¹

30, 50, 100 г гелю у тубі



¹ Показання: посттравматичний біль у м'язах та суглобах, запалення сухожиль.

За повною інформацією щодо можливих побічних ефектів звертайтеся до інструкції для медичного застосування лікарського засобу Фастум® гель, затвердженої наказом МОЗ України від 22.12.2023 р. № 2182, РП № UA/10841/01/01.

Інформація про рецептурний лікарський засіб для спеціалістів охорони здоров'я, медичних і фармацевтичних працівників.

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ФАСТУМ® ГЕЛЬ (FASTUM® GEL)

Склад. 1 г гелю містить кетопрофену 0,025 г. **Фармакотерапевтична група.** Нестероїдні протизапальні засоби для місцевого застосування. Код АТХ M02A A10. **Показання.** Посттравматичний біль у м'язах та суглобах, запалення сухожиль. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, наявність в анамнезі гіперчутливості, наявність в анамнезі реакції фоточутливості, відомі реакції гіперчутливості, вплив сонячних променів, навіть у вигляді розсіяного світла чи УФ-опромінення в солярії під час лікування і протягом двох тижнів після його припинення, III триместр вагітності та інші.

Особливості застосування. Під час лікування та протягом 2 тижнів після його завершення рекомендується носити одяг, який закриває ділянку нанесення, для уникнення фоточутливості. 

Спосіб застосування та дози. Гель слід наносити тонким шаром (3-5 см) на уражені ділянки від 1 до 3 разів на добу, а для кращого проникнення застосувати легкі масажні рухи. **Побічні ефекти.** Іноді: місцеві шкірні реакції, такі як еритема, екзема, свербіж і відчуття печіння; рідко: дерматологічні реакції (фотосенсибілізація, бульозні висипи і кропив'янка); дуже рідко: пептична виразка, шлунково-кишкова кровотеча, діарея, контактний дерматит, ниркова недостатність або погіршення стану у разі наявності такої та інші. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Виробник. А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. **Адреса.** Віа Сете Санті 3, 50131 Флоренція (ФІ), Італія.

Обов'язково уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Фастум® гель від 22.12.2023 р. № 2182, а саме з повним переліком протипоказань, побічних ефектів і особливостей застосування.

Представництво "Берлін-Хемі/А. Менаріні Україна ГмБХ". Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29. Тел.: +38 (044) 494 33 88.
UA-Fas-02-2024-V1-Press. Останній перегляд 26.01.2024.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

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, № 4, 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, № 4, 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 Укра-
їни, в яких можуть публікуватися результати дисертацій-
них робіт на здобуття наукових ступенів доктора і канди-
дата наук. Категорія А. Наказ МОН України від 24.01.2024 р.
№ 220

Рекомендується до друку та до поширення через мере-
жу Інтернет вченою радою ДУ «Інститут геронтології
імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» від 17.12.2024 р.,
протокол № 11

Реєстрація: ідентифікатор медіа R30-04852. Рішення На-
ціональної ради України з питань телебачення та радіо-
мовлення № 1718 від 23.05.2024

Українською та англійською мовами

Формат 60x84/8. Ум.-друк. арк. 6,74
Зам. 2024-pjs-56. 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)
Гнилорибов 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, № 4, 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" (17.12.2024, Protocol № 11)

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 6,74
Order 2024-pjs-56. 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 Хелье ГмБХ» / Biologische Heilmittel Heel GmbH (Баден-Баден, Німеччина). Макет затверджено замовником ТОВ «УКРАЇНСЬКА АКАДЕМІЯ БІОЛОГІЧНОЇ МЕДИЦИНИ» 02.07.2024 р.

Зміст

Оригінальні дослідження

- Дроботун О., Терновий Н., Коноваленко С., Хмель А.*
Оцінка впливу хірургічного лікування первинних злоякісних пухлин кісток на якість життя хворих у мирний час та у реаліях воєнного стану в Україні.....7
- Танасієнко П.В., Василов В.В.*
Порівняльна характеристика різних методик остеосинтезу у поранених з вогнепальними пошкодженнями довгих кісток..... 14
- Рекалов Д.Г., Данюк І.О., Кулинич Р.Л., Тарасенко Т.М., Самофал Е.Ю., Акімов О.Є., Костенко В.О.*
Ефективність різних режимів застосування біоактивного концентрату морської риби та комплексу глюкозаміну сульфату і хондроїтину сульфату в лікуванні остеоартриту колінних суглобів21
- Головенко М.Я., Валіводзь І.П., Редер А.С., Ларіонов В.Б.*
Антиалодинамічний ефект пропoxазепаму при моноіодацетат-індукованому остеоартриті в щурів27
- Калашніков А.В., Сабарна Ю.Х.М.*
Результати експериментального моделювання напружень на фіксатори при металоостеосинтезі череззвертлюгових переломів.....33
- Гур'єв С.О., Скобенко Є.О.*
Характеристика лікувального процесу серед пацієнтів з переломами стегнової кістки на тлі COVID-1942
- Черватюк М.С., Фіщенко Я.В.*
Порівняльний аналіз ефективності каудальних епідуральних блокад і комбінованої фармакологічної терапії в лікуванні пацієнтів з дискогенним болем у попереку.....48

Конгреси, симпозиуми, школи

- Чистик Т.*
Менеджмент неспецифічного болю у нижніх відділах спини: досвід інтеграції біорегуляційного підходу в сучасних умовах.....54

Огляди

- Gasser R.W., Resch H.*
Психотропні препарати та кістка58

Contents

Original Researches

- O. Drobotun, N. Ternovyy, S. Konovalenko, A. Khmel*
Assessment of the impact of surgical treatment of primary malignant bone tumors on the quality of life of patients in peacetime and in the realities of wartime in Ukraine7
- P.V. Tanasiienko, V.V. Vasylov*
Comparative characteristics of various methods of osteosynthesis in wounded subjects with gunshot lesions of long bones 14
- D.G. Rekalov, I.O. Daniuk, R.L. Kulinich, T.M. Tarasenko, E.Yu. Samofal, O.Ye. Akimov, V.O. Kostenko*
Efficacy of various regimens of bioactive marine fish concentrate, glucosamine sulfate, and chondroitin sulfate in treating knee osteoarthritis21
- M.Ya. Golovenko, I.P. Valivodz, A.S. Reder, V.B. Larionov*
Antiallodynamic effect of propoxazepam at monoiodoacetate-induced osteoarthritis in rats27
- A.V. Kalashnikov, Y.K.M. Sabarna*
Results of experimental modeling of stresses on fixators in metal osteosynthesis of transtrochanteric fractures33
- S.O. Guriev, E.O. Skobenko*
Characteristics of the treatment process among patients with hip fractures against the background of COVID-19.....42
- M.S. Chervatiuk, I.V. Fishchenko*
Comparative analysis of the effectiveness of caudal epidural blocks and combined pharmacological therapy in the treatment of patients with discogenic low back pain48

Congresses, Symposiums, Schools

- T. Chistyik*
Management of nonspecific low back pain: experience of integration of a bioregulatory approach in modern conditions.....54

Reviews

- R.W. Gasse, H. Resch*
Psychotropic drugs and bone58



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 тромбоемболії³



ЄДИНИЙ риб'ячого походження, має найкраще
утримання ХС на гіалуронової кислоти³

Склад: 1 мл розчину містить 0,1 мл біоактивного концентрату з дрібної морської риби (суха речовина: хондроїтинсульфат, амінокислоти, цукри, міоїнозитолі, 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:** 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); спонділоїт. • 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. Орос М.М., Семеренко О.О., Павлик А.О. 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). Фармакокатерія захворювань опорно-рухового апарату у пацієнтів з ризиком COVID-19-асоційованого тромбоемболії. Український ревматологічний журнал. № 87 (1).



Дроботун О.¹, Терновий Н.², Коноваленко С.², Хмель А.³

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

²Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології імені Р.Є. Кавецького НАН України, м. Київ, Україна

³Спеціалізований мамологічний центр, м. Київ, Україна

Оцінка впливу хірургічного лікування первинних злоякісних пухлин кісток на якість життя хворих у мирний час та у реаліях воєнного стану в Україні

Резюме. Актуальність. Досвід дослідників і клініцистів багатьох клінік світу свідчить, що первинні злоякісні пухлини кісток є однією з найменш вивчених груп новоутворень, діагностика та лікування яких є складним завданням. **Мета:** оцінити вплив на якість життя хворих хірургічного лікування первинних злоякісних пухлин кісток у мирний час та у реаліях воєнного стану в Україні. **Матеріали та методи.** Проведено хірургічне лікування 76 хворих на первинні злоякісні пухлини нижніх кінцівок (остеосаркому та хондросаркому): 32 пацієнти були проліковані у період з 2019 по 2021 рік, 44 особи — в період з 2022 по 2024 рік. Індекс якості життя пацієнтів до та через 3 тижні після хірургічного лікування вимірювали за допомогою спрощеної версії опитувальника QLQ-C30, неврологічну складову оцінювали за розробленим нами інтегрованим варіантом Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) для стаціонарних онкохворих та Монреальської шкали (MoCA). **Результати.** У групі дослідження значення індексу якості життя після лікування було на 27,0 % вищим за значення до лікування, натомість у референтній групі, яка демонструє дані до початку воєнного стану, значення індексу якості життя зросло після лікування на 114,5 %. У референтній групі після лікування частка пацієнтів з тривожністю час від часу знизилася з 69 до 53 %, а з постійною тривожністю — у 3 рази, тобто з 19 до 6 %, у групі дослідження показники вірогідно не змінилися. Загальна кількість пацієнтів з тривожністю лишилася незмінною — 84 %, тоді як у референтній групі цей показник знизився з 88 до 59 %. **Висновки.** Значно вищі результати у поліпшенні якості життя продемонструвала референтна група — значення індексу якості життя пацієнтів зросло після лікування на 114,5 %. У неврологічній симптоматиці у хворих групи дослідження превалює тривожність, частота виникнення якої не зменшилася навіть після проведеного лікування й залишилася незмінною (84 %), що також свідчить про вплив хронічного стресу під час війни.

Ключові слова: пухлини кісток; остеосаркома; хондросаркома; лікування; якість життя; неврологічні прояви; тривожність; воєнний стан

Вступ

Пухлини кісток значно впливають на якість життя пацієнтів, викликаючи біль, втому та зниження рівня фізичної активності, а також мають відчутний психологічний і соціальний вплив, нерідко стають першо-причинами депресивних станів та інвалідизації [1, 2].

Остеосаркома, одна з поширених злоякісних пухлин скелетної системи, походить з мезенхімальної тканини, і найбільш вразливою ділянкою виникнення є метафізи з їх рясним кровопостачанням. Пухлини характеризуються високо злоякісними веретеноподібними стромальними клітинами, які можуть виробляти кіст-

кову тканину. Більшість остеосарком є первинними, а деякі вторинними. Остеосаркома виникає в основному у дітей і підлітків, у яких відбувається інтенсивний ріст і розвиток кісток [3–6].

Хондросаркома — гетерогенна, зазвичай повільно зростаюча первинна злоякісна пухлина кістки. Це друга за поширеністю злоякісна пухлина кістки після остеосаркоми, і утворення прозорої хрящової вегетативної тканини є її характерною ознакою. Хондросаркоми переважно вражають дорослих і людей похилого віку, причому найчастіше страждають чоловіки. Піковий вік захворювання — 40–70 років. Таз і проксимальний

відділ стегнової кістки є найпоширенішими локалізаціями хондросарком, які повільно ростуть і вражають навколишні м'які тканини [7].

Досвід дослідників і клініцистів багатьох клінік світу свідчить, що первинні злоякісні пухлини кісток є однією з найменш вивчених груп новоутворень, діагностика та лікування яких є складним завданням, насамперед через резистентність до ліків і рецидиви захворювання [8, 9]. Новоутворення кісток, на жаль, призводять до зниження якості життя пацієнтів, обумовленого перш за все больовим синдромом та його наслідками [10–13].

Мета дослідження — вивчити показники якості життя хворих на первинні злоякісні пухлини кісток до та після хірургічного лікування та порівняти ці показники у пацієнтів у мирний час та в умовах воєнного стану.

Матеріали та методи

У центрі ендопротезування Київської міської клінічної лікарні № 3 та на базі кафедри травматології і ортопедії НМУ імені О.О. Богомольця проведено хірургічне лікування 76 хворих на первинні злоякісні пухлини нижніх кінцівок — остеосаркому та хондросаркому: 32 пацієнти були проліковані у період з 2019 по 2021 рік (референтна група), 44 особи — у період з 2022 по 2024 рік (група дослідження). Дослідження проводили із дотриманням принципів Гельсінської декларації Світової медичної асоціації «Етичні засади медичних досліджень, що стосуються людських суб'єктів», дизайн дослідження схвалено комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при НМУ імені О.О. Богомольця (дисертаційне дослідження). Інформовану згоду на участь у дослідженні отримали від усіх обстежених.

Індекс якості життя пацієнтів до та через 3 тижні після хірургічного лікування вимірювали за арифметичною сумою балів спрощеної версії опитувальника QLQ-C30 [16], у якому пацієнти самостійно оцінювали сон, апетит, увагу, пам'ять та працездатність у балах від 0 до 3, де 0 — «погано», 1 — «задовільно», 2 — «добре», 3 — «відмінно».

Неврологічну складову оцінювали за розробленим нами інтегрованим варіантом Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) для стаціонарних онкохворих [17] та Монреальської шкали (MoCA) [18], у якій пацієнти самостійно відповідають на питання «ні» (0 балів), «іноді» (1 бал) та «завжди» (2 бали), і за сумою балів дослідник проводив оцінку впливу симптому на якість життя («не впливає» (сума балів від 0), «впливає

незначно» (сума балів 1–8), «значно погіршує» (сума балів 9–15), табл. 1).

Статистичний аналіз результатів проводили з використанням пакета програмного забезпечення Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Для оцінки значущості відмінностей між групами використовували тест Стьюдента, за критичний рівень вірогідності при перевірці статистичних гіпотез приймали $p \leq 0,05$.

Результати

Отримані дані свідчать, що після проведення хірургічного лікування, зокрема і з встановленням спеціальних онкологічних протезів, які повністю відновлюють функціональний діапазон суглобів, спостерігається значуще підвищення індексу якості життя хворих. Так, наприклад, у групі дослідження до лікування індекс якості життя становив у середньому $7,4 \pm 1,2$ бала, а після лікування — $9,4 \pm 1,3$ бала, а у референтній групі — $6,2 \pm 0,9$ та $13,3 \pm 1,5$ бала відповідно (рис. 1). Привертає увагу той факт, що у групі дослідження значення індексу якості життя після лікування було на 27,0 % вищим за значення до лікування, натомість у референтній групі, яка демонструє дані до початку воєнного стану, значення індексу якості життя зросло після лікування на 114,5 %.

При оцінці неврологічної складової якості життя хворих референтної групи до проведення хірургічного лікування встановлено, що порушення сну турбували 88 % пацієнтів, з них іноді — 63 % та завжди — 25 % (рис. 2А). Пригніченість або депресивний стан від-

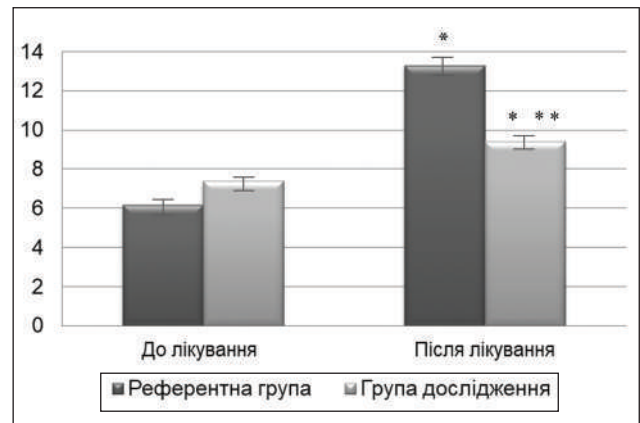


Рисунок 1. Індекс якості життя (QLQ-C30) у групі дослідження та у референтній групі

Примітки: * — результати вірогідні порівняно з даними до лікування; ** — результати вірогідні порівняно з даними референтної групи ($p < 0,05$).

Таблиця 1. Запитання, відповіді та їх оцінка в балах

№	Запитання	Оцінка відповідей у балах та їх значення		
		0	1	2
1	Чи турбує Вас безсоння?	Ні	Іноді	Так, завжди
2	Чи відчуваєте Ви пригніченість або депресію?	Ні	Іноді	Так, завжди
3	Чи виникає у Вас відчуття тривоги?	Ні	Іноді	Так, завжди
4	Чи помічаєте Ви погіршення пам'яті?	Ні	Іноді	Так, завжди
5	Чи помічаєте Ви погіршення концентрації або уваги?	Ні	Іноді	Так, завжди

мічали 94 % пацієнтів: іноді — 50 %, завжди — 44 % (рис. 2Б), а відчуття тривоги виникало у 69 % час від часу та у 19 % — постійно (рис. 2В). Погіршення пам'яті спостерігалось загалом у 56 % (рис. 2Г), а уваги — у 46 % (рис. 2Д).

Натомість після проведення лікування і відновлення функціонального стану кінцівки, з одночасним поступовим зниженням інтенсивності і подальшим зникненням больового синдрому, якість сну хворих незначно поліпшилася. Наявність безсоння відмічали загалом 75 % пацієнтів, при цьому 62 % свідчили про прояви інсомнії час від часу і тільки 13 % — постійно (рис. 3А). Появу проявів депресії час від часу відмітили 44 % хворих, постійний пригнічений стан — 19 % (рис. 3Б). Тривожність турбувала загалом 59 % хворих, з них іноді — 53 % та 6 % — завжди (рис. 3В). Проблеми з пам'яттю помітили 69 % пацієнтів, при цьому 60 % відмічали, що такі порушення виникають час від часу, і тільки 9 % — постійно (рис. 3Г). Погіршення уваги засвідчили у себе 19 % пацієнтів завжди, 41 % — іноді (рис. 3Д).

При оцінці неврологічної складової якості життя хворих групи дослідження встановлено, що до проведення хірургічного лікування порушення сну турбували 73 % пацієнтів, з них іноді — 59 % та завжди — 14 % (рис. 4А). Пригніченість або депресивний стан відмічали 78 % пацієнтів: іноді — 45 %, завжди — 23 % (рис. 4Б), а відчуття тривоги виникало у 50 % час від часу та у 34 % — постійно (рис. 4В). Погіршення пам'яті та уваги спостерігалось загалом у 68 % (рис. 4Г, Д).

У групі дослідження після лікування наявність безсоння відмічали загалом 64 % пацієнтів, при цьому

50 % свідчили про прояви інсомнії час від часу і тільки 14 % — постійно (рис. 5А). Появу проявів депресії час від часу було зафіксовано у 41 % хворих, постійний пригнічений стан — у 18 % (рис. 5Б). Тривожність турбувала загалом 84 % хворих, з них іноді — 52 % та 32 % — завжди (рис. 5В). Проблеми з пам'яттю помітили 56 % пацієнтів, при цьому 39 % відмічали, що такі порушення виникають час від часу, та 27 % — постійно (рис. 5Г). Погіршення уваги засвідчили у себе 29 % пацієнтів завжди, 39 % — іноді (рис. 5Д).

Обговорення

Упродовж останніх років напрям реконструктивної хірургії, зокрема протезування після резекції пухлин кісток, зазнавав безперервного розвитку і міцно закріпився як найкраща альтернатива ампутації [10, 11]. Примітно, що первинної ампутації сьогодні можна уникнути більше ніж у 90 % пацієнтів [12]. У поєднанні з хірургічним прогресом міждисциплінарний підхід до лікування, що охоплює неoad'ювантну та ад'ювантну комбінацію радіохіміотерапії, значною мірою корелює з більш сприятливими результатами для пацієнтів [13, 14]. На відміну від багатьох інших поширених видів злоякісних новоутворень, саркоми кісток часто потребують значних хірургічних втручань, які можуть різко вплинути на рухливість, функції та вигляд тіла; пацієнти та їх родини й дотепер стикаються зі складними рішеннями — вибором між ампутацією та процедурами збереження кінцівок [14]. Таким чином, наявність певної оцінки очікуваної якості життя буде корисною як для лікарів, так і для пацієнтів та їх родичів.

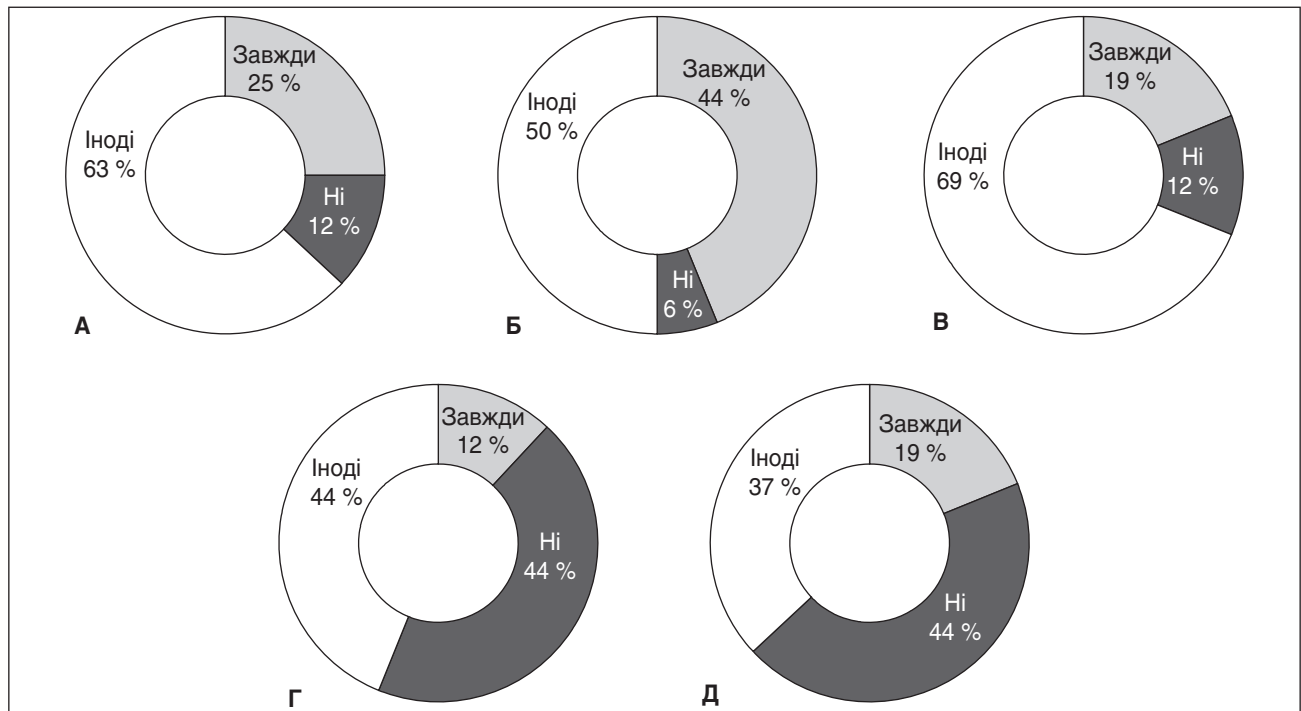


Рисунок 2. Питома вага пацієнтів (%) з неврологічними порушеннями до лікування в референтній групі: А — з порушеннями сну, Б — з депресивними станами, В — з відчуттям тривоги, Г — з погіршенням пам'яті, Д — з погіршенням уваги

Завдяки підвищенню показників безрецидивної та загальної виживаності в останні 20 років результати комплексного лікування зазначеної когорти хворих незначно поліпшилися [14, 15]. Утім, існують додаткові фактори, які можуть негативно впливати на якість

життя, зокрема хронічні стресові впливи та внутрішні психологічні негаразди [15].

Оскільки діагноз пухлини має значний безпосередній вплив на пацієнта, чіткі очікування щодо функціональних результатів, а також якості життя після операції

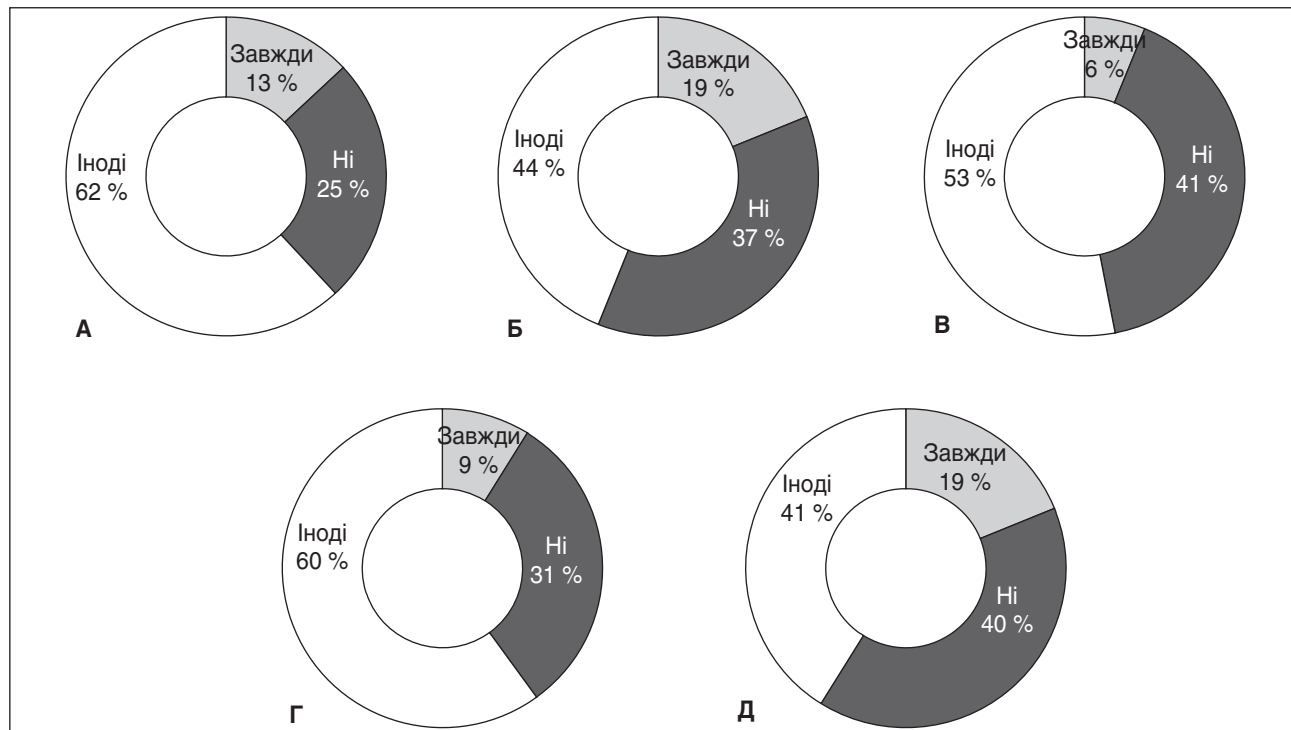


Рисунок 3. Питома вага пацієнтів (%) з неврологічними порушеннями після лікування в референтній групі: А — з порушеннями сну, Б — з депресивними станами, В — з відчуттям тривоги, Г — з погіршенням пам'яті, Д — з погіршенням уваги

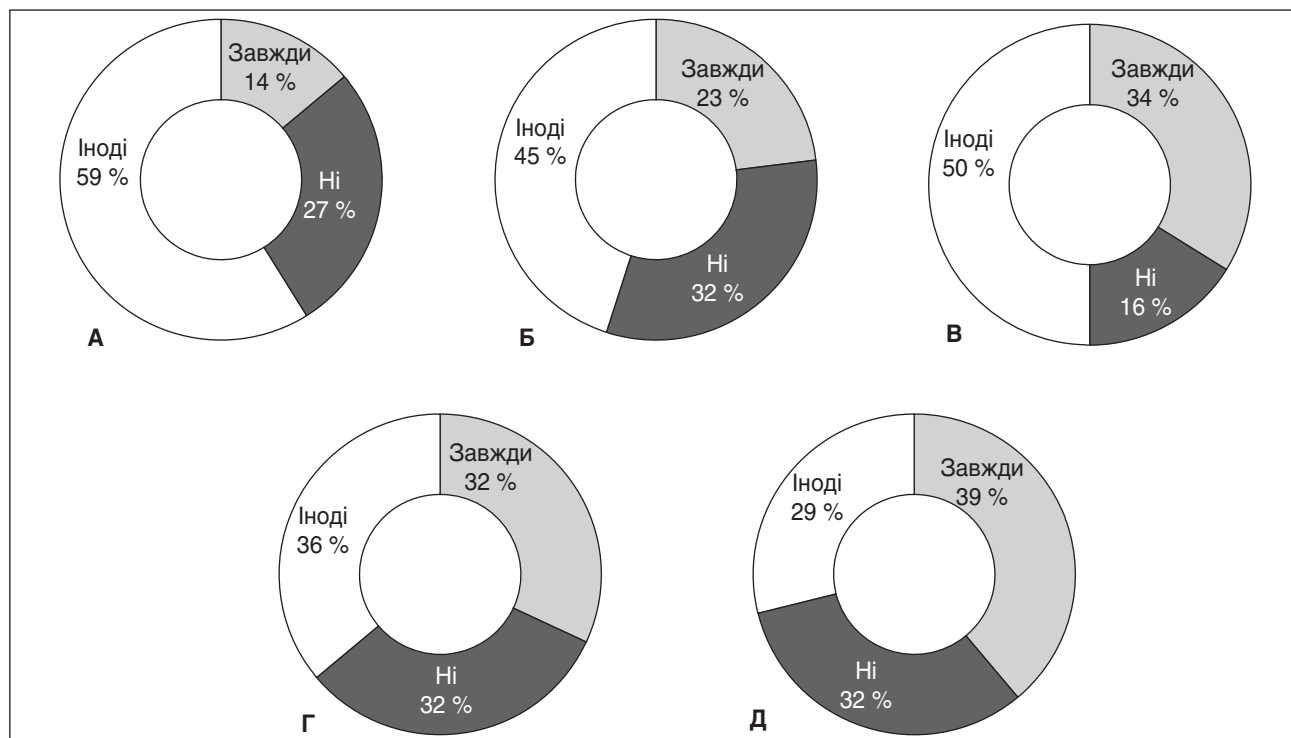


Рисунок 4. Питома вага пацієнтів (%) з неврологічними порушеннями до лікування в групі дослідження: А — з порушеннями сну, Б — з депресивними станами, В — з відчуттям тривоги, Г — з погіршенням пам'яті, Д — з погіршенням уваги

є надзвичайно важливими. Наше дослідження спрямоване на виділення неврологічного компонента в оцінці якості життя онкологічних хворих після резекції остеосарком та хондросарком нижніх кінцівок з наступним ендопротезуванням у мирний та воєнний час.

У цьому контексті відмічено, що у референтній групі, в яку увійшли хворі, що проходили лікування первинних злоякісних пухлин нижніх кінцівок до початку повномасштабного вторгнення, терапевтичний вплив спричинив значне поліпшення якості сну: якщо до лікування 25 % хворих скаржилися на постійне безсоння, то після лікування таких пацієнтів лишилося 13 %, тобто майже у 2 рази менше. Натомість у групі дослідження питома вага хворих, які мали постійну інсомнію, після проведення лікування не змінилася і становила 14 % ($p < 0,05$). У референтній групі наявність проявів депресії була зафіксована у переважної більшості пацієнтів, при цьому 44 % відчували пригнічений стан постійно. Після лікування постійну депресію відмітили 19 %, тобто майже у 2 рази менше, тоді як у групі дослідження питома вага пацієнтів з постійним відчуттям пригніченості знизилася з 23 до 18 %, тобто на 5 %.

Привертає увагу питома вага хворих з відчуттям тривоги у референтній групі та у групі дослідження до та після лікування. Якщо у референтній групі після лікування частка пацієнтів з тривожністю час від часу знизилася з 69 до 53 %, а з постійною тривожністю — у 3 рази, тобто з 19 до 6 %, то у групі дослідження показники практично не змінилися. До лікування періодично відчували тривогу 50 % хворих, постійно — 34 %, а після лікування — 52 та

32 % відповідно. Загальна кількість пацієнтів з тривожністю лишилася незмінною — 84 %, тоді як у референтній групі цей показник знизився з 88 до 59 % ($p < 0,05$).

Отже, отримані дані дають можливість дійти висновку, що наявність онкологічного захворювання у хворих на первинні злоякісні пухлини нижніх кінцівок значно впливає на індекс якості життя, що також відмічено у дослідженнях інших авторів [19, 20]. Значну роль у зниженні якості життя пацієнтів відіграють неврологічні симптоми, що можуть бути пов'язані з больовим синдромом, імуносупресією та інтоксикацією [21, 22]. Різними авторами підтверджено, що після видалення пухлини та усунення больового синдрому якість життя більшості хворих поліпшується [23]. Натомість у літературі поки що не зустрічається даних про неврологічну складову впливу на якість життя хворих на первинні злоякісні пухлини нижніх кінцівок, зокрема тривоги під час воєнного стану, тому наведені нами результати можуть доповнити сучасну базу даних про вплив хронічного стресу на перебіг захворювання.

Обмеження дослідження. До обмежень цього дослідження можна віднести те, що воно проведене серед цивільних осіб працездатного віку, хворих на первинні злоякісні пухлини кісток, при цьому відсутня група порівняння з числа пацієнтів, які мали б доброякісні пухлини кісткової системи.

Висновки

Лікування хворих на первинні злоякісні пухлини кісток нижніх кінцівок, остеосаркому і хондросар-

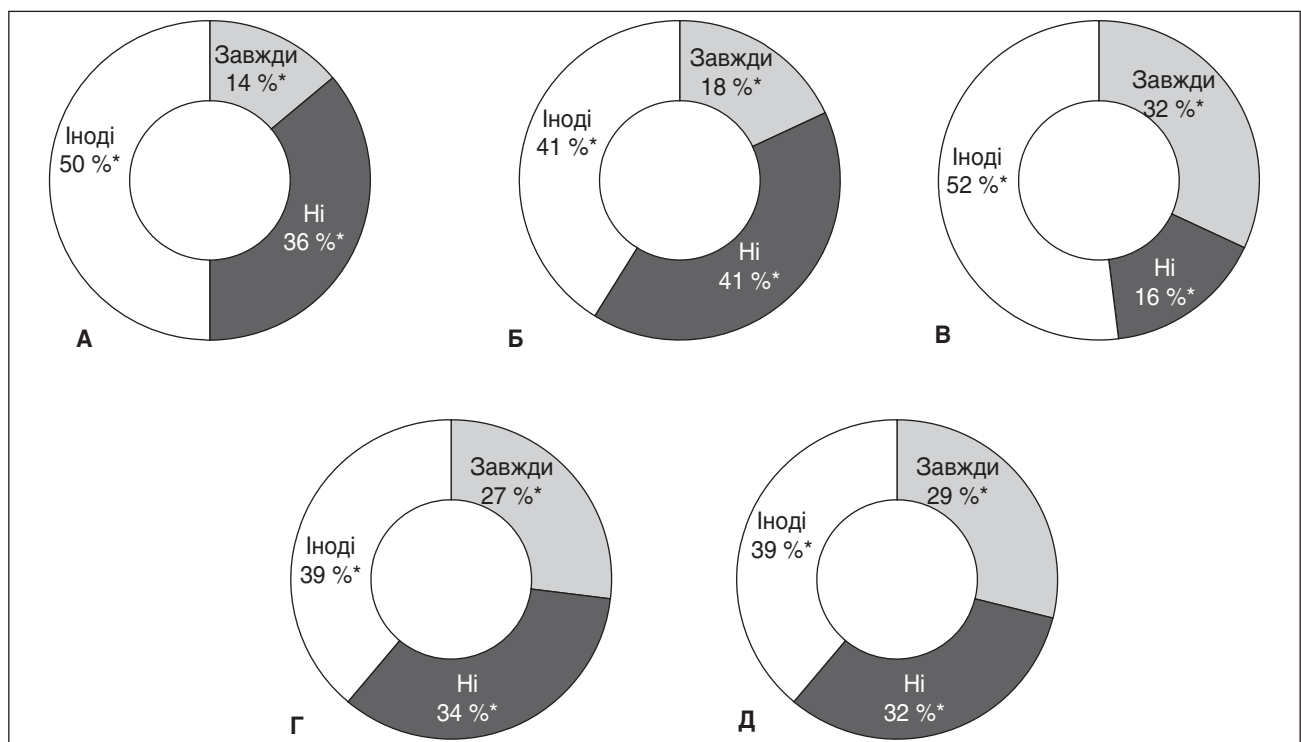


Рисунок 5. Питома вага пацієнтів (%) з неврологічними порушеннями після лікування в групі дослідження: А — з порушеннями сну, Б — з депресивними станами, В — з відчуттям тривоги, Г — з погіршенням пам'яті, Д — з погіршенням уваги

Примітка: * — порівняно з показниками референтної групи, $p < 0,05$.

кому, прогнозовано супроводжується підвищенням якості життя, але значно вищі результати продемонструвала референтна група — значення індексу якості життя пацієнтів зросло після лікування на 114,5 %, натомість у групі дослідження — на 27 %, що може свідчити про вплив неврологічної складової під час воєнного стану. Серед неврологічної симптоматики у хворих групи дослідження превалує тривожність, частота виникнення якої не зменшилася навіть після проведеного лікування і залишилася незмінною на рівні 84 %, що також говорить на користь впливу хронічного стресу під час війни. Виявлення феномену превалювання неврологічного компонента у негативному впливі на якість життя дозволить спрямувати онкологічного пацієнта до лікаря-невролога і побудувати більш повноцінну, адекватну стратегію комплексного лікування.

Перспективи подальших досліджень. У перспективі інтерес становлять дослідження, присвячені якості життя хворих на метастатичні ураження кісток.

Конфлікт інтересів та фінансова підтримка. 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. Дроботун О.В. — концепція і дизайн, збір та обробка матеріалів, редагування тексту, Терновий Н.К. — аналіз отриманих даних, редагування тексту, Коноваленко С.В. — аналіз отриманих даних, написання тексту, редагування тексту, Хмель А.В. — аналіз отриманих даних, написання тексту.

Список літератури

1. Rutland CS. Advances in Soft Tissue and Bone Sarcoma. *Cancers*. 2024;16(16):2875. doi: 10.3390/cancers16162875.
2. Frei A, Schelling G, Heesen P, Giovanoli P, Fuchs B, on behalf of Swiss Sarcoma Network. Development and Validation of the Bone Tumor Surgery Complexity Score. *Reports*. 2024;7(2):35. doi: 10.3390/cancers14061559.
3. Zhang Y, Yang J, Zhao N, et al. Progress in the chemotherapeutic treatment of osteosarcoma. *Oncol Lett*. 2018 Nov;16(5):6228-6237. doi: 10.3892/ol.2018.9434.
4. Bartelstein MK, Boland PJ. Fifty years of bone tumors. *J Surg Oncol*. 2022 Oct;126(5):906-912. doi: 10.1002/jso.27027. PMID: 36087079; PMCID: PMC9524618. doi: 10.1002/jso.27027.
5. Lawrenz JM, Styron JF, Parry M, Grimer RJ, Mesko NW. Longer duration of symptoms at the time of presentation is not associated with worse survival in primary bone sarcoma. *Bone Joint J*. 2018;100-B(5):652-661. doi: 10.1302/0301-620X.100B5.BJJ-2017-1235.R1.
6. Yu S, Yao X. Advances on immunotherapy for osteosarcoma. *Mol Cancer*. 2024 Sep 9;23(1):192. doi: 10.1186/s12943-024-02105-9.

7. Gazendam A, Popovic S, Parasu N, Ghert M. Chondrosarcoma: A Clinical Review. *J Clin Med*. 2023 Mar 26;12(7):2506. doi: 10.3390/jcm12072506.

8. Ren J, Zhao C, Sun R, et al. Augmented drug resistance of osteosarcoma cells within decalcified bone matrix scaffold: The role of glutamine metabolism. *Int J Cancer*. 2024 Jan 9. doi: 10.1002/ijc.34841. Epub ahead of print. PMID: 38196144.

9. Leng Y, Li J, Long Z, et al. Osteoblast-derived exosomes promote osteogenic differentiation of osteosarcoma cells via URG4/Wnt signaling pathway. *Bone*. 2024 Jan;178:116933. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2023.116933>.

10. Gerrand C, Athanasou N, Brennan B, et al. UK guidelines for the management of bone sarcomas. *Clin Sarcoma Res*. 2016;6:7. doi: 10.1186/s13569-016-0047-1.

11. Salom M, Chiari C, Alessandri JMG, Willegger M, Windhager R, Sanpera I. Diagnosis and staging of malignant bone tumours in children: what is due and what is new? *J Child Orthop*. 2021 Aug 20;15(4):312-321. doi: 10.1302/1863-2548.15.210107. PMID: 34476020; PMCID: PMC8381400.

12. Childs A, Gerrand C, Brennan B, et al. A Prospective Observational Cohort Study for Newly Diagnosed Osteosarcoma Patients in the UK: ICONIC Study Initial Results. *Cancers (Basel)*. 2024 Jun 27;16(13):2351. doi: 10.3390/cancers16132351.

13. Evans DR, Lazarides AL, Visgauss JD, et al. Limb salvage versus amputation in patients with osteosarcoma of the extremities: An update in the modern era using the national cancer database. *BMC Cancer*. 2020;20(1):995. doi: 10.1186/s12885-020-07502-z.

14. Monsereenusorn C, Alcasabas AP, Loh AHP, et al. Impact of treatment refusal and abandonment on survival outcomes in pediatric osteosarcoma in Southeast Asia: a multicenter study. *Pediatr Blood Cancer*. 2022;69(4):e29556. doi: 10.1002/psc.29556.

15. Mthethwa PG, Marais LC, Aldous CM. Prognostic factors for overall survival of conventional osteosarcoma of the appendicular skeleton. *Bone & Joint Open*. 2024 Mar 13;5(3):210-217. doi: 10.1302/2633-1462.53.BJO-2023-0159.R1.

16. de Ligt KM, Aaronson NK, Liegl G, Nolte S; EORTC Quality of Life Group. Updated normative data for the EORTC QLQ-C30 in the general Dutch population by age and sex: a cross-sectional panel research study. *Qual Life Res*. 2023 Sep;32(9):2477-2487. doi: 10.1007/s11136-023-03404-2. Epub 2023 Apr 9. PMID: 37031427; PMCID: PMC10393831.

17. Annunziata MA, Muzzatti B, Bidoli E, et al. Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) accuracy in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2020 Aug;28(8):3921-3926.

18. Dautzenberg G, Lijmer J, Beekman A. Diagnostic accuracy of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) for cognitive screening in old age psychiatry: Determining cutoff scores in clinical practice. Avoiding spectrum bias caused by healthy controls. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2020 Mar;35(3):261-269.

19. Fernando-Canavan L, Abraham P, Devlin N, Tran-Duy A. Health-related quality of life in patients with extremity bone sarcoma after surgical treatment: a systematic review. *Qual Life Res.* 2024 May;33(5):1157-1174. doi: 10.1007/s11136-023-03554-3.

20. Smeland S, Bielack SS, Whelan J, et al. Survival and prognosis with osteosarcoma: outcomes in more than 2000 patients in the EURAMOS-1 (European and American Osteosarcoma Study) cohort. *Eur J Cancer.* 2019;109:36-50. doi: 10.1016/j.ejca.2018.11.027.

21. Gyawali S, Tiwari S, Sah GS, et al. Prevalence of sleep disorders in patients with advanced cancer: a cross-sectional study. *Ann Med Surg (Lond).* 2024 May 28;86(7):3954-3958. doi: 10.1097/MS9.0000000000002232.

22. Dixit J, Gupta N, Kataki A, et al. Health-related quality of life and its determinants among cancer patients: evidence from 12,148 patients of Indian database. *Health Qual Life Outcomes.* 2024 Mar 13;22(1):26. doi: 10.1186/s12955-024-02227-0.

23. Kruiswijk AA, Dorleijn DMJ, Marang-van de Mheen PJ, van de Sande MAJ, van Bodegom-Vos L. Health-Related Quality of Life of Bone and Soft-Tissue Tumor Patients around the Time of Diagnosis. *Cancers (Basel).* 2023 May 17;15(10):2804. doi: 10.3390/cancers15102804.

Отримано/Received 09.10.2024

Рецензовано/Revised 26.11.2024

Прийнято до друку/Accepted 03.12.2024

Information about authors

Oleg Drobotun, PhD, Associate Professor, Department of Traumatology and Orthopedics, O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-5404-141X>
Nikolai Ternovyy, MD, DSc, PhD, Professor, Leading Researcher, Department of Tumor Process Monitoring and Therapy Design, Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-8769-0451>

Sergii Konovalenko, PhD, Junior Researcher, Department of Tumor Process Monitoring and Therapy Design, RE Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-9212-9255>

Anna Khmel, Clinical oncologist, chemotherapist, Specialized mammological center, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0009-0006-6131-8022>

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 in any form have been or will be received from any commercial party directly or indirectly related to the subject of this article.

Authors' contribution. O.V. Drobotun — concept and design, collection and processing of materials, editing the text; N.K. Ternovyy — analysis of the data obtained, editing the text; S.V. Konovalenko — analysis of the data obtained, writing the text, editing the text; A.V. Khmel — analysis of the data obtained, writing the text.

O. Drobotun¹, N. Ternovyy², S. Konovalenko², A. Khmel³

¹O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²RE Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

³Specialized Mammology Center, Kyiv, Ukraine

Assessment of the impact of surgical treatment of primary malignant bone tumors on the quality of life of patients in peacetime and in the realities of wartime in Ukraine

Abstract. Background. The experience of researchers and clinicians in many clinics around the world shows that primary malignant bone tumors are one of the least studied groups of neoplasms, the diagnosis and treatment of which is a difficult task. The **purpose** was to assess the impact of surgical treatment of primary malignant bone tumors on the quality of life of patients in peacetime and in the realities of wartime in Ukraine. **Materials and methods.** Surgical treatment of 76 subjects with primary malignant tumors of the lower extremities (osteosarcoma and chondrosarcoma) was carried out: 32 patients were treated from 2019 to 2021, and 44 patients from 2022 to 2024. Patient's quality of life index before and 3 weeks after surgical treatment was measured by the simplified version of the QLQ-C30 questionnaire, neurological component was evaluated according to our integrated version of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) for hospitalized cancer patients and the Montreal MoCA scale. **Results.** In the study group, the value of the quality of life index after treatment was 27.0 % higher than the value before treatment. In contrast, in the reference group, which

shows data before the start of martial law, the value of the quality of life index increased after treatment by 114.5 %. In the reference group after treatment, the percentage of subjects with occasional anxiety decreased from 69 to 53 %, and with constant anxiety — by 3 times, that is, from 19 to 6 %; in the study group, the indices significantly did not change. The overall number of persons with anxiety remained unchanged at 84 %, while in the reference group, this index decreased from 88 to 59 %. **Conclusions.** Significantly higher results in improving the quality of life were demonstrated by the reference group — the value of the quality of life index of patients increased by 114.5 % after treatment. Among the neurological symptoms in the study group, anxiety prevails, the frequency of which did not decrease even after the treatment and remained unchanged at the level of 84 %, which also confirms the influence of chronic stress during the war.

Keywords: bone tumors; osteosarcoma; chondrosarcoma; treatment; quality of life; neurological manifestations; anxiety; martial law

Танасієнко П.В.¹, Василов В.В.²

¹Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

²КНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня» м. Чернівці, Україна

Порівняльна характеристика різних методик остеосинтезу у поранених з вогнепальними пошкодженнями довгих кісток

Резюме. Актуальність. У структурі бойових пошкоджень превалюють вогнепальні поранення кінцівок, які становлять 50–80 % усіх поранень, з них 57,3 % є множинними. Щонайменше одна чверть усіх бойових травм пов'язана з нижніми кінцівками. **Мета** дослідження: порівняння та вибір оптимальної системи остеосинтезу задля поліпшення надання медичної допомоги пораненим з вогнепальними ураженнями довгих кісток. **Матеріали та методи.** Для виконання цілей дослідження проведено аналіз 174 випадків пошкоджень довгих кісток, отриманих у результаті сучасних бойових дій під час повномасштабного вторгнення росії у період з 2022 по 2024 рік. У дослідженні було сформовано дві групи. До першої групи увійшло 93 пацієнти, яким проведений послідовний остеосинтез, що становило 53,4 % загального масиву. До другої групи було віднесено 81 пацієнта з проведеним одноетапним черезкістковим зовнішнім остеосинтезом, що становило 46,6 % загального масиву. **Результати.** Серед пацієнтів з конверсійним остеосинтезом повне зрощення спостерігалось у 73,1 % пацієнтів, що на 11,5 % більше, ніж при використанні одномоментного остеосинтезу. Серед поранених з конверсійним остеосинтезом сповільнену консолідацію переломів спостерігали в 11,8 %, при використанні одномоментного остеосинтезу цей показник становив 17,3 %. У пацієнтів з конверсійним остеосинтезом рідше виявляли остеомієліт, який спостерігали в 25,8 % випадків. Нагноєння рани й нестабільність імпланта були виявлені у 14,5 % пацієнтів. **Висновки.** Використання методики двохетапного конверсійного остеосинтезу у поранених з ізольованими вогнепальними переломами довгих кісток кінцівок забезпечує досягнення у них кращих анатомічних і функціональних результатів порівняно з методикою черезкісткового одномоментного остеосинтезу. При використанні конверсійного методу остеосинтезу значно зменшилась кількість інфекційних післяопераційних ускладнень, зокрема розвитку остеомієліту, нагноєння рани. Дані нашого дослідження свідчать про пріоритетне використання саме конверсійної методики остеосинтезу у пацієнтів з вогнепальними пораненнями довгих кісток.

Ключові слова: поранені; конверсійний остеосинтез; черезкістковий остеосинтез; вогнепальні поранення

Вступ

Російське вторгнення в Україну в лютому 2022 року призвело до великої кількості втрат серед військових і цивільних осіб із значними відмінностями між джерелами. Нещодавно опубліковані звіти про оцінки уряду США свідчать про те, що від 189 500 до 223 000 російських солдатів було вбито чи поранено; цифри втрат України становлять від 124 500 до 131 000 солдатів убитими чи пораненими. Станом на 3 квітня 2023 року Комісія ООН з прав людини зафіксувала 22 607 жертв серед цивільного населення з моменту вторгнення, серед них 8451 убитий і 14 156 поранених [1]. Сучасна медична наука при характеристиці

воєнних конфліктів, які відбувались у світі останніми десятиліттями, вказує на переважання звичайних видів вогнепальної зброї та мінно-вибухових пристроїв у них, що, у свою чергу, зумовлює переважання поранень кінцівок у структурі бойових санітарних втрат. В.П. Майданюк та співавт. (2024) вказують, що поранення кінцівок у структурі мінно-вибухової травми становлять 50–60 %. Автори підкреслюють, що ця категорія поранених має великий потенціал як резерв у відновленні, і саме тому якісне відновлення боєздатності цих пацієнтів є пріоритетом у роботі медичної служби [2]. У структурі бойових пошкоджень превалюють вогнепальні поранення кінцівок, які ста-

новлять 50–80 % від усіх поранень, з них 57,3 % мають множинний характер. Щонайменше одна чверть усіх бойових травм пов'язана з нижніми кінцівками. У структурі санітарних втрат поранення м'яких тканин кінцівок становлять 30–43 %, вогнепальні переломи кісток — 35–40 %, великих суглобів — 17 %, магистральних судин — 7,5–9,0 %, а нервових стовбурів кінцівок — 11–13 %. Залежно від причини отримання поранення 65–80 % становлять вибухові пристрої, 18–33,2 % — вогнепальні поранення, 12 % — інші. За умови вибухових поранень ризик ампутації набагато більший, ніж при вогнепальних пораненнях [3]. За даними Д.М. Лисуна (2019), клініко-нозологічні характеристики постраждалих внаслідок сучасних бойових дій, що відзначаються на тактичному етапі надання медичної допомоги, демонструють, що пошкодження нижніх кінцівок становлять 62,02 %, а верхніх — 36,98 %, тобто пошкодження нижніх кінцівок преважують над верхніми. Первинно відкриті (вогнепальні) переломи становлять 12,06 % від усіх переломів або 2,61 % від пошкоджень кінцівок, причому найменше становлять пошкодження передпліччя — 1,40 %, найбільше — стопа — 4,76 % [4].

У хірургії пошкоджень остаточно не вирішено питання про можливість та показання до використання оперативних технологій раннього внутрішнього остеосинтезу в умовах вогнепальної рани [5, 6]. Зокрема, детального аналізу потребують стратегічні установки техніки виконання остеосинтезу після вогнепальних переломів кінцівок, методологія та тактичні прийоми зовнішнього й внутрішнього остеосинтезу. Наведені вище фактори свідчать про важливість проблеми оптимізації лікування поранених з вогнепальними переломами довгих кісток кінцівок та необхідність використання всіх можливостей сучасної медицини.

Мета дослідження — порівняння та вибір оптимальної системи остеосинтезу задля поліпшення надання медичної допомоги пораненим з вогнепальними ураженнями довгих кісток.

Матеріали та методи

Популяція

Для досягнення цілей дослідження ми провели аналіз 174 випадків пошкоджень довгих кісток, отриманих у результаті сучасних бойових дій під час повномасштабного вторгнення росії у період з 2022 по 2024 рік. Усі пацієнти були військовими, які отримали поранення під час бойових дій. Пацієнти, що брали участь у дослідженні, перебували на лікуванні у КНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня» на етапі кваліфікованої медичної допомоги. Усі пацієнти отримали у повному обсязі хірургічну допомогу на трьох попередніх етапах медичної евакуації.

Критерії включення до масиву дослідження:

- 1) вік старше за 18 років;
- 2) приналежність до військової служби;
- 3) отримання поранення довгих кісток у результаті сучасних бойових дій;
- 4) період отримання поранення з 2022 по 2024 рік;

5) лікування у КНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня» на етапі спеціалізованої медичної допомоги.

Критерії невключення до масиву дослідження:

- 1) вік молодше за 18 років;
- 2) отримання поранення довгих кісток у результаті інших обставин;
- 3) наявність соматичної патології, що могла вплинути на результати дослідження;
- 4) переведення з іншого лікувального закладу на етапі спеціалізованої медичної допомоги.

У дослідженні було сформовано дві групи. До першої групи увійшло 93 пацієнти, яким проведений послідовний остеосинтез, що становило 53,4 % загального масиву. До другої групи було віднесено 81 пацієнта з проведеним одноетапним черезкістковим зовнішнім остеосинтезом, що становило 46,6 % загального масиву. За статевою ознакою всі 100 % пацієнтів були чоловічої статі. Середній вік пацієнтів коливався від 22 до 49 років і в середньому становив $30,5 \pm 5,2$ року.

Дослідження проводили відповідно до умов Гельсінської декларації за схвалення Комісії з питань етики Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова (протокол № 11 від 21.03.2023). Усі учасники підписали добровільну інформовану згоду на участь у цьому дослідженні, обстеженні та лікуванні.

Методи дослідження

Усі пацієнти, що брали участь у нашому дослідженні, обстежувались за допомогою лабораторного, рентгенологічного, сонографічного та інших методів дослідження.

Для визначення ефективності запропонованих методів лікування вогнепальних поранень довгих кісток нами використовувались критерії досягнених результатів, які включали:

- повне зрощення;
- зрощення з деформацією;
- сповільнену консолидацію;
- хибний суглоб;
- зрощення з укороченням.

Статистичну обробку проводили за допомогою методів непараметричної статистики. З огляду на чисельність ознак, які аналізувались, та необхідність забезпечення одноманітності результативних показників, для здійснення коректного порівняння нами була обрана методика обрахування коефіцієнта поліхоричного показника зв'язку, запропонована К. Пірсоном. Розраховані значення критерію вірогідності Пірсона порівнювались з критичними значеннями його в таблицях Снедекора із застосуванням обсягу помилки в 5 % та ступеня вільності ($K = 1$), що зумовлене впливом закону диз'юнкції.

Результати

Проведений аналіз вогнепальної травми, отриманої під час сучасних бойових дій у пацієнтів, що брали участь у нашому дослідженні, вказав на відмінності

між низькоенергетичними та високоенергетичними пошкодженнями довгих кісток. Так, основними ознаками низькоенергетичних пошкоджень були менший об'єм пошкоджених м'яких тканин, довжина кісткового дефекту не перевищувала 3 см, мала кількість відламків, їх досить великий розмір, незначне зміщення відламків, відсутність поранення судинно-нервового пучка, малі мікроструктурні зміни м'яких тканин. Варто зауважити, що найчастіше ці переломи відповідали I та II типам за класифікацією Gustillo-Anderson (1984). Застосування цієї класифікації зумовлено широким використанням її для характеристики як при цивільній травмі, так і для бойових пошкоджень [1]. За наявності високоенергетичних вогнепальних поранень довгих кісток характерними ознаками були значний об'єм пошкодження м'яких тканин, довжина ранового каналу більше ніж 3 см, велика кількість дрібних кісткових відламків, які не мають зв'язку з анатомічними структурами кінцівки, наявність пошкоджень судинно-нервового пучка, велика площа забруднення м'яких тканин. Зазвичай високоенергетичні пошкодження відносились до типів IIIA, IIIB та IIIC за класифікацією Gustillo-Anderson.

На рис. 1 наведено розподіл результатів лікування у дослідних групах згідно з критеріями оцінки результатів лікування. Так, серед пацієнтів з конверсійним остеосинтезом повне зрощення спостерігалось у 73,1 % пацієнтів, що на 11,5 % більше, ніж за умови використання одномоментного остеосинтезу. Пацієнти, результатом лікування яких було зрощення з деформацією, навпаки, превалювали в другій групі. Відмін-

ності у результаті лікування «зрощення з деформацією» були вірогідними ($p \leq 0,05$) і становили 1,6.

Сповільнену консолідацію також вірогідно частіше виявляли у пацієнтів другої групи. Якщо серед поранених з конверсійним остеосинтезом сповільнена консолідація переломів спостерігалась у 11,8 %, то при використанні одномоментного остеосинтезу цей показник становив 17,3 %. Різниця між вказаними показниками становила 1,5 раза. Подібну тенденцію спостерігали й у когорті постраждалих з хибними суглобами. Якщо у першій групі таких пацієнтів було 4,3 %, то у другій групі цей показник становив 7,4 %, що також було в 1,7 раза частіше.

Деяко іншою була тенденція серед пацієнтів, у яких результатом лікування було зрощення з укороченням кінцівки. У першій групі такий результат був виявлений у 2,2 %, а у другій групі подібних пацієнтів виявлено не було.

Ще одним показником, який впливав на вибір методики остеосинтезу, була наявність ускладнень інфекційного та неінфекційного характеру після лікування запропонованими методиками. Ускладнення серед пацієнтів першої групи були виявлені у 14 випадках, що становило 15,1 %. Серед пацієнтів другої групи ускладнення були виявлені у 21 випадку, що становило 25,9 %. Структура ускладнень наведена на рис. 2.

У пацієнтів з різними методиками остеосинтезу структура ускладнень відрізнялась. В основній групі найчастіше причиною ускладнень була потреба у рестоосинтезі. Це ускладнення виявлено у 35,7 % па-

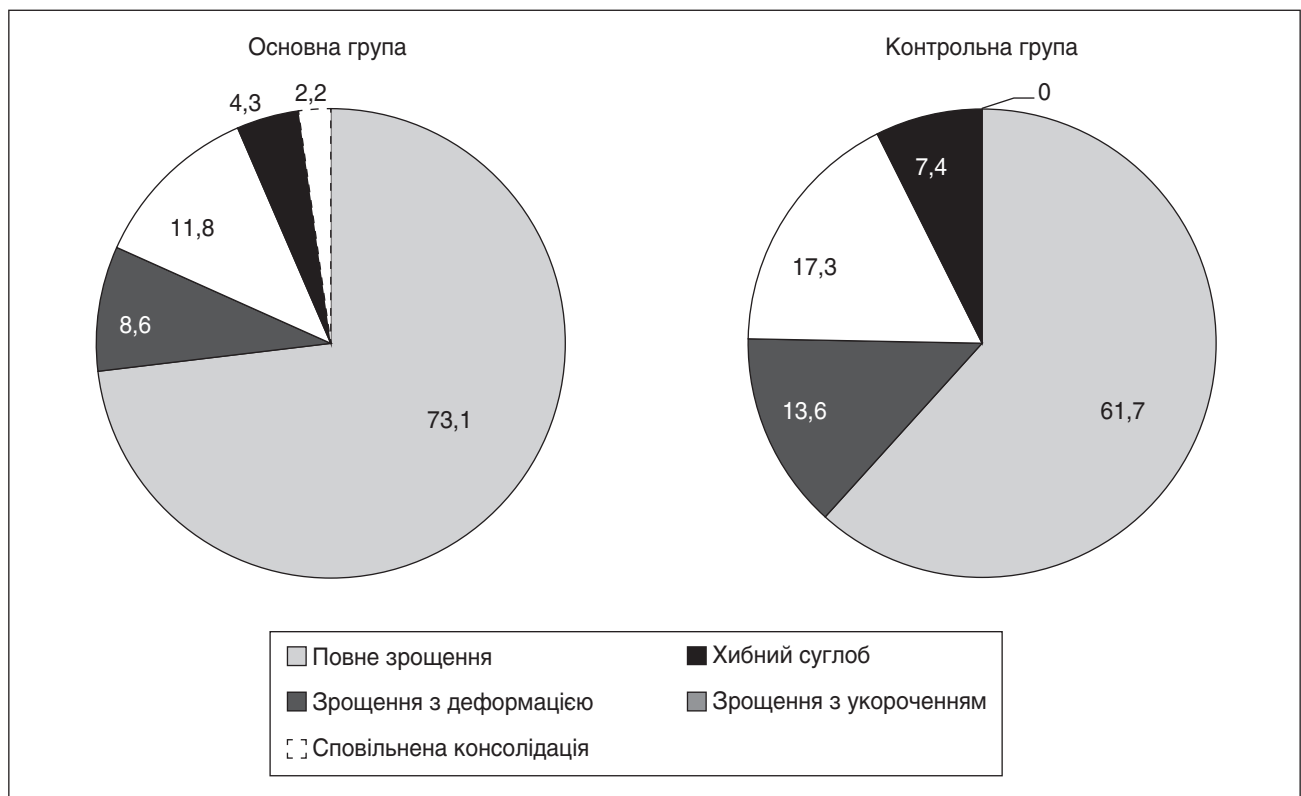


Рисунок 1. Результати лікування у дослідних групах

цієнтів з ускладненнями у цій групі. Серед пацієнтів другої групи це ускладнення виявлено не було. У першій групі дещо рідше виявляли остеомієліт (25,8 %). У контрольній групі це ускладнення зустрічалось вірогідно ($p \leq 0,01$) частіше (у 38,1 % випадків). Нагноєння рани та нестабільність імпланта в основній групі були виявлені у 14,5 % пацієнтів. У контрольній групі обидва ці ускладнення зустрічались частіше: нагноєння рани у 23,8 % випадків, а нестабільність імпланта — у 19,0 % хворих. Цікавим виявився розподіл масиву спостереження за ознакою потреби в кістковій аутопластиці. В обох групах спостереження потреба у кістковій пластиці становила 9,5 % випадків. Стільки ж пацієнтів отримали контрактуру суглоба в результаті лікування у контрольній групі. Серед пацієнтів основної групи це ускладнення виявлено не було.

Обговорення

Проблема лікування вогнепальних поранень кінцівок серед постраждалих від сучасних бойових дій залишається актуальною у зв'язку з високою летальністю та інвалідизацією, обумовленими тяжкістю стану та пошкодженням, а також термінами та характером виконаної реконструкції. Розвиток травматичного шоку при переломах кінцівок найчастіше відбувається при переломах стегнової кістки і таза, при цьому смертність при такій травмі досягає 27,3 % [7]. Інші переломи кінцівок при бойових пораненнях, наприклад переломи кісток гомілки, які становлять 11–23 %, плечової кістки — 4–9 %, кісток передпліччя — 2–7 %,

навіть після лікування можуть закінчуватися несприятливим результатом чи ускладненням [8]. Частина ускладнень, як-от вторинне зміщення, утворення контрактур, хибних суглобів, тромбози глибоких вен, можливі при використанні гіпсових пов'язок або системи скелетного витяжіння, однак цими методами не можна нехтувати, особливо у пацієнтів із вкрай тяжкими пораненнями, у стані, що не дозволяє виконати ранню ортопедичну реконструкцію [9].

Перехід на внутрішню фіксацію переломів з блокуючими інтрамедулярними стержнями (БІОС) або накісною пластиною почав використовуватись відносно недавно. Ця методика називається послідовним остеосинтезом і набуває широкого застосування як у країнах НАТО, так і під час повномасштабної війни в Україні. Цей метод являє собою виконання конверсії методу остеосинтезу з зовнішнього на внутрішній за допомогою БІОС або накісної пластини [10]. Перехід на внутрішню фіксацію переломів з використанням БІОС або накісних пластин має здійснюватись тільки при задовільному стані м'яких тканин над кістковими відломками і ділянкою перелому. Перед проведенням конверсії апарат зовнішньої фіксації демонтується, кінцівка іммобілізується, зокрема використовується система скелетного витяжіння. Надалі пацієнту виконуються перев'язки з метою контролю за станом стрижневих отворів та простежуються етапи загоєння ран аж до моменту повного відходження корок. Оптимальний термін від моменту демонтажу апарата до подальшого оперативного втручання становить приблизно 10–14 днів, але цей термін є умовним,

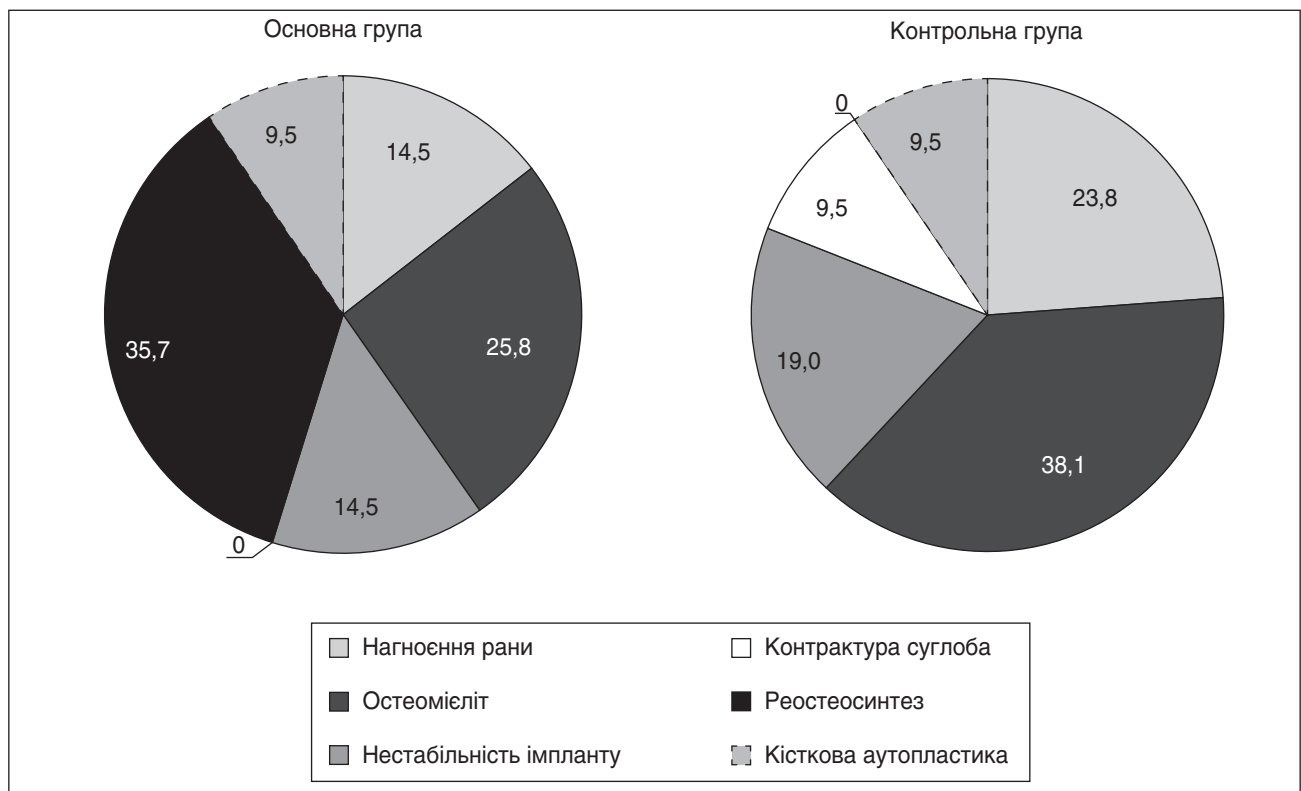


Рисунок 2. Структура ускладнень у дослідних групах

оскільки чіткий термін встановлюється індивідуально залежно від особливостей регенераторних систем організму [11, 12]. У деяких випадках лікування дефектів м'яких тканин триває за допомогою мінімально інвазивних методів зовнішньої позавогнищевої фіксації. Перехід від одноплосинного стрижньового апарата на компресійно-дистакційний апарат Ілізарова у пацієнтів з великими кістковими дефектами забезпечує можливість закритого управління кістковими відламками у більшості пацієнтів з наступною стабільною фіксацією переломів [13]. Принцип конверсійного остеосинтезу полягає в заміні зовнішніх систем фіксації зануреними металоконструкціями. С.О. Деркач (2023) зауважив, що конверсійний остеосинтез є комплексним методом, і саме введення поняття аргументованої конверсії має зважати на великий спектр показників, до яких входять і лабораторні, і інструментальні дослідження, а також технічне оснащення. Ці показники в подальшому дозволяють лікарю зробити аналіз лікувально-діагностичного процесу і лише після цього приймати рішення щодо доцільності виконання ремонту існуючої зовнішньої системи [10]. Подібні дані наводять також інші автори [14–16]. Критеріями для переходу на внутрішній остеосинтез є нормалізація загальних показників тіла, гемодинаміки (гемоглобін понад 90 г/л, артеріальний тиск понад 90 мм рт.ст.); спадіння набряків м'яких тканин; заживлення ран [17]. Х. Суй та співавт. (2018) вказують, що використання конверсійного остеосинтезу дозволяє скоротити час госпіталізації, оминати додаткові оперативні втручання і пришвидшити повернення постраждалих на амбулаторне лікування [18].

Вищенаведені результати вказують, що при дотриманні вдосконаленої конверсійної тактики ведення пацієнтів з вогнепальними переломами довгих кісток порівняно з традиційною методикою суттєво змінювалася як структура ускладнень післяопераційного періоду, так і їхня частота [19]. Причому у пацієнтів основної клінічної групи щодо пацієнтів клінічної групи порівняння найбільш суттєвим виявилось різке зменшення частоти ускладнень, що потребують повторної госпіталізації та оперативного втручання. Порівняльний аналіз ефективності та особливостей застосування на етапах спеціалізованої травматологічної допомоги двох методик остеосинтезу у поранених з вогнепальними переломами довгих кісток кінцівок дозволив отримати низку нових даних і зробити деякі практично важливі узагальнення [20, 21]. Серед цих узагальнень слід виділити перш за все виявлені відмінності в результатах лікування поранених, яким застосовувався виключно черезкістковий або двохетапний послідовний остеосинтез. Саме ці дані вказують на пріоритетне використання конверсійного остеосинтезу у пацієнтів з вогнепальними пораненнями довгих кісток, що дозволяє нам рекомендувати цей метод як основний у клінічній практиці надання медичної допомоги цій категорії хворих.

Обмеження дослідження. У нашого дослідження є декілька обмежень. Усі пацієнти нашого дослідження

отримали вогнепальні поранення довгих кісток під час сучасних бойових дій. Пацієнти з такою травмою, отриманою у мирний час, були відсутні у нашому масиві, оскільки ці пацієнти проходили лікування в іншому лікувально-профілактичному закладі. Ще одним обмеженням є невелика кількість вибірки, що відповідає критеріям включення у дослідження.

Висновки

Використання методики двохетапного конверсійного остеосинтезу у поранених з ізольованими вогнепальними переломами довгих кісток кінцівок забезпечує досягнення у них кращих анатомічних і функціональних результатів порівняно з методикою черезкісткового одномоментного остеосинтезу, що підтверджено меншою частотою інфекційних післяопераційних ускладнень, зокрема остеомиєліту та нагноєнь рани. Дані нашого дослідження свідчать про пріоритетне використання саме конверсійної методики остеосинтезу у пацієнтів з вогнепальними пораненнями довгих кісток.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при аналізі результатів та написанні даної статті.

Інформація про фінансування. Фінансування відбувається за кошти Державного бюджету України, зокрема МОЗ України.

Внесок авторів. Танасієнко П.В. — концепція та дизайн дослідження, аналіз отриманих даних, корекція тексту, статистична обробка; Василов В.В. — аналіз даних літературних джерел, відбір пацієнтів, написання статті.

Список літератури

1. Офіс Комісії ООН з прав людини. Оперативна реакція УВКБ ООН, оновлення доставки; 2023 рік. Available from: <https://www.unhcr.org/ua/61543-ukraine-emergency-unhcr-operational-response-delivery-updates.html>.
2. Майданюк В.П., Тодуров І.М., Печиборщ В.П., Якимець В.М., Волянський П.Б., Вороненко В.В. Наслідки терору в Україні та медичний захист. Вісник морської медицини. 2024. № 1 (102). С. 8-18. DOI: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.10967547>.
3. Kaufman EJ, Wiebe DJ, Xiong RA, Morrison CN, Seamon MJ, Delgado MK. Epidemiologic Trends in Fatal and Nonfatal Firearm Injuries in the US, 2009-2017. JAMA Intern Med. 2021 Feb 1;181(2):237-244. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6696. PMID: 33284327; PMCID: PMC7851729.
4. Лисун Д.М. Пошкодження кінцівок внаслідок сучасних бойових дій: клініко-епідеміологічний аналіз. Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.21 «травматологія та ортопедія». Київ, 2019. 156 с.
5. Рушай А.К., Байда М.В., Мартинчук О.О., Мусієнко О.С., Фам Д.К. Експериментальне обґрунтування

оптимальних конструкційних властивостей кільцевих спице-стрижневих фіксаторів. Травма. 2022. Т. 23. № 4. doi: 10.22141/1608-1706.4.23.2022.907.

6. Tisnovsky I, Katz SD, Pincay JI, Garcia Reinoso L, Redfern JAI, Pascal SC, Wham BC, Naziri Q, Suneja N. Management of gunshot wound-related hip injuries: A systematic review of the current literature. *J Orthop*. 2020 Dec 30;23:100-106. doi: 10.1016/j.jor.2020.12.029. PMID: 33488004; PMCID: PMC7804341.

7. Petfield JL, Lewandowski LR, Stewart L, Murray CK, Tribble DR. IDCRP Combat-Related Extremity Wound Infection Research. *Mil Med*. 2022 May 4;187 (Suppl 2):25-33. doi: 10.1093/milmed/usab065. PMID: 35512376; PMCID: PMC9278329.

8. Хоменко І.П., Король С.О., Лурін І.А., Чеплівлі А.Л., Січінава Р.М. Наукове обґрунтування конверсії методу остеосинтезу вогнепальних переломів довгих кісток в системі медичного забезпечення Збройних Сил України. *Світ медицини та біології*. 2019. № 4(70). С. 177-182. doi: 10.26724/2079-8334-2019-4-70-177-182.

9. Naga HI, Azoury SC, Othman S, Couto JA, Mehta S, Levin LS, Butler PD, Kovach SJ 3rd. Short- and Long-Term Outcomes following Severe Traumatic Lower Extremity Reconstruction: The Value of an Orthoplastic Limb Salvage Center to Racially Underserved Communities. *Plast Reconstr Surg*. 2021 Sep 1;148(3):646-654. doi: 10.1097/PRS.00000000000008277. PMID: 34432698.

10. Бойова травма. Апарати зовнішньої фіксації в системі лікування поранених із вогнепальними переломами. Режим доступу: <https://health-ua.com/article/74188-bojova-travma-apatari-zovnshno-fksats-vsystem-lkuvannya-poranenih-zvognep>.

11. Півень Ю.М., Ляховський В.І. Вибір методу хірургічного лікування при багатофрагментарних переломах з урахуванням порушення кровозабезпечення проксимального відділу плечової кістки. *Травма*. 2022. Т. 23(6). С. 32-38. doi: 10.22141/1608-1706.6.23.2022.922.

12. Azoury SC, Stranix JT, Kovach SJ, Levin LS. Principles of Orthoplastic Surgery for Lower Extremity Reconstruction: Why Is This Important? *J Reconstr Microsurg*. 2021 Jan;37(1):42-50. doi: 10.1055/s-0039-1695753. Epub 2019 Aug 27. PMID: 31454835.

13. Борзих Н.О., Страфун О.С., Власенко М.О. Хірургічне лікування поранених із вогнепальними проникними ушкодженнями ліктьового суглоба. *Ортопедия, травматология и протезирование*. 2018. № 1. С. 29-33. doi: 10.15674/0030-59872018129-33.

14. Жердев І.І., Лоскутов О.Є., Доманський А.М., Томілін В.М., Топка О.В., Якушев С.О. Наш досвід лікування вогнепальних поранень кінцівок. *Матеріали XVIII З'їзду ортопедів-травматологів України: Тези доповіді*. ІФ., 2019. С. 68.

15. Mathieu L, Durand M, de L'escalopier N, Bertani A, Rongieras F, Collombet JM. Challenges and solutions for reconstruction of combat extremity injuries encountered during high-intensity warfare. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2024 Jan 18. doi: 10.1007/s00068-023-02419-1. Epub ahead of print. PMID: 38236390.

16. Matsumura T, Takahashi T, Miyamoto O, Saito T, Kimura A, Takeshita K. Clinical outcome of conversion from external fixation to definitive internal fixation for open fracture of the lower limb. *J Orthop Sci*. 2019 Sep; 24(5):888-893. doi: 10.1016/j.jos.2019.01.009. Epub 2019 Feb 13.

17. Baus A, Bich CS, Grosset A, de Rousiers A, Duhoux A, Brachet M, et al. Medical and surgical management of lower extremity war-related injuries. Experience of the French Military Health Service (FMHS). *Ann Chir Plast Esthet*. 2020;65:447-78.

18. Cui X, Chen H, Rui Y, Niu Y, Li H. Two-stage open reduction and internal fixation versus limited internal fixation combined with external fixation: a meta-analysis of postoperative complications in patients with severe Pilon fractures. *J Int Med Res*. 2018 Jul;46(7):2525-2536. doi: 10.1177/0300060518776099. Epub 2018 Jun 19. PMID: 29916291; PMCID: PMC6124300.

19. Kumar RS, Singhi PK, Chidambaram M. Are We Justified Doing Salvage or Amputation Procedure Based on Mangled Extremity Severity Score in Mangled Upper Extremity Injury. *J Orthop Case Rep*. 2017 Jan-Feb;7(1):3-8. doi: 10.13107/jocr.2250-0685.662. PMID: 28630829; PMCID: PMC5458693.

20. Mack AW, Freedman BA, Groth AT, Kirk KL, Keeling JJ, Andersen RC. Treatment of open proximal femoral fractures sustained in combat. *J Bone Joint Surg Am*. 2013 Feb 6;95(3):e13(1-8). doi: 10.2106/JBJS.K.01568. PMID: 23389793.

21. Хоменко І.П., Король С.О., Халік С.В. та ін. Клініко-епідеміологічний аналіз структури бойової хірургічної травми при проведенні антитерористичної операції об'єднаних сил на сході України. *Український журнал військової медицини*. 2021. № 2(2). С. 5-12 doi: 10.46847/ujmm.2021.2(2)-005.

Отримано/Received 16.08.2024

Рецензовано/Revised 10.11.2024

Прийнято до друку/Accepted 02.12.2024

Information about authors

P.V. Tanasienko, MD, DSc, PhD, Professor, Professor of the Department of Surgery 1, Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine, <https://orcid.org/0000-0002-3064-5200>
V.V. Vasylov, PhD, Head of the Department of traumatology, Chernivtsi Regional Clinical Hospital, Chernivtsi; <https://orcid.org/0000-0009-1528-3316>

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. Funding is provided by the State Budget of Ukraine, specifically the Ministry of Health of Ukraine.

Authors' contribution. *Tanasienko P.V.* — concept and design of the study, analysis of the data obtained, editing the text, statistical processing; *Vasylov V.V.* — literature review, selection of patients, writing the article.

P.V. Tanasiienko¹, V.V. Vasylov²

¹Vinnitsia National Pirogov Memorial Medical University, Vinnitsia, Ukraine

²Chernivtsi Regional Clinical Hospital, Chernivtsi, Ukraine

Comparative characteristics of various methods of osteosynthesis in wounded subjects with gunshot lesions of long bones

Abstract. Background. In the structure of combat injuries, gunshot wounds of the limbs prevail, which make up 50–80 % of all wounds, of which 57.3 % have multiple injuries of the limbs. At least one-quarter of all combat injuries involve the lower extremities. The **purpose** was to compare and choose the optimal osteosynthesis system to improve the provision of medical care to wounded people with gunshot injuries of long bones. **Materials and methods.** To fulfill the objectives of our study, we analyzed 174 cases of long bone injuries received as a result of modern warfare during the full-scale invasion of Russia in the period from 2022 to 2024. Two comparison groups were formed in the study. The first group included 93 patients who underwent consecutive osteosynthesis, which accounted for 53.4 % of the total array. The second group included 81 patients with one-stage transosseous external osteosynthesis, which accounted for 46.6 % of the total array. **Results.** Among patients with conversion osteosynthesis, the complete union was observed in 73.1 %, which is 11.5 % more than when using one-moment osteosynthesis. Among the wounded

with conversion osteosynthesis, delayed consolidation of fractures was observed in 11.8 %, while this indicator was 17.3 % when single-moment osteosynthesis was used. In patients with conversion osteosynthesis, osteomyelitis was detected less often, observed in 25.8 % of cases. Wound suppuration and implant instability were detected in 14.5 % of patients. **Conclusions.** The use of the technique of two-stage conversion osteosynthesis in injured patients with isolated gunshot fractures of the long bones of the limbs ensures better anatomical and functional results in comparison with the technique of transosseous one-moment osteosynthesis. When using the conversion method of osteosynthesis, the number of infectious postoperative complications, particularly the development of osteomyelitis and wound suppuration, significantly decreased. The data of our study testify to the priority use of the conversion method of osteosynthesis in patients with gunshot wounds of long bones.

Keywords: wounded; conversion osteosynthesis; transosseous osteosynthesis; gunshot wounds

Рекалов Д.Г.¹, Данюк І.О.², Кулинич Р.Л.², Тарасенко Т.М.³, Самофал Е.Ю.³, Акімов О.Є.⁴,
Костенко В.О.⁴

¹Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска НАМН України», м. Київ, Україна

²Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, м. Запоріжжя, Україна

³Клініка ревматології професора Рекалова, м. Дніпро, Україна

⁴Полтавський державний медичний університет, м. Полтава, Україна

Ефективність різних режимів застосування біоактивного концентрату морської риби та комплексу глюкозаміну сульфату і хондроїтину сульфату в лікуванні остеоартриту колінних суглобів

Резюме. Актуальність. Остеоартрит (ОА) є однією з найпоширеніших хвороб суглобів у світі. Важливим є пошук ефективних режимів лікування для зменшення симптомів і поліпшення функції суглобів. **Мета:** порівняти ефективність різних режимів застосування біоактивного концентрату морської риби (БАКМР) у лікуванні ОА колінних суглобів з пероральним препаратом глюкозаміну сульфату (ГС) і хондроїтину сульфату (ХС). **Матеріали та методи.** Дослідження охоплювало 60 хворих на ОА колінних суглобів II стадії. Пацієнтів поділили на три групи: перша отримувала БАКМР 1 мл щодня (20 ін'єкцій), друга — 2 мл через день (10 ін'єкцій), третя — ГС і ХС у таблетованій формі. Клінічну ефективність оцінювали за шкалою WOMAC на 3, 7, 14 і 21-й день. **Результати.** У групі, яка отримувала БАКМР щодня, на 7-й день спостерігалось зниження болю на 41,4 %, на 21-й день — на 58,7 %. Скутість суглобів зменшилася на 51,9 %, активність рухів зросла на 51,3 %. У групі з БАКМР у дозі 2 мл через день зниження болю становило 37,1 % на 7-й день і 55,7 % на 21-й день. Скутість суглобів до кінця лікування зменшилася на 49,2 %, а активність рухів підвищилася на 46,0 %. Обидві групи з БАКМР показали подібну ефективність. Пацієнти, які приймали ГС і ХС, продемонстрували менш виражене поліпшення. **Висновки.** Ін'єкційне застосування БАКМР показало вищу ефективність у лікуванні ОА порівняно з пероральним препаратом ГС і ХС. Обидва режими застосування БАКМР (щоденне введення 1 мл і введення 2 мл через день) виявилися ефективними для зменшення болю, скутості суглобів і поліпшення їх функціональної здатності. Використання схеми введення 2 мл через день дозволяє досягти аналогічної ефективності при меншій кількості ін'єкцій, що сприяє зручності й поліпшенню прихильності до терапії.

Ключові слова: остеоартрит; біоактивний концентрат морської риби; хондроїтину сульфат; глюкозаміну сульфат; WOMAC

Вступ

Остеоартрит (ОА) є однією з найпоширеніших хвороб суглобів у світі. За даними ВООЗ, захворюваність на ОА у 2019 р. зросла на 113 % порівняно з 1990 р. [1]. Найчастіше уражаються колінні суглоби, поширеність становить 365 млн випадків. Близько 344 млн людей мають помірний або тяжкий ступінь захворювання, що потребує реабілітації.

За даними *Global Burden of Disease Study 2021 (GBD 2021)*, ОА посідає 14-те місце серед основних причин втрати працездатності (YLDs) у світі — 244,5 млн випадків [2]. За період 2010–2021 рр. кількість випадків зросла на 36,9 %. Хоча частка YLDs, спричинених ОА, є відносно невеликою (2,3 %), зростання поширеності й інвалідності робить цю патологію важливим об'єктом досліджень. З огляду на прогнози щодо старіння насе-

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

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

Для кореспонденції: Рекалов Дмитро Геннадійович, доктор медичних наук, професор, провідний науковий співробітник, Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска НАМН України», вул. Святослава Хороброго, 5, м. Київ, 03680, Україна; e-mail: dmitryrekalov@gmail.com; тел.: +380 (50) 421-64-92
For correspondence: Dmytro Rekalov, MD, Professor, Leading Researcher, State Institution "National scientific center "Institute of Cardiology named after academician M.D. Strazhesko" National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Sviatoslava Khorobroho st., 5, Kyiv, 03680, Ukraine; e-mail: dmitryrekalov@gmail.com; phone: +380 (50) 421-64-92

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

лення і збільшення частоти факторів ризику, таких як ожиріння й травми, очікується подальше збільшення захворюваності. Тому необхідність удосконалення лікувальних стратегій і запобігання розвитку ОА стає дедалі актуальнішою.

Основні патологічні зміни при ОА включають прогресуюче руйнування суглобового хряща, розвиток синовіту і ремоделювання кісткової тканини [3–5]. Серед сучасних методів лікування ОА важливе місце посідають повільнодіючі симптоматичні препарати проти остеоартриту (SYSADOA), здатні впливати на патогенез захворювання. Ці засоби не тільки пригнічують деградацію хрящової тканини, але й стимулюють її відновлення, що сприяє поліпшенню функції суглобів і зменшенню прогресування захворювання.

Біоактивний концентрат морської риби (БАКМР) є одним із представників SYSADOA, що широко використовується в лікуванні ОА. Препарат має проти-запальну й анальгезуючу дію, а також сприяє регенерації суглобового хряща, проявляє антиоксидантну дію, дає вторинний міорелаксуючий і структурно-модифікуючий ефект, підтверджений інструментальними методами [4–8]. БАКМР виявився ефективним у комплексній терапії болювого синдрому, послаблюючи ноцицептивну активність через зменшення запалення і зниження центральної сенситизації [5–7]. Препарат також забезпечує тривалий анальгетичний ефект, що зберігається протягом місяця після завершення курсу лікування [8]. Також слід відзначити наявність різних методів і схем курсового лікування: внутрішньом'язово (щоденно і через добу), внутрішньосуглобово і паравертебрально [5, 9]. Засобом для перорального застосування, який часто застосовується для терапії ОА, є комбінація глюкозаміну сульфату (ГС) і хондроїтину сульфату (ХС), що спрямована на підтримку структурної цілісності хряща і зменшення запалення [10].

Попри значну кількість досліджень, присвячених застосуванню лікарських засобів, що містять ХС, питання ефективності різних режимів введення ін'єкційних форм і їх порівняння з препаратами для перорального застосування залишається недостатньо вивченим. Тому дослідження ефективності різних режимів застосування БАКМР у лікуванні ОА колінних суглобів є

актуальним для поліпшення терапевтичних підходів у пацієнтів із цим захворюванням.

Мета: порівняти ефективність різних режимів застосування БАКМР у лікуванні ОА колінних суглобів (щоденне введення 1 мл і введення 2 мл через день) з препаратом ГС і ХС для перорального застосування.

Матеріали та методи

Популяція

У дослідженні взяли участь 60 пацієнтів віком від 53 до 62 років з діагнозом ОА колінного суглоба II рентгенологічної стадії за класифікацією Kellgren-Lawrence. Пацієнтів було випадково розподілено на три групи по 20 осіб у кожній. Перша група отримувала БАКМР у дозі 1 мл щодня внутрішньом'язово протягом 20 днів, усього було зроблено 20 ін'єкцій. Друга група отримувала той самий препарат у дозі 2 мл через день протягом 20 днів, також загалом проводили 10 ін'єкцій. Третя група отримувала препарат, що містить ГС і ХС, по 1 таблетці тричі на добу протягом 20 днів. У табл. 1 подана клініко-демографічна характеристика досліджуваних груп. Статистично вірогідних відмінностей між вибірками не виявлено.

БАКМР призначали у вигляді препарату Алфлутоп (виробник Biotechnos S.A., Румунія), кожен 1,0 мл розчину якого містить 0,1 мл сухої речовини (ХС, амінокислоти, цукри, міоїнозитол, солі Na, K, Ca, Mg, Cu, Fe, Mn, Zn; сполуки гліцерофосфоліпідів з гліцерином і фосфором), а також допоміжні речовини: фенол і воду для ін'єкцій. Препарат вводили внутрішньом'язово. Як пероральний засіб призначали Протекон (виробник Evertogen Life Sciences Limited, Індія), кожна таблетка якого містить 500 мг ГС і 400 мг ХС.

Дослідження проводилось відповідно до принципів Гельсінської декларації і було схвалене комісією з питань етики ТОВ «Сучасна клініка», м. Дніпро. Усі пацієнти підписали добровільну інформовану згоду на участь у дослідженні.

Критеріями включення пацієнтів до дослідження, крім добровільної інформованої згоди, були верифікований діагноз ОА колінного суглоба II стадії за класифікацією Kellgren-Lawrence, інтенсивність болю за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) менше за 7 балів, а також відсутність потреби в щоденному прийомі

Таблиця 1. Клініко-демографічна характеристика обстежених

Показник		БАКМР 1 мл щодня	БАКМР 2 мл через день	Препарат ГС і ХС
Вік, роки		58,0 ± 2,5	57,5 ± 2,6	57,0 ± 2,7
Стать, n (%)	Жінки	14 (70)	12 (60)	13 (65)
	Чоловіки	6 (30)	8 (40)	7 (35)
Індекс маси тіла, кг/м ²		29,9 ± 2,5	28,8 ± 2,7	29,3 ± 2,8
Початковий рівень болю за WOMAC, бали		22,2 ± 2,2	24,8 ± 2,1	20,3 ± 2,1
Початковий показник скутості за WOMAC, бали		10,4 ± 2,0	12,0 ± 2,2	12,1 ± 2,1
Початковий показник порушення функції за WOMAC, бали		82,2 ± 3,0	92,9 ± 3,5	88,9 ± 3,3

Примітка: результати подані у вигляді середнього показника ± стандартне відхилення чи абсолютного і відсоткового значення показника.

нестероїдних протизапальних препаратів. До критеріїв виключення належали наявність клінічно значущої супутньої патології, ОА іншої локалізації або стадії вище від II, прийом будь-яких лікарських засобів або біологічно активних добавок, виражений больовий синдром, а також посттравматичний ОА.

Методи дослідження

Клінічну ефективність оцінювали за допомогою опитувальника *Western Ontario McMaster Osteoarthritis Index (WOMAC)*. Пацієнти заповнювали його до початку лікування і повторно на 3-тю, 7-му, 14-ту і 21-шу добу терапії. Для оцінки вираженості симптомів використовували модифіковану ВАШ, де 0 балів означали відсутність симптомів, 1–24 бали — незначні симптоми, 25–49 — помірні, 50–74 — виражені, а 75–100 — дуже виражені симптоми. Опитувальник WOMAC складався з трьох основних розділів: оцінка болю, скрутності суглобів і функціональної здатності. Після обробки відповідей на запитання з кожного розділу обчислювали середнє значення для подальшого аналізу.

Для **статистичної обробки** даних використовували ліцензійну програму Statistica 6.1, StatSoft Inc., США, серійний номер RGXR412D674002FWC7. Порівняння середніх величин проводили за допомогою U-критерію Манна — Вітні, а для аналізу змін до і після лікування використовували T-критерій Вількоксона. Статистична значущість вважалася досягнутою при $P < 0,05$.

Результати

Під час лікування пацієнтів з використанням різних схем терапії спостерігалися зміни показників болю за шкалою WOMAC (рис. 1). Пацієнти, які отримували препарат БАКМР у дозі 1,0 мл щодня, на 7-му добу лікування мали на 41,4 % ($p < 0,05$) меншу вираженість больового синдрому за шкалою WOMAC. Під час опитування цієї групи хворих на 21-шу добу після закінчення курсу терапії інтенсивність больових відчуттів у них зменшилася на 58,7 % ($p < 0,05$) порівняно з початком лікування. У пацієнтів, які отримували БАКМР у дозі 2,0 мл через день, показник болю за шкалою WOMAC на 7-му добу дослідження зменшився на 37,1 % ($p < 0,05$), а на 21-шу добу лікування — на 55,7 % ($p < 0,05$). У пацієнтів, які отримували таблетовану форму препарату, що містить ГС і ХС, на 7-му добу лікування не було вірогідних змін інтенсивності болю порівняно з початком лікування.

Щоденне введення БАКМР виявилось найбільш ефективним, забезпечуючи значне зниження болю вже на ранніх етапах лікування. Введення препарату через день також мало позитивний вплив, хоча темп зменшення болю був дещо нижчим. Натомість пацієнти, які отримували ГС і ХС у

таблетованій формі, не показували значущого поліпшення на початкових етапах лікування і мали значно вищі показники болю за шкалою WOMAC порівняно з групою, що отримувала БАКМР. Це свідчить про меншу ефективність таблетованої форми терапії порівняно з БАКМР.

Призначення БАКМР у дозі 1,0 мл щодня сприяло значному зменшенню скрутності суглобів за шкалою WOMAC (рис. 2) за суб'єктивними відчуттями пацієнтів. Обстеження на 21-шу добу терапії показало зниження цього показника на 51,9 % ($P < 0,05$). У пацієнтів, які отримували БАКМР у дозі 2,0 мл через день, скрутість суглобів зменшувалася на 49,2 % ($p < 0,05$). Призначення таблетованої форми ГС і ХС сприяло значно меншому поліпшенню показників скрутності суглобів за шкалою WOMAC.

Порівнюючи результати між групами, можна дійти висновку, що лікування БАКМР у дозі 1 мл щодня і 2 мл через день виявилось найбільш ефективним у зменшенні скрутності суглобів за шкалою WOMAC. У пацієнтів, які отримували ГС і ХС у таблетованій формі, були найповільніші зміни, що свідчить про меншу ефективність цієї терапії порівняно з БАКМР.

Функціональна здатність колінного суглоба (рис. 3) прогресивно покращувалася в процесі введення БАКМР у дозі 1,0 мл щодня — активність рухів у суглобах зросла на 51,3 % ($p < 0,05$) до кінця лікування через 3 тижні. Отже, застосування БАКМР у дозі 1,0 мл щодня протягом 20 діб статистично вірогідно покращує показники всіх параметрів шкали WOMAC практично вдвічі.

Збільшення функціональної здатності колінного суглоба після повного курсу лікування БАКМР у дозі 2,0 мл через день становило 46,0 % ($p < 0,05$), що вірогідно не відрізнялося від результатів попередньої групи.

Функціональна здатність колінного суглоба в пацієнтів, які щоденно приймали таблетовану форму ГС і

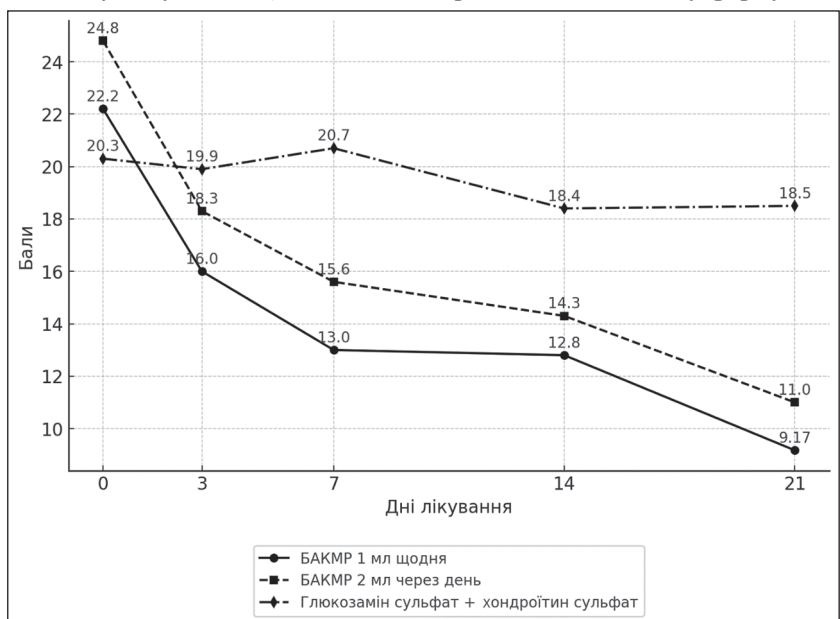


Рисунок 1. Середнє значення показника болю за шкалою WOMAC, бали

ХС, була вірогідно нижчою порівняно з групами, що отримували ін'єкції БАКМР.

Обговорення

Результати нашого дослідження підтверджують ефективність різних режимів застосування біоактивного концентрату морської риби в лікуванні ОА колінних суглобів. Найбільш виражена динаміка зниження болю, скутості та покращення функціональної здатності спостерігалася в групі, яка отримувала БАКМР у дозі 1 мл щодня. Одержані результати узгоджуються з попередніми даними, що демонструють значну анальгетичну й протизапальну дію цього препарату, яка проявляється вже на 8-му — 10-ту добу лікування [8, 11]. У нашому

дослідженні оптимальні результати були отримані після 20 щоденних ін'єкцій із задовільними проміжними результатами вже на 7-му добу терапії.

Проте слід відзначити важливість вибору режиму застосування лікарських засобів з урахуванням прихильності пацієнта до фармакотерапії. За нашими даними, показники болю, скутості та функціональної здатності колінного суглоба за шкалою WOMAC до кінця лікування істотно не відрізнялися при призначенні БАКМР у дозі 1 мл щодня або 2 мл через день. Раніше проведені рандомізовані клінічні дослідження підтверджують високу ефективність препарату як при стандартному, так і при альтернативному режимі терапії [9, 12]. Під час лікування спостерігалася значне зменшення болю, поліпшення функції колінних суглобів і якості життя. Показано, що препарат може призначатися не лише щодня по 1 мл, але й через день по 2 мл, загалом на курс 10 ін'єкцій [12]. З урахуванням наших результатів застосування дози 2 мл через день може вважатися доцільним, оскільки забезпечує достатню ефективність лікування, водночас підвищуючи прихильність пацієнтів завдяки зменшенню кількості ін'єкцій і пов'язаного з ними дискомфорту, що сприяє кращому дотриманню терапії.

Наші результати узгоджуються з попередніми дослідженнями, які також показували значну ефективність SYSADOA, що містять глікозаміноглікани (ГАГ), щодо полегшення симптомів ОА [13]. Останні метааналізи також продемонстрували значний позитивний вплив ХС на структуру хрящової та кісткової тканин, а також на функцію суглобів при ОА з помірним зменшенням хронічного больового синдрому [14, 15]. На думку дослідників, ХС демонструє позитивні ефекти в лікуванні ОА завдяки своїм протизапальним, антиоксидантним і антикатаболічним властивостям. Він знижує рівень прозапальних цитокінів, контрольованих транскрипційним фактором NF-κB [16], і пригнічує активність гістолітичних ферментів, експресія яких залежить від NF-κB [17], зокрема матричних металопротеїназ 1, 3, 9 і 13 [18, 19].

Хоча глюкозамін сам по собі не є ГАГ, він є важливим попередником для синтезу таких ГАГ, як ХС, гіалуроновая кислота та інші компоненти сполучної тканини. Препарати на основі глюкозаміну широко застосовуються для стимуляції біосинтезу протеогліканів, що сприяє відновленню струк-

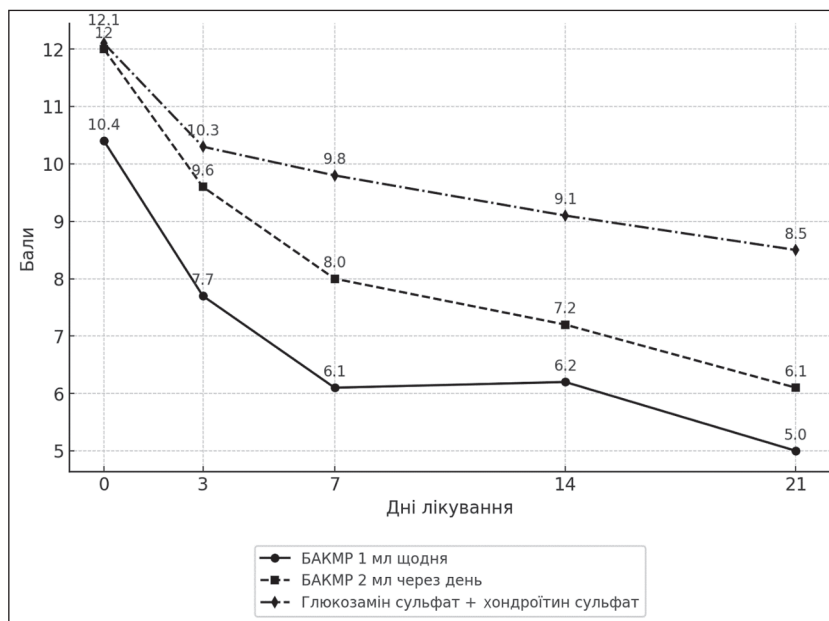


Рисунок 2. Середні значення показника скутості за шкалою WOMAC, бали

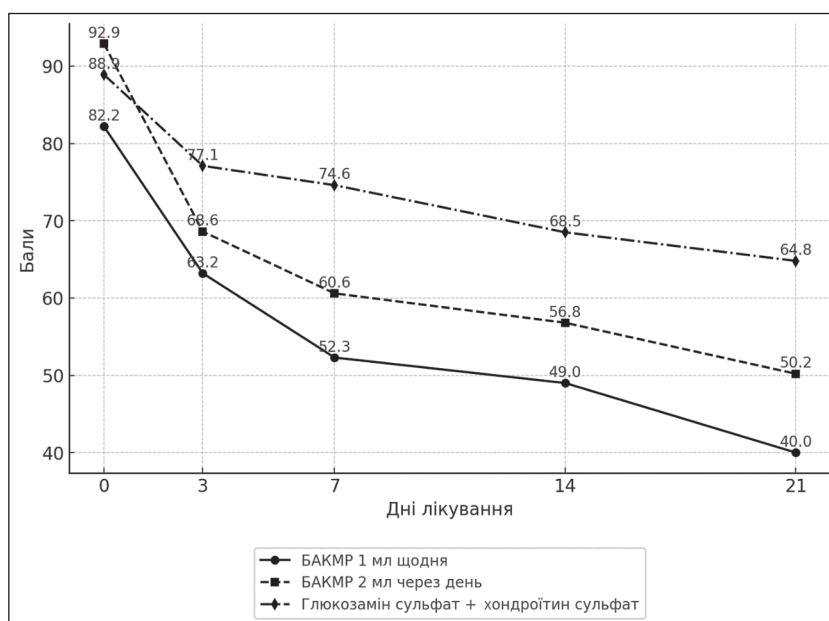


Рисунок 3. Середні значення показника функціональної здатності колінного суглоба за шкалою WOMAC, бали

турної цілісності та функціональної активності хрящової тканини [10, 19].

Проте порівняння з використанням таблетованої форми, що містить ГС і ХС, продемонструвало, що ін'єкційні препарати дають швидший і триваліший ефект. Інші дослідники також вказували на повільну дію пероральних препаратів ХС, що пов'язано з їх більш тривалим шляхом метаболізму і меншою біодоступністю [5, 7, 8].

Загалом, за сучасними уявленнями, ефективність застосування препаратів ГАГ залежить від сировини, з якої їх виробляють. ХС морського походження, зокрема з риби, має певні переваги перед тваринними джерелами завдяки нижчому вмісту сульфатних груп і вищій аніонній зарядженості, що покращує його здатність взаємодіяти з гіалуроновою кислотою [20]. БАКМР є прикладом препаратів, що можуть знижувати системне запалення, опосередковане NF-κB, сприяючи зменшенню запалення суглобів, руйнування хряща, поліпшенню функції суглобів, а також полегшенню болю і зниженню рівня інвалідності в пацієнтів з такими захворюваннями [5, 7]. Наявність певних амінокислот (аргінін, серин, треонін, пролін) і мінералів (магній, цинк) у складі препаратів на основі БАКМР, за даними дослідників, може підвищувати ефективність лікування ОА [5].

Обмеженням цього дослідження є коротка тривалість застосування препаратів групи SYSADOA (20 діб). Цього часу вистачає для оцінки знеболювальної дії та поліпшення функціональних показників, але недостатньо для повноцінного лікування ОА.

Висновки

Ін'єкційне застосування БАКМР продемонструвало кращі результати в лікуванні ОА колінних суглобів порівняно з таблетованою формою комплексу ГС і ХС. Обидва режими застосування БАКМР виявилися ефективними для зменшення болю, скутості суглобів і поліпшення їх функціональної здатності. Використання схеми введення 2 мл через день дозволяє досягти аналогічної ефективності лікування ОА при меншій кількості ін'єкцій, що сприяє зручності й поліпшенню прихильності до терапії.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і фінансової зацікавленості при виконанні дослідження та написанні статті.

Внесок авторів. Рекалов Д.Г. — концепція та дизайн дослідження; Тарасенко Т.М., Самофал Е.Ю. — збирання матеріалів; Кулинич Р.Л. — обробка даних; Данюк І.О. — аналіз даних і написання статті; Костенко В.О. — редактування тексту.

Список літератури

1. Osteoarthritis. World Health Organization. 2023 Jul 14 [Internet]. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/osteoarthritis>.
2. GBD 2021 Diseases and Injuries Collaborators. Global incidence, prevalence, years lived with disability (YLDs), disability-adjusted life-years (DALYs), and healthy life expectancy (HALE) for 371 diseases and injuries in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet*. 2024 May 18;403(10440):2133–2161. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00757-8.
3. Abramoff B, Caldera FE. Osteoarthritis: Pathology, Diagnosis, and Treatment Options. *Med Clin North Am*. 2020 Mar;104(2):293–311. doi: 10.1016/j.mcna.2019.10.007.
4. Jang S, Lee K, Ju JH. Recent Updates of Diagnosis, Pathophysiology, and Treatment on Osteoarthritis of the Knee. *Int J Mol Sci*. 2021 Mar 5;22(5):2619. doi: 10.3390/ijms22052619.
5. 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.
6. Opryshko VI, Nosyvets DS. Systematic review of international studies on the use of Alflutop in the comprehensive pharmacotherapy of back pain. *Mezhdunarodnyj nevrologičeskij žurnal*. 2019;(103):62–67. Ukrainian. doi: 10.22141/2224-0713.1.95.2018.127415.
7. 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.
8. Oros MM, Fister NI, Akimov OY, Kostenko VO. Effectiveness of the use of bioactive concentrate of marine fish in patients with back pain. *Pain, Joints, Spine*. 2024;14(2):83–89. Ukrainian. doi: 10.22141/pjs.14.2.2024.420.
9. Rekalov DG, Daniuk IO, Kulnych RL, et al. Effectiveness of Bacillus genus application in the treatment of osteoarthritis by bioactive fish concentrate. *Pain, Joints, Spine*. 2024;14(1):29–35. Ukrainian. doi: 10.22141/pjs.14.1.2024.410.
10. Derymedvid LV. The role of drugs that affect the metabolism of cartilage in the treatment of osteoarthritis. *Simyena Medytsyna*. 2016;(2):39–42. Ukrainian.
11. Mamchur VI, Nosivets DS. Pharmacological properties and clinical efficacy of Alflutop in the treatment of musculoskeletal pathology. *Trauma*. 2018;19(1):34–40. Ukrainian. doi: 10.22141/1608-1706.1.19.2018.126660.
12. Alekseeva LI, Taskina EA, Lila AM, et al. A multicenter, prospective, randomized trial of the efficacy and safety of Alflutop in an alternating dosing regimen versus the standard one. Communication 1: Evaluation of the efficacy of the drug in different treatment regimens. *Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(3):51–59. Russian. doi: 10.14412/1996-7012-2019-3-51-59.
13. Cherniavskiy V, Baylo A, Onyshuk L, Tishchenko V. Critical evaluation of the current role of SYSADOA in the management of osteoarthritis. *Pain, Joints, Spine*. 2024;14(2):96–105. Ukrainian. doi: 10.22141/pjs.14.2.2024.423.
14. Honvo G, Bruyère O, Geerinck A, et al. Efficacy of Chondroitin Sulfate in Patients with Knee Osteoarthritis: A Comprehensive Meta-Analysis Exploring Inconsistencies in Randomized, Placebo-Controlled Trials. *Adv Ther*.

2019 May;36(5):1085-1099. doi: 10.1007/s12325-019-00921-w.

15. Honvo G, Reginster JY, Rabenda V, et al. Safety of Symptomatic Slow-Acting Drugs for Osteoarthritis: Outcomes of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs Aging*. 2019 Apr;36(Suppl 1):65-99. doi: 10.1007/s40266-019-00662-z.

16. Stabler TV, Huang Z, Montell E, et al. Chondroitin sulphate inhibits NF- B activity induced by interaction of pathogenic and damage associated molecules. *Osteoarthritis Cartilage*. 2017 Jan;25(1):166-174. doi: 10.1016/j.joca.2016.08.012.

17. 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.

18. Henrotin Y, Mathy M, Sanchez C, Lambert C. Chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis: from in vitro studies to clinical recommendations. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2010;2(6):335-348. doi: 10.1177/1759720X10383076.

19. Chou MM, Vergnolle N, McDougall JJ, et al. Effects of chondroitin and glucosamine sulfate in a dietary bar formulation on inflammation, interleukin-1beta, matrix metalloproteinase-9, and cartilage damage in arthritis. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2005 Apr;230(4):255-262. doi: 10.1177/153537020523000405.

20. Valoti E, Miraglia N, Bianchi D, et al. Shark-like chondroitin sulphate and process for the preparation thereof. United States patent US 8,664,196 B2. 2014 Mar 4. <https://patents.google.com/patent/US8664196B2/en>.

Отримано/Received 16.10.2024

Рецензовано/Revised 28.11.2024

Прийнято до друку/Accepted 03.12.2024

Information about authors

D.G. Rekalov, MD, PhD in Medicine, Professor, Leading Researcher of State Institution "National Scientific Center "Institute of Cardiology named after academician M.D. Strazhesko" National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-5793-2322>

I.O. Daniuk, PhD in Medicine, Assistant of Department of Internal disease-3, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhzhia, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-4596-5709>

R.L. Kulinich, PhD in Medicine, Assistant Professor of Department of Internal disease-3, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhzhia, Ukraine

T.M. Tarasenko, PhD in Medicine, Assistant Professor of Department of Medicine, Kherson State University, Kherson, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-9142-3492>

E.Yu. Samofal, Rheumatologist, Clinic of Rheumatology of Professor Rekalov, Dnipro, Ukraine

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>

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. 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. D.G. Rekalov — concept and design of the study; T.M. Tarasenko, E.Yu. Samofal — collection of materials; R.L. Kulinich — data processing; I.O. Daniuk — data analysis and writing the article; V.O. Kostenko — text editing.

D.G. Rekalov¹, I.O. Daniuk², R.L. Kulinich², T.M. Tarasenko³, E.Yu. Samofal³, O.Ye. Akimov⁴, V.O. Kostenko⁴

¹State Institution "National scientific center "Institute of Cardiology named after academician M.D. Strazhesko" National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhzhia, Ukraine

³Clinic of Rheumatology of Professor Rekalov, Dnipro, Ukraine

⁴Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine

Efficacy of various regimens of bioactive marine fish concentrate, glucosamine sulfate, and chondroitin sulfate in treating knee osteoarthritis

Abstract. Background. Osteoarthritis (OA) is one of the most common joint diseases worldwide. The search for effective treatment regimens to reduce symptoms and improve joint function is essential. The **purpose** was to compare the effectiveness of different regimens of bioactive marine fish concentrate (BMFC) in the treatment of knee OA with oral glucosamine sulfate (GS) and chondroitin sulfate (CS). **Materials and methods.** The study involved 60 patients with stage II knee OA. The patients were divided into three groups: the first group received 1 ml of BMFC daily (20 injections), the second group received 2 ml every other day (10 injections), and the third group received GS and CS in tablet form. Clinical efficacy was assessed using the WOMAC scale on days 3, 7, 14, and 21. **Results.** In the group that received BMFC daily, pain decreased by 41.4 % on day 7 and by 58.7 % on day 21. Joint stiffness decreased by 51.9 %, and range of motion increased by 51.3 %.

In the group receiving 2 ml of BMFC every other day, pain reduction was 37.1 % on day 7 and 55.7 % on day 21. Joint stiffness decreased by 49.2 %, and range of motion improved by 46.0 % by the end of treatment. Both BMFC groups demonstrated similar efficacy. Patients receiving GS and CS showed less pronounced improvements. **Conclusions.** Injectable BMFC demonstrated higher efficacy in treating OA compared to oral GS and CS. Both BMFC administration regimens (daily administration of 1 ml and administration of 2 ml every other day) proved effective in reducing pain, alleviating joint stiffness, and improving functional capacity. The 2 ml every-other-day regimen achieved comparable efficacy with fewer injections, enhancing convenience and improving adherence to therapy.

Keywords: osteoarthritis; marine bioactive concentrate; chondroitin sulfate; glucosamine sulfate; WOMAC

M.Ya. Golovenko¹, I.P. Valivodz¹, A.S. Reder², V.B. Larionov¹¹A.V. Bogatsky Physico-Chemical Institute of the National Academy of Sciences of Ukraine, Odesa, Ukraine²SLC "Interchem", Odesa, Ukraine

Antiallodynic effect of propoxazepam at monoiodoacetate-induced osteoarthritis in rats

Abstract. Background. Osteoarthritis (OA) is a chronic degenerative joint disease that affects around 654 million persons aged ≥ 40 years worldwide; it most commonly affects joints of knees, hips, hands, and feet in people and is considered to be one of the most expensive chronic conditions to treat. The **purpose** of this study was to assess the antiallodynic effects of orally administered propoxazepam in the monoiodoacetate-induced knee osteoarthritis (MIA) model in rats. **Materials and methods.** Unilateral OA was induced by an intra-articular injection of MIA (2 mg/50 μ l) into the tibio-femoral joint cavity of the right hindpaw of the rat at the beginning of the experiment (on D₀) under gas anesthesia (3.5% isoflurane/3 L/min). Tactile allodynia was assessed using the electronic Von Frey test 2 hours after propoxazepam administration. To determine the statistical effect of the test substance and the reference substance, data were analyzed by a parametrical t-Student test for dependent sets. The significance was estimated at levels $p \leq 0.05$ and $p \leq 0.01$. **Results.** Our findings demonstrated that at 10 and 20 mg/kg, propoxazepam induced a significant increase in the paw withdrawal threshold as compared to the vehicle-treated group (+32 and +46 %), highlighting an antiallodynic efficacy. The mean effective dose (ED₅₀) of propoxazepam in this model using the probit-method conditions was estimated as 33.8 mg/kg on rats. **Conclusions.** Propoxazepam demonstrates significant antiallodynic effects in a rat model of OA ($p \leq 0.05$ for doses 2 and 4 mg/kg, $p \leq 0.01$ for doses 10 and 20 mg/kg), suggesting its potential as a therapeutic option for managing pain associated with this condition. However, further studies are required to explore the long-term efficacy and safety profile of propoxazepam in chronic pain management related to OA.

Keywords: propoxazepam; monoiodoacetate; pain; osteoarthritis; pre-clinical study

Introduction

Osteoarthritis (OA) is a chronic degenerative joint disease that affects around 654 million individuals aged ≥ 40 years worldwide. OA most commonly affects knees, hips, hands, and feet in people and is considered to be one of the most expensive conditions to treat [1]. OA is also becoming the third most rapidly rising condition associated with disability.

Acute and chronic pain is a significant concern among people with OA and can hinder a patient's quality of life, physical function, and mental well-being. While no approved disease-modifying therapies exist, pain management for individuals with OA is an evolving field. Organizations such as the Osteoarthritis Research Society International, the European Alliance of Associations for Rheumatology, and the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis have published updated guidelines within the last 5 years to reflect changing evidence on treatments OA. These guidelines recommend

a range of educational, behavioral, psychosocial, physical, mind-body, and pharmacologic therapies for OA. Unlike many other pain conditions where the underlying injury typically heals or resolves, OA is a disease that does not resolve [2]. Stages of OA-related pain could be discerned, with early stages characterized by activity-related pain, becoming more constant over time and punctuated by intermittent intense pain. A decrease in participation subsequently occurs in an attempt to avoid triggering such episodes. The pain adversely affected mood, participation in social activities, and sleep. Neuropathic pain in OA can arise from nerve compression or irritation due to joint degeneration. It affects approximately 10–20 % of patients with knee OA and around 10–15 % of those with hip OA, where nerve involvement often occurs through joint instability or inflammation. In OA of the shoulder, the incidence of neuropathic pain is lower, at around 5–10 %, but can still occur due to nerve impingement or changes in joint anatomy. Hand OA can

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

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

Для кореспонденції: Ларіонов Віталій Борисович, доктор біологічних наук, старший науковий співробітник, завідувач лабораторії молекулярної фармакології та медицини кафедри біомедицини, Фізико-хімічний інститут імені А.В. Богатського НАН України, Люстдорфська дорога, 86, Одеса, 65080, Україна; e-mail: vitaliy.larionov@gmail.com; тел. +38 (048) 766-20-44, +38 (067) 766-18-63

For correspondence: Vitalii Larionov, Doctor of Sciences in Biology, Senior Researcher, Head of the Laboratory of Molecular Pharmacology and Medicine of the Department of Biomedicine, A.V. Bogatsky Physico-Chemical Institute of the NAS of Ukraine, Lyustdorfska road, 86, Odesa, 65080, Ukraine; e-mail: vitaliy.larionov@gmail.com; tel. +38 (048) 766-20-44, +38 (067) 766-18-63

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

also be associated with neuropathic pain in 5–15 % of cases, often related to peripheral nerve irritation or damage. Spinal OA, particularly in the cervical or lumbar regions, can lead to neuropathic pain in 15–20 % of patients due to compression of spinal nerve roots [3]. But despite the relatively low osteoarthritis-associated neuropathic pain prevalence, it still remains a severe problem since it deteriorates a patient's kind of life and existing analgesics don't show high effectiveness against it.

Several drugs, belonging to a wide range of different pharmacological classes, are used for the treatment of OA inflammation and pain. Oral analgesics are used as first-line therapy [4]. The search for effective analgesic able to slow the progression of disease seems warranted.

Innovative medicine, propoxazepam, 7-bromo-5-(*o*-chlorophenyl)-3-propoxy-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepin-2-one, is considered a promising drug and is undergoing preclinical studies [5]. Similar to gabapentin and pregabalin, which are well-known drugs used in general medical practice in the treatment of neuropathic pain [6], propoxazepam also has an anticonvulsant effect [7], which explains the analgesic component in the pharmacological spectrum of compound. Propoxazepam, similar to gabapentin, reduced hyperglycemia, and clinical signs of polyneuropathy with the course of administration for 5 weeks and also showed an analgesic effect, as evidenced by an increase in the threshold of pain sensitivity [8]. We do not exclude that the drug will inhibit monoiodoacetate-induced pain in rats. Recent evidence has indicated an association between diabetes mellitus and OA [8].

Propoxazepam successfully passed the first stage of clinical studies in healthy volunteers, in which the safety and proper pharmacokinetics of the compound were proven [9]. The second phase of clinical research involves studying the drug's analgesic effect on patients with neuropathic pain.

The **purpose** of this study was to assess the antiallodynic effects of a single administration of propoxazepam in the monoiodoacetate-induced osteoarthritis model in rats.

Materials and methods

Chemical and tissue source

Propoxazepam was first synthesized at the A.V. Bogatsky Physico-Chemical Institute of the National Academy of Sciences of Ukraine, the scaling-up process was then developed at the SLC "Interchem" (Odesa, Ukraine). For this study, it was provided as previously described in the patent USA [10]. The characterization data for propoxazepam, including nuclear magnetic resonance and mass spectrometry details as well as the melting point, have been published previously [11]. General purpose reagents and solvents were of analytical grade (or a suitable alternative) and were obtained principally from VWR International Ltd, Rathburn Chemicals Ltd, Sigma Aldrich Chemical Company Ltd, and Fisher Scientific UK Limited.

Animals and housing conditions

Seventy male Sprague-Dawley rats, weighing 155–202 g (7 weeks age) during the induction day were used. Rats were housed in a temperature (20–24 °C) and relative humidity

(45–65 %) controlled room and acclimated to an artificial day/night cycle of 12 hours of light and 12 hours of darkness. Rats had free access to tap water and were fed ad libitum with a pelleted complete diet. Animals were housed in 4 per cage (relative to the standard housing conditions) and were acclimated for a period of at least 5 days before any testing. The animal study was conducted according to the European legislation (Directive 2010/63/EU) and Ukraine Government regulation (No. 416/20729) regarding the protection of animals used for scientific purposes and was in full compliance with the recommendations of the International Association for the Study of Pain.

Induction of experimental OA

Animal models of OA commonly used are based on the histopathological similarities to human disease [12]. In rats, a single intra-articular injection of monoiodoacetate (MIA) into the femorotibial joint produces progressive joint degeneration through inhibition of glycolysis and subsequent chondrocyte death that develops over several weeks [13]. Unilateral osteoarthritis was induced by intra-articular injection of MIA (2 mg/50 μ l) into the tibiofemoral cavity of the right hind paw of the rat on D0 under gas anesthesia (3.5% isoflurane/3 L/min).

Pain test

Tactile allodynia was assessed using the electronic Von Frey test [14]. This test requires the application of increasing pressure onto the plantar aspect of the hind paws. In the experiment, the right hindpaw of each animal was injured by intra-articular injection of MIA (50 μ l), and 14 days (D14) later, tactile allodynia was assessed. Each reaction threshold measure was repeated three times for both hindpaws with intervals of approximately 2–3 min.

Experimental design

Seven experimental groups of 10 rats each were used: group 1: MIA + 5% Tween-80 p.o., solution (intact control); group 2: MIA + propoxazepam (1 mg/kg); group 3: MIA + propoxazepam (2 mg/kg); group 4: MIA + propoxazepam (4 mg/kg); group 5: MIA + propoxazepam (10 mg/kg); group 6: MIA + propoxazepam (20 mg/kg); group 7: MIA + morphine (3 mg/kg, s.c.) in 0.9% NaCl, solution (positive control).

Propoxazepam was administered p.o., 2 hours before testing, in 5% Tween-80 suspension in all cases. Morphine was subcutaneously administered at 5 mL/kg. A blinded experimenter performed dosing and testing in random order except for the morphine-treated group.

Statistical analysis

For each animal, the paw withdrawal threshold defined as the pressure in grams (g) applied onto each hindpaw and calculated as the average of the three consecutive measures for each hindpaw. For each treatment group, the paw withdrawal threshold (mean \pm s.e.m.) calculated as the average of the animals and the percentage of variation of the paw withdrawal threshold calculated from the mean value of the vehicle-treated group.

Table 1. The validity of the MIA-induced osteoarthritis model

Experimental group	CP before treatment	IP before treatment	IP after treatment	PT change compared to CP, %	PT change compared to IP, %
Control	67.2 ± 2.1	34.9 ± 2.4	32.8 ± 1.7	-48.1 ± 3.7**	-6.0 ± 0.6
Morphine 3 mg/kg	62.6 ± 1.4	33.2 ± 2.0	61.1 ± 2.3	-47 ± 3**	84.3 ± 4.5*

Notes (here and in Fig. 1): * — statistically significant compared to injured paw of the control group ($p \leq 0.01$), ** — statistically significant compared to the control paw ($p \leq 0.01$).

To determine a statistical effect of the test substance and the reference substance, data were analyzed by a parametrical test (t-Student test for dependent sets). The significance was estimated at levels $p \leq 0.05$ and $p \leq 0.01$.

Results

Development of OA-related allodynia (validation model)

The validity of the MIA-induced osteoarthritis model was proven by both development of algescic state and the analgesic effect of the reference drug. Animals of all groups demonstrated the statistically significant reduce in the pain threshold (PT), which was similar to that of animals of morphine group. As shown in Table 1, a tibio-femoral injection at dose 2 mg of MIA 14 days before electronic Von Frey test induced a marked and significant decrease in the paw withdrawal threshold of the injured paw (IP) from 38 to 49 % ($p < 0.001$) in all the groups as compared to the control paw (CP).

As expected, morphine subcutaneously administered at 3 mg/kg, induced a marked and significant increase in the injured paw withdrawal threshold 30 min after treatment as compared to the vehicle-treated group: 61.1 ± 2.3 g vs 32.8 ± 1.7 g, +87 %, $p < 0.001$ (Fig. 1). Taken together, these results validated the study.

Inhibition of propoxazepam MIA-induced hyperalgesia in rats

As shown in Fig. 2, a single oral administration of propoxazepam at 1, 2 and 4 mg/kg did not induce any significant increase in the paw withdrawal threshold 120 min after treatment with percentages of variation of +10, +15, and +20 %, respectively as compared to the vehicle-treated group (ns). When administered at 10 mg/kg on animals, propoxazepam induced a significant increase in the paw withdrawal threshold 120 min after administration as compared to the vehicle-treated group (43.3 ± 2.6 g vs 32.8 ± 1.7 g, +32 %, $p < 0.05$). At 20 mg/kg, propoxazepam induced an increase of +46 % in the paw withdrawal threshold compared to the vehicle-treated group (47.9 ± 2.0 g vs 32.8 ± 1.7 g, $p < 0.001$).

The analgesic effect for each dose was represented as percent, assuming the zero point as the pain threshold of the injured paw and the 100 % (the absence of algescia) as the pain threshold of the control paw of the control group. The value of ED_{50} was estimated by the probit method in semilogarithmic plots ("lgD — percent of the effect"). It was found that propoxazepam, in the dose of 20 mg/kg given orally, elicited ~45 % of the maximal analgesic effect (in this model). Morphine (3 mg/kg, subcutaneously) ensured more than 80 % of the pain reduction. The statistically significant analgesic effect of morphine was considered as additional validation of the MIA model (Table 2).

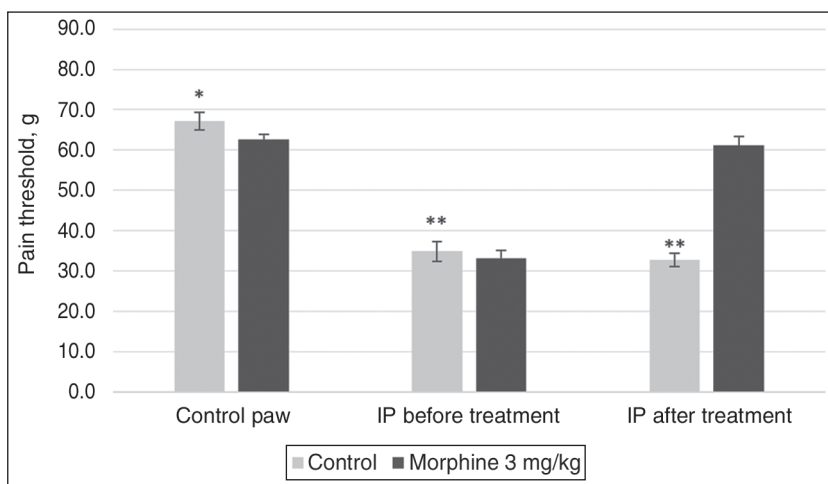


Figure 1. Validation of the MIA-induced osteoarthritis model

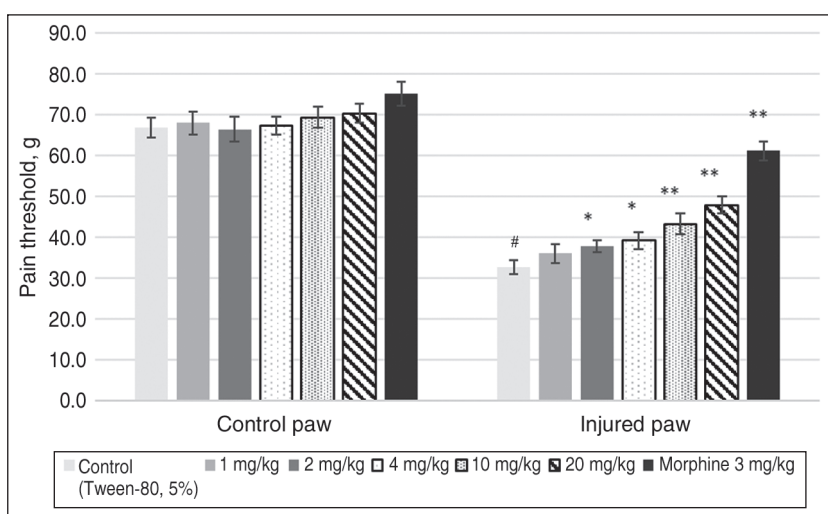


Figure 2. Analgesic effect of different doses of propoxazepam in the MIA model

Notes: * — statistically significant compared to injured paw of the control group at $p \leq 0.05$; ** — statistically significant compared to injured paw of the control group at $p \leq 0.01$; # — statistically significant compared to the control paw at $p \leq 0.01$; reference drug — morphine, 3 mg/kg, s.c. 30 min prior to test.

Table 2. The analgesic effect of different doses of propoxazepam and the calculated ED₅₀

Experimental group	Analgesic effect, %	Mean efficient dose, ED ₅₀ , mg/kg
Control group (IP) (Tween-80, 5%)	0	–
1 mg/kg	9.7 ± 0.9	33.8
2 mg/kg	14.6 ± 1.1	
4 mg/kg	18.8 ± 1.5	
10 mg/kg	30.8 ± 2.7	
20 mg/kg	44.5 ± 3.4	
Morphine 3 mg/kg	83.2 ± 6.1	–
Control group (CP) (Tween-80, 5%)	100	–

Discussion

Our present findings demonstrated that at 10 and 20 mg/kg, propoxazepam induced a significant increase in the paw withdrawal threshold compared to the vehicle-treated group (+32 and +46 %) highlighting an antialloodynic efficacy. In these conditions, the mean effective dose of propoxazepam was estimated as 33.8 mg/kg in rats.

Potential peripheral targets to control OA pain include inflammatory mediators and their key receptors such as prostanoids, kinins, cytokines, and chemokines; sodium and calcium ion channels; and growth factors and pain treatment carried out NSAID [15, 16]. Centrally acting agents such as opioids, antiepileptics, tricyclic antidepressants, and serotonin/norepinephrine receptor inhibitors have different mechanisms of action and are approved for other indications; they are often used to treat that part of OA pain that originates from central rather than peripheral mechanisms and thus may complement the peripherally acting analgesic and anti-inflammatory medications.

What can be the mechanism of this effect of propoxazepam? Propoxazepam belongs to a group of substances derivatives of 1,4-benzodiazepine (BDZ). In pain management, BDZ assume prominent role being prescribed to 10–33 % of persons who are also receiving opioids as primary or adjunctive analgesics [17]. BDZ interact with a specific recognition site on the GABAA receptor complex and thereby modulate the gating of the chloride channel associated with this major inhibitory amino acid transmitter receptor.

Preclinical research suggests that direct analgesia might be subserved by functional variants of the receptor GABAA subunits $\alpha 2$ and $\alpha 3$ in the dorsal horn of the spinal cord [18]. When GABA binds to GABAA receptors, an anion-selective channel opens, leading to the increase of chloride ion permeability on the nerve membrane and hyperpolarization of the cell membrane, thereby inhibiting the neural excitability of postsynaptic neurons, that is, reducing pain signal transduction and producing analgesic effect [19].

Hernstadt et al. [20] were found that BDZ to bind peripherally to a distinct receptor, the translocator protein (TSPO). It is an outer membrane mitochondrial protein mainly responsible for neurosteroidogenesis and found in different cell types throughout the central nervous system

[21]. TSPO dynamically responds to immune challenges and is upregulated in the central nervous system in neuro-immune-related disorders, possibly as an anti-inflammatory response [22]. Animal research indicates that BBZ may produce analgesia in part by promoting neurosteroid production through TSPO [23].

Our data suggest that the mechanism of propoxazepam analgesic and anticonvulsant properties includes GABAergic and glycinergic systems [24]. Propoxazepam is a potent ligand of the allosteric benzodiazepine site receptor GABAA, which exhibits functional selectivity for receptors containing $\alpha 2$, $\alpha 3$, or $\alpha 5$ over those containing $\alpha 1$. Therefore, propoxazepam has the potential to provide analgesia with less sedation activity [25].

Our study [26] established the anti-inflammation effects caused by oral administration propoxazepam into the rats and mouse models with induced inflammation and nociception. It was proved that the administration of propoxazepam had significant anti-inflammatory action when tested in different *in vivo* chemicals experimental models of induced inflammation, namely carrageenan-, bradykinin- and formalin-induced inflammation tests. It is possible that mechanism anti-inflammatory action of propoxazepam might be the inhibition of synthesis or release of inflammatory mediators.

Study limitations. The results of the current study are limited with the used model and present the propoxazepam efficiency on the short-term and localized OA model only. For correct estimating the analgesic potential of the propoxazepam additional models have to be performed.

Conclusions

Recent studies from our Institute suggest that, similar to gabapentinoid drugs, propoxazepam, a derivative of the inhibitory neurotransmitter GABA, exhibits anti-convulsant and analgesic properties, making it a potential treatment for neuropathic pain. In the MIA model of OA, propoxazepam significantly reduced pain-like behaviors at doses of 10 and 20 mg/kg, though it was less effective than morphine. Despite being less potent than morphine, propoxazepam shows promise for further exploration as an alternative analgesic with fewer side effects compared to opioids. Our findings provide a basis for expanding the therapeutic potential of this compound.

Prospects for further research

Future research should focus on clinical trials to assess the efficacy of propoxazepam in managing osteoarthritis-associated neuropathic pain and evaluating its therapeutic potential compared to current standard treatments, such as opioids and gabapentinoids.

References

1. Safiri S, Kolahi AA, Smith E, et al. Global, regional and national burden of osteoarthritis 1990–2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jun;79(6):819–828. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216515.
2. Richard MJ, Driban JB, McAlindon TE. Pharmaceutical treatment of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2023 Apr;31(4):458–466. doi: 10.1016/j.joca.2022.11.005.
3. Allaeyes C, Arnout N, Van Onsem S, Govaers K, Victor J. Conservative treatment of knee osteoarthritis. *Acta Orthop Belg*. 2020 Sep;86(3):412–421.
4. Головенко МЯ. Пропоксазепам — новаторський анальгетичний засіб, що гальмує гострий та хронічний біль і має полімодальний механізм дії. *Visnik Nacionalnoi Akademii Nauk Ukraini*. 2021;(4):76–90. doi: 10.15407/visn2021.04.076.
5. Desai A, Kherallah Y, Szabo C, Marawar R. Gabapentin or pregabalin induced myoclonus: A case series and literature review. *J Clin Neurosci*. 2019 Mar;61:225–234. doi: 10.1016/j.jocn.2018.09.019.
6. Golovenko NYa, Larionov VB, Reder AS, Valivodz IP. An effector analysis of the interaction of propoxazepam with antagonists of GABA and glycine receptors. *Neurochemical Journal*. 2017;4:302–308. doi: 10.1134/s1819712417040043.
7. Golovenko NYa, Voloshchuk NI, Andronati SA, Taran IV, Reder AS, Pashynska OS, Larionov VB. Antinociception induced by a novel benzodiazepine receptor agonist and bradykinin receptor antagonist in rodent acute and chronic pain models. *European Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences*. 2018;5(12):79–88.
8. Louati K, Vidal C, Berenbaum F, Sellam J. Association between diabetes mellitus and osteoarthritis: systematic literature review and meta-analysis. *RMD Open*. 2015 Jun 2;1(1). doi: 10.1136/rmdopen-2015-000077.
9. Golovenko M, Reder A, Zupanets I, Bezugla N, Larionov V, Valivodz I. A phase I study evaluating the pharmacokinetic profile of a novel oral analgesic propoxazepam. *J Pre Clin Clin Res*. 2023;17(3):138–144. doi: 10.26444/jpcr/169426.
10. Reder AS, Andronati SA, Golovenko MYa, Pavlovski VI, Kabanova TA, et al. Use of 7-bromo-5-(0-chlorophenyl)-3-propoxy-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepin-2-one for inhibition of neuropathic pain and seizures of different etiology. Patent No. US 11,304,956 B2. Date of Patent: Apr 19, 2022.
11. Andronati S, Semenishyna E, Pavlovsky V, et al. Synthesis, structure and affinity of novel 3-alkoxy-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ones for CNS central and peripheral benzodiazepine receptors. *Eur J Med Chem*. 2010 Apr;45(4):1346–51. doi: 10.1016/j.ejmech.2009.12.027.
12. Bove SE, Calcaterra SL, Brooker RM, et al. Weight bearing as a measure of disease progression and efficacy of anti-inflammatory compounds in a model of monosodium iodoacetate-induced osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2003 Nov;11(11):821–30. doi: 10.1016/s1063-4584(03)00163-8.
13. Liu P, Okun A, Ren J, et al. Ongoing pain in the MIA model of osteoarthritis. *Neurosci Lett*. 2011 Apr 15;493(3):72–5. doi: 10.1016/j.neulet.2011.01.027.
14. Chaplan SR, Bach FW, Pogrel JW, Chung JM, Yaksh TL. Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw. *J Neurosci Methods*. 1994 Jul;53(1):55–63. doi: 10.1016/0165-0270(94)90144-9.
15. Neogi T. The epidemiology and impact of pain in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013 Sep;21(9):1145–53. doi: 10.1016/j.joca.2013.03.018.
16. Dray A, Read SJ. Arthritis and pain. Future targets to control osteoarthritis pain. *Arthritis Res Ther*. 2007;9(3):212. doi: 10.1186/ar2178.
17. Nielsen S, Lintzeris N, Bruno R, et al. Benzodiazepine use among chronic pain patients prescribed opioids: associations with pain, physical and mental health, and health service utilization. *Pain Med*. 2015 Feb;16(2):356–66. doi: 10.1111/pme.12594.
18. Munro G, Erichsen HK, Rae MG, Mirza NR. A question of balance-positive versus negative allosteric modulation of GABA(A) receptor subtypes as a driver of analgesic efficacy in rat models of inflammatory and neuropathic pain. *Neuropharmacology*. 2011 Jul-Aug;61(1–2):121–32. doi: 10.1016/j.neuropharm.2011.03.017.
19. Asgharpour-Masouleh N, Rezayof A, Alijanpour S, Delphi L. Pharmacological activation of mediodorsal thalamic GABA-A receptors modulates morphine/cetirizine-induced changes in the prefrontal cortical GFAP expression in a rat model of neuropathic pain. *Behav Brain Res*. 2023 Feb 13;438:114213. doi: 10.1016/j.bbr.2022.114213.
20. Hernstadt H, Wang S, Lim G, Mao J. Spinal translocator protein (TSPO) modulates pain behavior in rats with CFA-induced monoarthritis. *Brain Res*. 2009 Aug 25;1286:42–52. doi: 10.1016/j.brainres.2009.06.043.
21. Guilarte TR, Rodichkin AN, McGlothlan JL, Acanda De La Rocha AM, Azzam DJ. Imaging neuroinflammation with TSPO: A new perspective on the cellular sources and subcellular localization. *Pharmacol Ther*. 2022 Jun;234:108048. doi: 10.1016/j.pharmthera.2021.108048.
22. Watkins LR, Maier SF. Beyond neurons: evidence that immune and glial cells contribute to pathological pain states. *Physiol Rev*. 2002 Oct;82(4):981–1011. doi: 10.1152/physrev.00011.2002.
23. Chen SL, Zang Y, Zheng WH, Wei XH, Liu XG. Inhibition of neuropathic pain by a single intraperitoneal injection of diazepam in the rat: possible role of neurosteroids. *Chin J Physiol*. 2016 Feb 29;59(1):9–20. doi: 10.4077/CJP.2016.BAD332.
24. Golovenko M, Reder A, Andronati S, Larionov V. Evidence for the involvement of the GABAergic pathway in

the anticonvulsant and antinociceptive activity of propoxazepam in mice and rats. *J Pre Clin Clin Res.* 2019;13(3):99-105. doi: 10.26444/jpcr/110430.

25. Reder A, Larionov V, Golovenko M. Subunit-dependent interaction of propoxazepam and its metabolite with the γ -aminobutyric acid type A receptor. *EUREKA: Health Sci.* 2022;5:10-18. doi: 10.21303/2504-5679.2022.002649.

26. Golovenko NYa, Kabanova TA, Andronati SA, Halimova OI, Larionov VB, Reder AS. Anti-inflammatory effects of propoxazepam on different models of inflammation. *Int J Med Med Res.* 2019;5(2):105-112. doi: 10.11603/ijmmr.2413-6077.2019.2.10900.

Received 28.09.2024

Revised 25.10.2024

Accepted 30.11.2024

Information about authors

Golovenko Mykola Yakovych, Academician of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Doctor of Sciences in Biology, Professor, Head of the Department of Biomedicine, A.V. Bogatsky Physico-Chemical Institute of the NAS of Ukraine, Odesa, Ukraine; e-mail: n.golovenko@gmail.com; phone +38 (050) 514-40-91; <https://orcid.org/0000-0003-1485-128X>

Iryna Valivodz, PhD (Biology), Junior Researcher of the Laboratory of Molecular Pharmacology and Medicine of the Department of Biomedicine, A.V. Bogatsky Physico-Chemical Institute of the NAS of Ukraine, Odesa, Lyustdorfska road, 86, 65080; e-mail: valivodzirina@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-7465-7089>

Vitalii Larionov, Doctor of Sciences in Biology, Senior Researcher, Head of the Laboratory of Molecular Pharmacology and Medicine of the Department of Biomedicine, A.V. Bogatsky Physico-Chemical Institute of the NAS of Ukraine, Odesa, Ukraine; e-mail: vitalii.larionov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2678-4264>

Anatoliy Reder, PhD (Chemistry), SLC "Interchem", Odesa, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-1801-8378>

Conflicts of interests. Author Reder A.S. is an employee of SLC "Interchem", the financial sponsor of this study. The authors declare that this financial support did not influence the study design, data collection, analysis, interpretation, or manuscript writing. Except for this, 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 at the expense of the state budget within the scope of the scientific topic "Ligands of benzodiazepine, serotonin, dopamine and fibrinogen receptors. Synthesis, "structure-properties" relationship, selectivity and bi(poli)modality of action" (registration number 0115U002146). Also, authors are acknowledged to SLC "Interchem" for funding.

Authors' contribution. M.Ya. Golovenko — concept and design of the study, writing and editing the article, final approval of the article; V.B. Larionov — collection of research material, research concept and design, data analysis and interpretation, statistical processing of results, writing the article; I.P. Valivodz — collection of research material, design of the study; A.S. Reder — synthesis of the compound, determination of the structure and physico-chemical properties, concept and design of the study.

Головенко М.Я.¹, Валіводзь І.П.¹, Редер А.С.², Ларіонов В.Б.¹

¹Фізико-хімічний інститут імені А.В. Богацького НАН України, м. Одеса, Україна

²ТДВ «Інтерхім», м. Одеса, Україна

Антиалодинічний ефект пропоксазепаму при моноіодацетат-індукованому остеоартриті в щурів

Резюме. Актуальність. Остеоартрит (ОА) є хронічним дегенеративним захворюванням суглобів, яке вражає близько 654 мільйонів осіб віком ≥ 40 років у світі, найбільш часто ушкоджує колінні, кульшові суглоби, суглоби кистей та стоп і є одним із найбільш затратних для лікування хронічних захворювань. **Мета дослідження:** оцінити антиалодинічні ефекти пропоксазепаму в щурів при моделюванні ОА колінного суглоба, індукованого моноіодацетатом. **Матеріали та методи.** Односторонній ОА колінного суглоба був викликаний ін'єкцією моноіодацетату (2 мг/50 мкл) у гомілково-стегнову суглобову порожнину правої задньої лапи щура на початку експеримента (D_0) під газовою анестезією (3,5% ізофлуран/3 л/хв). Тактильну алодинію оцінювали за допомогою електронного тесту фон Фрея через 2 години після введення пропоксазепаму. Відмінності отриманих показників аналізували за допомогою параметричного тесту Стьюдента для споріднених вибірок і вважали значущими за умо-

ви $p \leq 0,05$. **Результати.** Отримані результати показали, що пропоксазепам у дозах 10 і 20 мг/кг викликав значне підвищення порогу відсмикування лапи порівняно з групою, яка отримувала розчинник (+32 і +46 %), підкреслюючи антиалодинічну ефективність. Середня ефективна доза (ED_{50}) пропоксазепаму в цих умовах, визначена за допомогою пробіт-методу, становить для щурів 33,8 мг/кг. **Висновки.** Пропоксазепам демонструє статистично вірогідні антиалодинічні ефекти ($p \leq 0,05$ для доз 2 та 4 мг/кг, $p \leq 0,01$ для доз 10 і 20 мг/кг) при моделюванні ОА в щурів, що свідчить про його потенціал як терапевтичного засобу для лікування болю, пов'язаного з цим станом. Проте необхідні подальші дослідження для вивчення довгострокового профілю ефективності й безпеки пропоксазепаму в лікуванні хронічного болю, пов'язаного з ОА.

Ключові слова: пропоксазепам; моноіодацетат; біль; остеоартрит; доклінічні дослідження

Калашніков А.В., Сабарна Ю.Х.М.

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

Результати експериментального моделювання напружень на фіксатори при металоостеосинтезі черезвертлюгових переломів

Резюме. Актуальність. У розвинутих країнах світу при лікуванні переломів проксимального відділу стегнової кістки широко впроваджують малоінвазивні технології застосування проксимального стегнового стрижня. Проте нами не знайдено літературних даних щодо напружень на блокований інтрамедулярний стрижень залежно від типу перелому за класифікацією Асоціації остеосинтезу та варіантів його дистального блокування. **Мета** дослідження: провести аналіз напружень на різні металеві фіксатори при виконанні остеосинтезу з приводу черезвертлюгових переломів типу А1. **Матеріали та методи.** Використовували макет стегнової кістки, у який імплантовано фіксуючі елементи. Для фіксації відламків застосовували 2 варіанти фіксаторів — динамічна кульшова пластина (DHS, 1-й варіант) і проксимальний стегновий стрижень (PFN, 2-й варіант), які забезпечують оптимальні біомеханічні й біологічні умови для зрощення переломів. Розрахунки напружено-деформованого стану методом кінцевих елементів проводили для інтактною моделі з обома варіантами фіксаторів, а потім з фіксаторами при черезвертлюгових переломах типу А1 і варіантами дистального блокування (без блокування, 1 гвинтом, 2 гвинтами). Мінімальне напруження на металеві фіксатори в їх проксимальних відділах визначали при застосуванні DHS-пластини та PFN-стрижня у варіанті без застосування гвинтів для дистального блокування. **Результати.** Отримані результати вірогідно ($p \leq 0,05$) відрізнялися від даних при застосуванні PFN-стрижня з дистальним блокуванням 1 чи 2 гвинтами. Напруження на дистальний відділ металевих фіксаторів не виникало при застосуванні PFN-стрижня у варіанті без застосування гвинтів для дистального блокування. На відміну від цього при застосуванні DHS-пластини напруження збільшувалося до максимальних показників і становило 57,18 МПа. Визначено, що максимальна, але адекватна мікрорухливість спостерігалася при застосуванні моделі PFN-стрижня у варіанті без застосування гвинтів для дистального блокування. Ці мікрорухи сприятимуть поліпшенню репаративного остеогенезу черезвертлюгових переломів типу А1. Занадто міцна фіксація при застосуванні DHS-пластини (1,95 мм) може призвести до порушення репаративного остеогенезу. **Висновки.** Проведене дослідження визначає диференційований підхід до лікування хворих із черезвертлюговими переломами стегнової кістки, що покращить ефективність надання медичної допомоги цій тяжкій категорії хворих.

Ключові слова: комп'ютерне моделювання; переломи проксимального відділу стегнової кістки; напруження; металоостеосинтез

Вступ

Переломи проксимального відділу стегнової кістки (ППВСК) є великою медико-соціальною проблемою та завдають значних матеріальних збитків у всіх країнах світу. Проблема лікування хворих з ППВСК, що привертає пильну увагу сучасних травматологів, не втратила своєї актуальності й у третьому тисячолітті. У структурі викликів машини швидкої допомоги до пацієнтів літнього і старечого віку переважають звернення з приводу хронічних захворювань і побутових травм, серед

яких головну роль відіграють переломи зазначеної локалізації. Вони становлять 30–40 % і навіть більше від усіх переломів у постраждалих геріатричного віку, які потребують стаціонарного лікування. Усі аспекти цієї проблеми (вибір консервативного або оперативного підходу до ведення хворих), тактика втручання (відкрита або закрита репозиція відламків, перевага застосування металоостеосинтезу або ендопротезування кульшового суглоба) активно дискутуються у вітчизняній і зарубіжній літературі. Великий інтерес до ви-

вчення особливостей лікування ППВСК зумовлений насамперед тим, що, за даними різних авторів, частота їх у даний час становить від 9 до 45 % у структурі всіх ушкоджень опорно-рухової системи у хворих старших вікових груп [1–3].

Оперативне лікування ППВСК дало змогу значно зменшити летальність хворих. На сьогодні воно є методом вибору і нерідко єдиним шансом зберегти пацієнту життя і повернути йому втрачену працездатність, здатність самостійно пересуватися й обслуговувати себе [4, 5]. Для оперативного лікування ППВСК використовують методи внутрішнього остеосинтезу (Г-подібна пластина, системи DHS чи DCS (динамічна вертлюгова пластина, *dynamic hip screw*), PFN (проксимальний стегновий стрижень, *proximal femoral nail*), гамма-стрижень тощо) та ендопротезування кульшового суглоба [6, 7]. Але часом досить складно визначити час і обсяг хірургічного лікування через особливості загального стану хворого, вибрати метод фіксації (застосування PFN-стрижня, DHS-пластини чи іншої конструкції) або ендопротезування, а також раціонального лікування посттравматичної коагулопатії [8, 9]. Вибір методу лікування ППВСК є одним з найважливіших, оскільки від цього залежить не тільки час зрощення перелому, але й відновлення функції кінцівки та поновлення працездатності потерпілого.

На сьогодні в розвинутих країнах світу при лікуванні ППВСК широко впроваджують малоінвазивні технології застосування проксимального стегнового стрижня (*Trochanteric gamma nail G 3 — STRYKER, PFN A — SYNTHES, ChFN — ChM*). Ця методика оперативного лікування переломів довгих кісток застосовується в 60–70 % хворих [10, 11] і дозволяє, на відміну від ендопротезування, виконати органозберігаючі операції на травмованому кульшовому суглобі.

Загальновідомою класифікацією черезвертлюгових переломів стегнової кістки є класифікація Асоціації остеосинтезу (ОА) [12], у якій автори виділяють вертикально нестабільний, але стабільний у горизонтальній площині перелом типу А1, нестабільний у вертикальній і горизонтальній площинах перелом типу А2 і нестабільний у горизонтальній площині, але стабільний у вертикальній площині перелом типу А3. Проте нами не було знайдено літературних даних щодо напружень на блокований інтрамедулярний стрижень залежно від типу перелому за ОА та варіантів його дистального блокування. Тому вважаємо, що в науковому плані становитиме інтерес проведення біомеханічного моделювання напружень на різні металеві фіксатори при виконанні остеосинтезу з приводу черезвертлюгових переломів типу А1.

Мета дослідження — провести аналіз напружень на різні металеві фіксатори при виконанні остеосинтезу з приводу черезвертлюгових переломів типу А1.

Матеріали та методи

Моделювання проводили в лабораторії біомеханіки ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України». Нами застосовано комп'ютерне моделювання і

метод кінцевих елементів (МКЕ) — методи вирішення задач механіки суцільних середовищ у прикладанні до біологічних об'єктів з використанням програмно-комп'ютерних комплексів [13, 14]. Для проведення порівняльного аналізу надійності фіксації кісткових відламків при вертлюгових переломах стегнової кістки А1 типу використовували макет стегнової кістки, у який було імплантовано фіксуєчі елементи. Для фіксації відламків застосовували 2 варіанти фіксаторів — DHS-пластину (1-й варіант) і PFN-стрижень (2-й варіант), які забезпечують оптимальні біомеханічні й біологічні умови для зрощення переломів.

На основі аксіальних зображень комп'ютерної томографії моделей стегнової кістки з різними варіантами фіксації, отриманих на комп'ютерному томографі *Toshiba Asteion Super 4* (Японія) за допомогою програмного пакета *Mimics* в автоматичному й напівавтоматичному режимах, відтворено просторову геометрію проксимального відділу стегнової кістки. Моделі в поліліній імпортують у середовище *Solid Works*, у якому за допомогою відповідних інструментів створено імітаційні 3D-моделі проксимального відділу стегнової кістки з черезвертлюговими переломами А1 типу та їх фіксацією за допомогою DHS-пластини і PFN-стрижня.

Подальші розрахунки здійснювали МКЕ, який набув поширення як числовий метод вирішення крайових задач механіки суцільних середовищ. Для проведення розрахунків напружено-деформованого стану (НДС) методом МКЕ був вибраний програмно-аналітичний комплекс *Ansys*, розроблений компанією *ANSYS Inc.* [13, 14].

У розрахунках застосовували фізичні властивості кісткової тканини, отримані з літературних джерел [15]. Розрахунки НДС методом МКЕ проводили для інтактної моделі з обома варіантами фіксаторів, а потім з фіксаторами при черезвертлюгових переломах типу А1 і варіантами дистального блокування (без блокування, 1 гвинтом, 2 гвинтами).

Для проведення розрахунків використовували базу даних обстеження хворих, що були введені в таблицю *Microsoft Excel 2003*, статистичний пакет даної програми та програму *Statistica 6.0* [16].

Результати

Результати розрахунків НДС для інтактних моделей стегнової кістки подані на рис. 1–3. На рисунках маркерами виділені значення напружень у найбільш значущих місцях (у кожній ділянці визначався найбільш навантажений елемент).

Як видно з рис. 1, максимальні напруження на стегновій кістці локалізовані в ділянці введення нижнього гвинта (11,08 МПа), а також у ділянці опори дистального кінця фіксатора на кістку (2,96–3,12 МПа). Також значні напруження спостерігаються на шийці стегнової кістки (3,12 МПа) і діафізі (4,53 МПа). На фіксуєчих елементах максимальні напруження зосереджені на першому і другому витках різьби проксимального (шийкового) гвинта (21,66–28,36 МПа), в отворі

пластини для нижнього гвинта (73,83 МПа) і на гвинті (15,62 МПа). Зазначені показники напружень на кістці й елементах фіксації не перевищували допустимі.

Як демонструє рис. 2, максимальні напруження на стегновій кістці локалізовані в ділянці введення блокуючого гвинта в овальний отвір (15,62 МПа). Також підвищені показники напружень спостерігаються в

ділянці опори дистального кінця фіксатора на кістку, вони сягають 6,63 МПа. На шийці стегнової кістки показники напружень більші, ніж для попередньої моделі (3,55 МПа). На елементах фіксації максимальні напруження отримані в ділянці введення блокуючого гвинта в овальний отвір, вони сягають 213,64 МПа, а також на перших витках проксимального (шийкового) гвин-

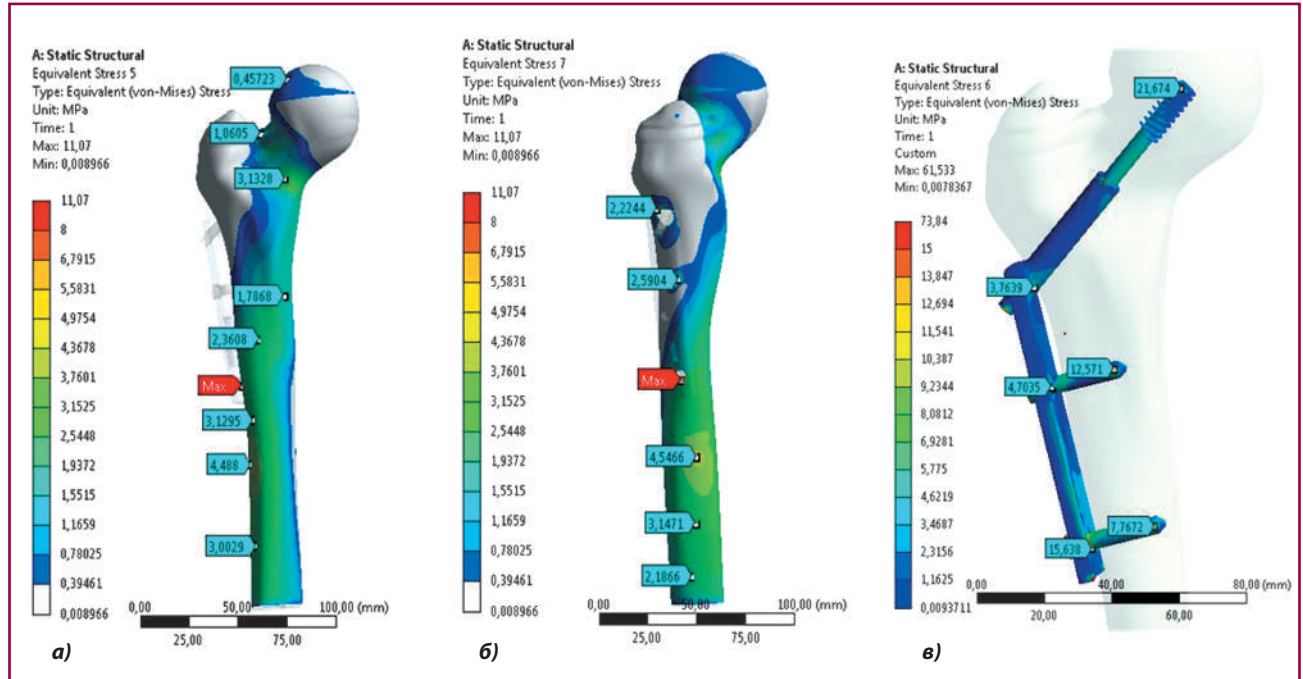


Рисунок 1. Показники напружень (МПа) для моделі з інтактною кісткою (а — пряма проєкція; б — бокова проєкція) та DHS-пластиною (в)

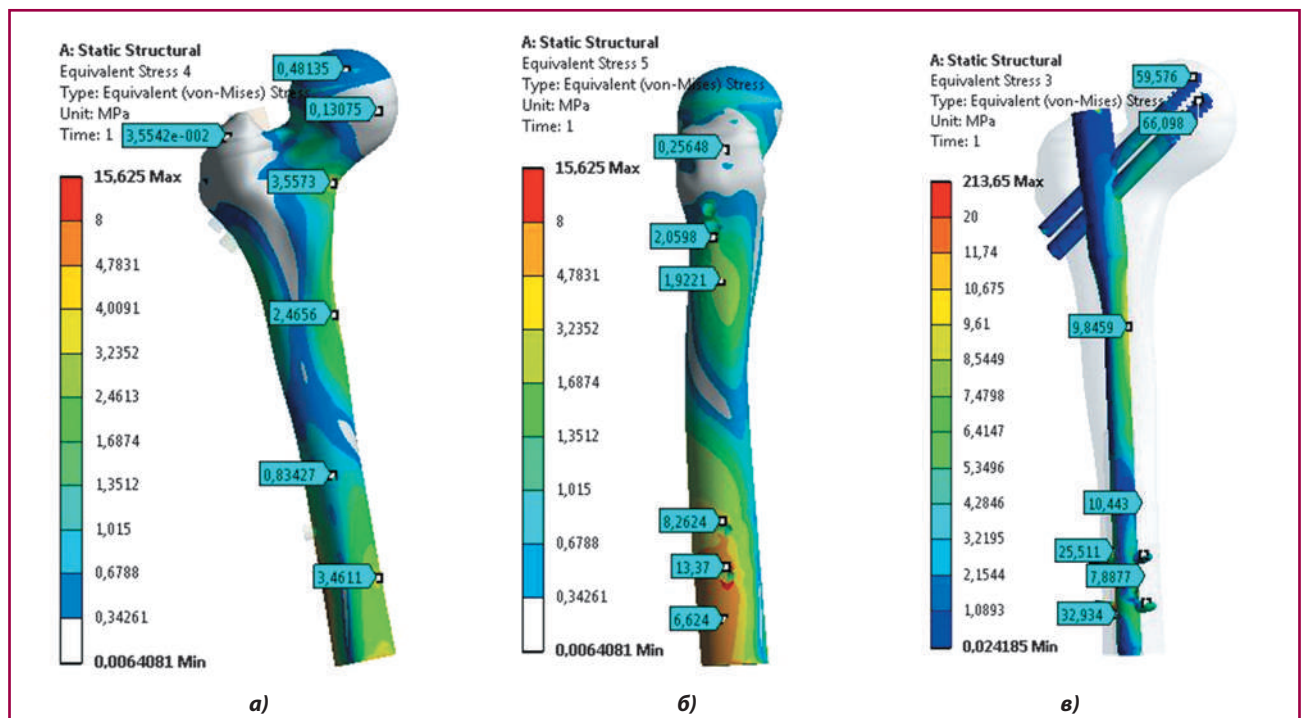


Рисунок 2. Показники напружень (МПа) для моделі з інтактною кісткою (а — пряма проєкція; б — бокова проєкція) та PFN-стрижнем (в)

та (до 66,11 МПа). У таких умовах у ділянці введення гвинтів може відбуватись незначне змінання кісткової тканини як у першій моделі, так і в другій, за рахунок чого напруження в цих ділянках значно зменшаться.

Також для даної моделі подано показники деформації на кістці й елементах фіксації. Максимальні деформації розташовані в зонах максимальних навантажень. Так, на стегновій кістці максимальні деформації мають значення 0,001 мм, а на елементах фіксації — 0,002 мм. І оскільки ці показники деформації є невеликими, при подальших розрахунках будуть визначатися лише показники напружень. Зміни цих показників відповідають пропорційним лінійним змінам показників деформацій (лінійна залежність). Залежно від цих змін відбувається аналіз забезпечення міцності моделі.

Як видно з рис. 2, для даної моделі умови міцності також виконуються, тобто зазначені показники напружень і деформацій на кістці та елементах фіксації не перевищують допустимих.

Надалі розглянуто НДС А1 типу череззвертлюгового перелому в 4 варіантах фіксації з деталізацією показників у ділянці (площині) перелому і місцях введення

гвинтів. Для першого варіанта фіксатора отримані показники НДС моделі подані на рис. 3.

Як демонструє рис. 3, максимальні напруження на моделі з переломом типу А1, що досягають 4,64 МПа, зосереджені в зоні перелому на шийці стегнової кістки і мають локальний характер. У зв'язку з концентрацією напружень у зоні перелому губчастої кістки з деяким перевищенням її межі міцності в цій ділянці можливе крайове змінання кісткової тканини. У ділянці введення блокуючого гвинта в овальний отвір показники напружень на стегновій кістці сягають значення 4,15 МПа. На фіксуючих елементах максимальні напруження зосереджені на перших двох витках різьби проксимального (шийкового) гвинта — 51,7 МПа і в ділянці дистального кінця фіксатора в місці опори на кістку — 57,18 МПа. Максимальні значення переміщень (*Total Deformation*) по площині перелому при даному варіанті фіксації становили 1,95 мм.

Для другого варіанта фіксації без блокуючих гвинтів у круглому й овальному отворах проксимального стегнового стрижня отримані показники НДС моделей подані на рис. 4.

Як демонструє рис. 4, максимальні напруження на моделі з переломом типу А1 при 2-му варіанті фіксації без блокуючих гвинтів, що досягають 23,43 МПа, зосереджені в зоні перелому на вертлюгу стегнової кістки і мають локальний характер. У зв'язку з концентрацією напружень у зоні перелому губчастої кістки з перевищенням її межі міцності в цій ділянці можливе крайове змінання кісткової тканини. На елементах фіксації максимальні напруження, як і в попередньому розрахунку, спостерігаються на перших витках проксимальних (шийкових) гвинтів, сягаючи значень 126,87 МПа, і на ніжках фіксатора — 29,87 МПа, що не перевищує допустимих значень. Максимальні значення переміщень (*Total Deformation*) по площині перелому при даному варіанті фіксації становили 2,26 мм.

Для другого варіанта фіксатора з одним блокуючим гвинтом, введеним в овальний отвір фіксатора, отримані показники НДС моделі подані на рис. 5.

Як видно з рис. 5, максимальні напруження на моделі з переломом типу А1 при 2-му варіанті фіксації з одним блокуючим гвинтом, введеним в овальний отвір фіксатора, що досягають 28,05 МПа, зосереджені у зоні введення гвинта — ділянці контакту з кісткою і мають локальний характер, перебуваючи в межах міцності кортикального шару стегнової кістки. У ді-

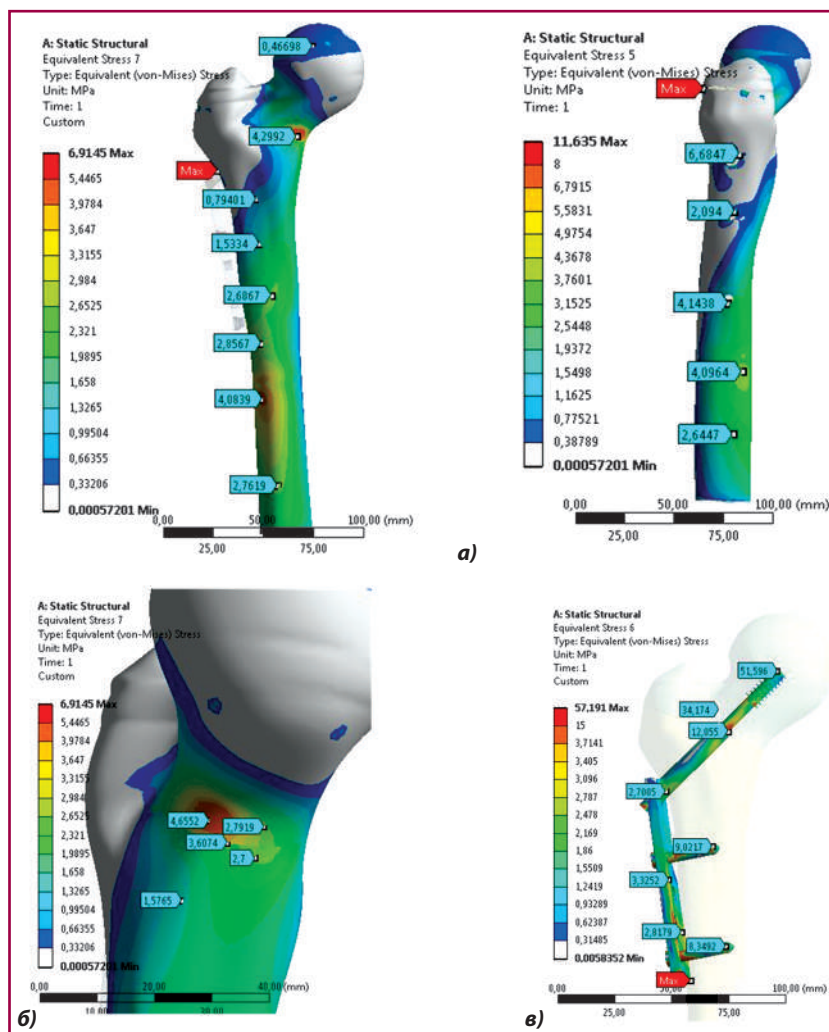


Рисунок 3. Напруження (МПа) для моделі з переломом типу А1 при 1-му варіанті фіксації: а) стегнова кістка (пряма та бокова проекції); б) ділянка перелому; в) елементи фіксації кістки

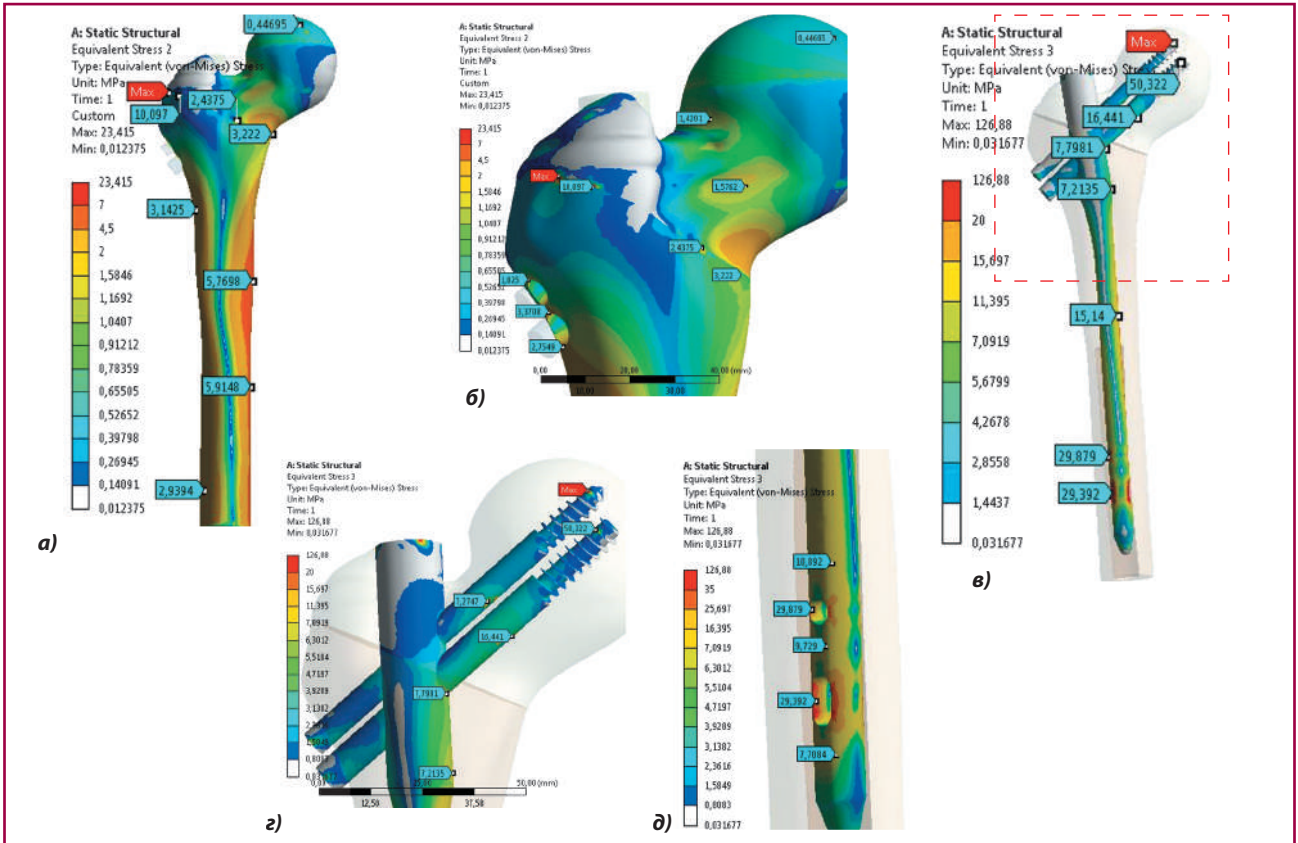


Рисунок 4. Напруження (МПа) для моделі з переломом типу А1 при 2-му варіанті фіксації без блокуючих гвинтів: а) стегнова кістка; б) ділянка перелому; в) фіксатор; г) проксимальні гвинти фіксатора; д) ніжка фіксатора

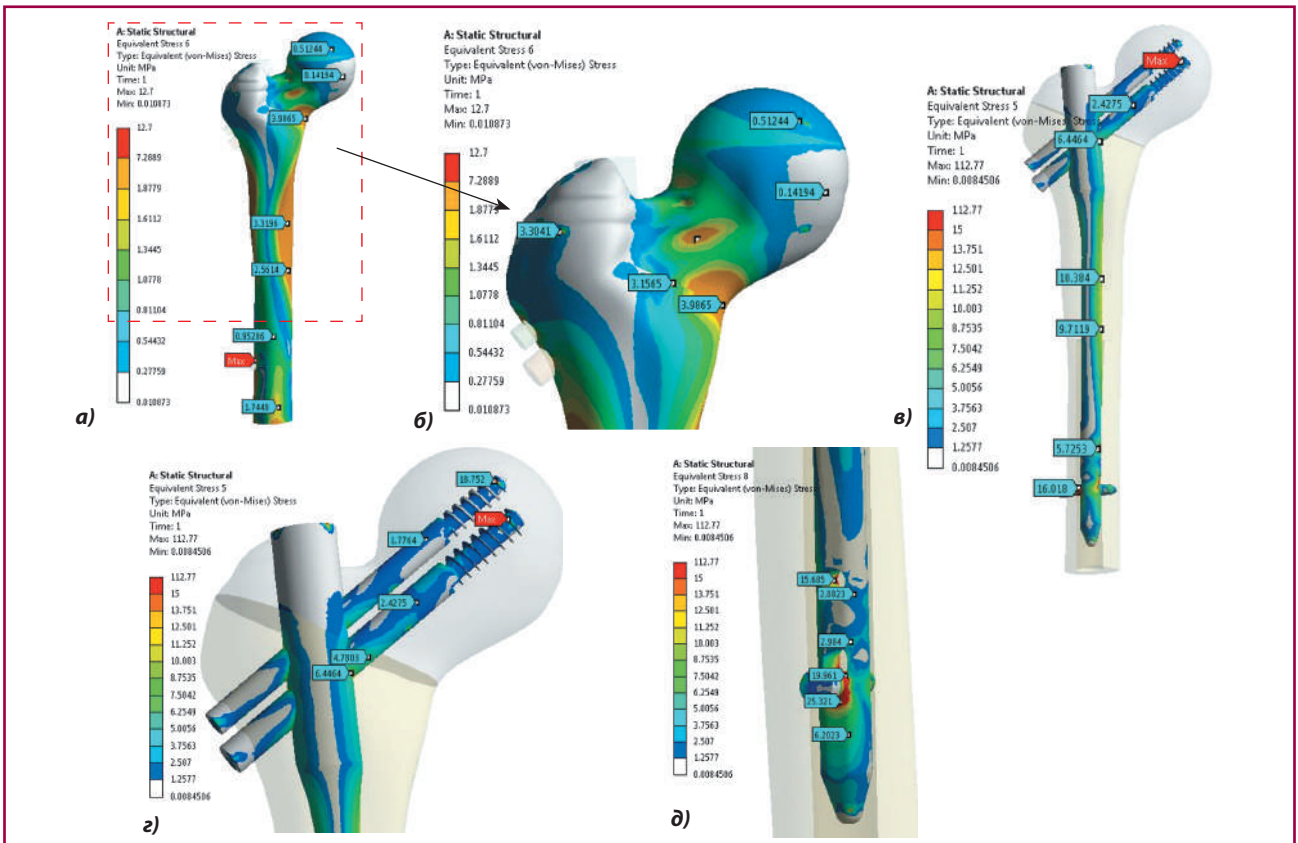


Рисунок 5. Напруження (МПа) для моделі з переломом типу А1 при 2-му варіанті фіксації з одним блокуючим гвинтом: а) стегнова кістка; б) ділянка перелому; в) фіксатор 2-го типу; г) проксимальні гвинти; д) ніжка фіксатора

лянці перелому напруження не перевищують значень 3,98 МПа. На елементах фіксації максимальні напруження, як і в попередніх розрахунках, спостерігаються на перших витках проксимальних (шийкових) гвинтів, сягаючи значень 202,76 МПа, і є більшими, ніж при використанні моделі без гвинтів; на блокуючому гвинті, введеному в овальний отвір фіксатора, — 21,06 МПа, і на ніжці фіксатора — 25,33 МПа. Максимальні значення переміщень (*Total Deformation*) по площині перелому при даному варіанті фіксації становили 2,24 мм.

Для другого варіанта фіксатора з двома блокуючими гвинтами, введеними в круглий і овальний отвори

фіксатора, отримані показники НДС моделі подані на рис. 6.

Як демонструє рис. 6, максимальні напруження на моделі з переломом типу А1 при 2-му варіанті фіксації з двома блокуючими гвинтами, що сягають 14,83 МПа, зосереджені в зоні введення гвинта в овальний отвір фіксатора — ділянці контакту з кісткою і мають локальний характер, перебуваючи в межах міцності кортикального шару стегнової кістки. У ділянці перелому напруження не перевищують значень 3,5 МПа. На елементах фіксації максимальні напруження спостерігаються на перших витках проксимальних (шийкових) гвинтів, сягаючи значень 287,38 МПа, і є більшими, ніж при використанні моделі без гвинтів і на ніжці фіксатора, навколо овального отвору — 36,84 МПа. Максимальні значення переміщень (*Total Deformation*) по площині перелому при даному варіанті фіксації становили 2,15 мм. Отримані показники НДС моделей подані в табл. 1.

Аналізуючи дані табл. 1, визначили, що мінімальне напруження на металеві фіксатори в їх проксимальних відділах визначалося при застосуванні DHS-пластини та PFN-стрижня у варіанті без застосування гвинтів для дистального блокування. Ці дані статистично вірогідно ($p \leq 0,05$) відрізнялися від даних при застосуванні PFN-стрижня з дистальним блокуванням 1 чи 2 гвинтами. Напруження на дистальний відділ металевих фіксаторів не виникало при застосуванні PFN-стрижня у варіанті без застосування гвинтів для дистального блокування, на відміну від цього при застосуванні DHS-пластини напруження збільшувалося до максимальних показників і становило 57,18 МПа. Отримані показники переміщень (*Total Deformation*) по площині кісткових фрагментів моделей подані на рис. 7.

Аналіз рис. 7 показує, що максимальна, але адекватна мікрорухливість спостерігалася при застосуванні моделі PFN-стрижня у варіанті без застосування гвинтів для дистального блокування. Ці мікрорухи сприятимуть поліпшенню репаративного остеогенезу черезвертлюгових переломів типу А1. Занадто міцна фіксація при застосуванні DHS-пластини (1,95 мм) може призвести до порушення репаративного остеогенезу.

Обговорення

З моменту появи й упровадження в медичну практику перших імплантатів і до недавнього часу перевірка їх біомеханічних властивостей здійснювалася суто на основі натурних біомеханічних дослідів і результа-

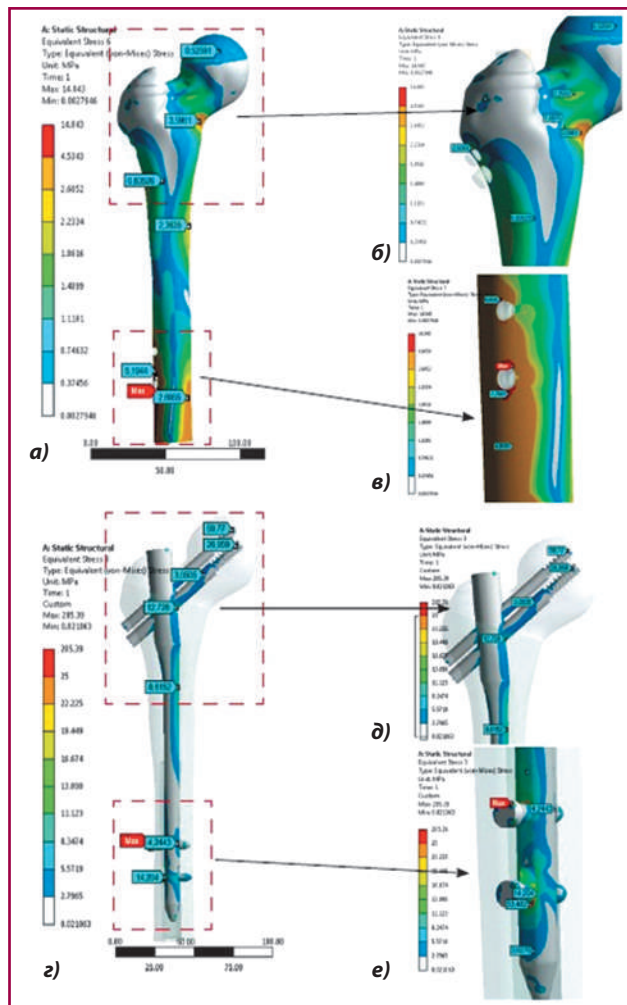


Рисунок 6. Напруження (МПа) для моделі з переломом типу А1 при 2-му варіанті фіксації з двома блокуючими гвинтами: а) стегнова кістка; б) ділянка перелому; в) отвори блокуючих гвинтів; г) фіксатор; д) проксимальні гвинти; е) ніжка фіксатора

Таблиця 1. Показники НДС фіксаторів дослідних моделей (σ_{max} , МПа)

Модель стегнової кістки/тип перелому	1-й варіант фіксації		2-й варіант фіксації					
			Без блокуючих гвинтів		З 1 блокуючим гвинтом		З 2 блокуючими гвинтами	
	Прокс.	Дистал.	Прокс.	Дистал.	Прокс.	Дистал.	Прокс.	Дистал.
Інтактна	73,83	21,67	213,64	—	213,64	66,10	213,64	66,10
А1	51,70*	57,18	126,87*	—	202,76	28,05	287,38	36,84

Примітки: * — дані статистично вірогідно ($p < 0,01$) відмінні від даних групи хворих з 1 блокуючим гвинтом.

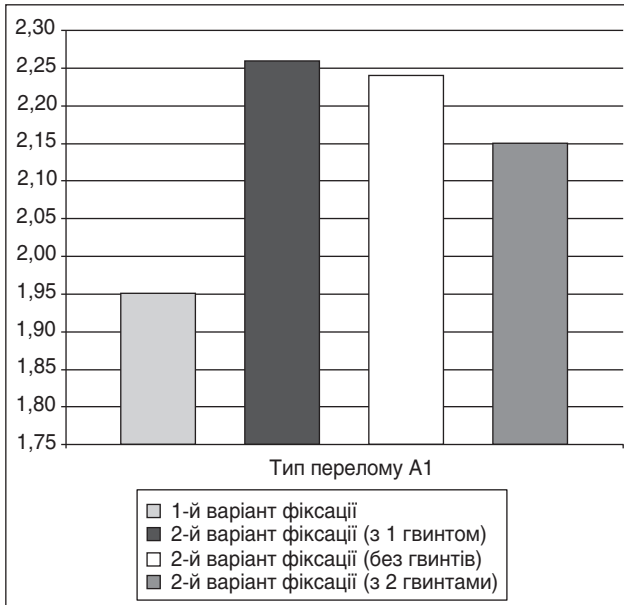


Рисунок 7. Гістограма показників переміщень (Total Deformation) по площині кісткових фрагментів моделей, мм

тів клінічної практики. Значною мірою ця тенденція збереглася і донині. Дослідні зразки імплантатів випробовуються при різних навантаженнях на мертвому кістковому матеріалі та за результатами експериментів уводяться в лікувальну практику. При цьому застосування пристрою протягом тривалого часу дозволяє остаточно оцінювати його придатність і вдосконалювати методику використання. Звісно, такий підхід потребує значних матеріальних ресурсів і займає багато часу. Механічні випробування належать до руйнівних методів контролю, тому дослідження проводяться на мертвому кістковому матеріалі, який за фізико-механічними властивостями значно поступається живій тканині. Прямі механічні дослідження з вивчення інтерактивної поведінки системи «кістка — імплантат» досить складні й малоінформативні через асиметричну геометрію кісткової тканини, це унеможливає точне визначення питомої ваги навантаження як по довжині, так і в перерізі, а також відтворення складно-напруженої схеми одночасних деформацій (стиснення, кручення, згинання, розтяг), що знижує економічну й соціальну ефективність таких досліджень [13].

Найбільш перспективною технологією визначення придатності механічних остеоімплантатів для остеосинтезу є дослідження на основі відомостей про біомеханіку систем людини. При цьому найчастіше проводиться розрахунок наближених схем, що відображають деякі аспекти поведінки системи «кістка — імплантат» з використанням програмних реалізацій чисельних методів, наприклад МКЕ. Переваги такого підходу очевидні: на основі результатів розрахунку можна робити висновки про роботу металоостеоімплантату і його вплив на кістку і тим самим відмовитися від подальшого розгляду очевидно безперспективних конструкцій; з'являється можливість корегувати або змінювати форму компонентів імплантату для поліпшення його функціональності;

відпадає потреба в проведенні численних експериментів на тваринах; суттєво знижується вартість і скорочується час розробки конструкції імплантату; на основі розподілу деформуючих напружень можливе точне прогнозування віддалених результатів [14].

Адаптаційні властивості кісткової тканини залежно від її зовнішнього навантаження є потужним засобом організму для відновлення порушених функцій кісткової системи [17, 18]. Однак у застосовуваних на сьогодні діагностичних дослідженнях ці властивості враховуються суб'єктивно. Причиною цього положення є складність процесу адаптації та відсутність технічних засобів контролю над адаптаційною зміною структури і механічних характеристик живої кістки. У даний час єдиним способом прогнозування реакції кісткової тканини на зміну зовнішнього механічного навантаження є біомеханічне моделювання [19, 20]. Проведене комп'ютерне моделювання доводить, що при черезвертлюгових переломах типу А1 найбільш біомеханічно обґрунтованим є застосування моделі PFN-стрижня у варіанті без застосування гвинтів для дистального блокування, саме при цьому варіанті спостерігали найнижчі показники НДС металевого фіксатора, мікрорухливість при статичному навантаженні на прооперовану нижню кінцівку сприятиме поліпшенню репаративного остеогенезу в цієї категорії хворих.

Обмеження дослідження. Отримані нами результати, а саме визначення оптимального виду остеосинтезу при оперативному лікуванні черезвертлюгових переломів типу А1, мають вірогідне математичне та статистичне обґрунтування, проте існує необхідність продовження біомеханічних досліджень задля з'ясування оптимальної тактики лікування хворих із черезвертлюговими переломами типу А2 і А3.

Висновки

З метою визначення оптимального виду остеосинтезу при оперативному лікуванні черезвертлюгових переломів типу А1 проведено комп'ютерне моделювання напружень на металеві фіксатори (DHS-пластина і PFN-стрижень). Визначено, що при черезвертлюгових переломах типу А1 найбільш біомеханічно обґрунтованим є застосування моделі PFN-стрижня у варіанті без застосування гвинтів для дистального блокування, про що свідчить мінімальне напруження на металевий фіксатор — 126,87 МПа, що вірогідно ($p \leq 0,01$) менше, ніж при застосування одного (202,76 МПа) і двох (287,38 МПа) гвинтів, і наявність оптимальної мікрорухливості між кістковими відламками (2,26 мм). Проведене дослідження зробить можливим диференційований підхід до лікування хворих із черезвертлюговими переломами стегнової кістки, покращить ефективність надання медичної допомоги цій тяжкій категорії хворих.

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

Внесок авторів. Калашніков А.В. — проведення дослідження, інтерпретація та аналіз отриманих даних; Сабарна Ю.Х.М. — збір даних літературних джерел, оформлення роботи.

Список літератури

1. Поворознюк В.В., Григор'єва Н.В., Корж М.О. та ін. Епідеміологія переломів проксимального відділу стегнової кістки в Україні: результати двох ретроспективних досліджень. Ортопедія, травматологія і протезування. 2016;(4):68-74. doi: 10.15674/0030-59872016468-74.
2. Saltvedt I, Prestmo A, Einarsen E, Johnsen LG, Helbostad JL, Sletvold O. Development and delivery of patient treatment in the Trondheim Hip Fracture Trial. A new geriatric in-hospital pathway for elderly patients with hip fracture. BMC Res. Notes. 2012;(5):355. doi: 10.1186/1756-0500-5-355.
3. Kanis JA, Odén A, McCloskey EV, Johansson H, Wahl DA, Cooper C. IOF Working Group on Epidemiology and Quality of Life. A systematic review of hip fracture incidence and probability of fracture worldwide. Osteoporosis international. 2012;23(9):2239-2256. doi: 10.1007/s00198-012-1964-3.
4. Choy WS, Kim KJ, Lee SK, Yang DS, Jeung SW, Choi HG, Park HJ. Surgical treatment of pathological fractures occurring at the proximal femur. Yonsei Medical Journal. 2015;56(2):460-465. doi: 10.3349/ymj.2015.56.2.460.
5. Walter N, Szyski D, Kurtz S, Alt V, Lowenberg DW, Lau E, Rupp M. Factors associated with mortality after proximal femoral fracture. Journal of Orthopaedics and Traumatology. 2023;(24):31. doi: 10.1186/s10195-023-00715-5.
6. Піонтковський В.К., Денисюк Б.С., Малевич Ю.М., Каштан Ю.М., Циплінський Ю.І., Златів В.П., Столярський Н.І. Наш досвід малоінвазивного остеосинтезу при черезвертлюжних переломах стегнової кістки. Травма. 2012;13(4):140-142.
7. Smektala R, Endres HG, Dasch B, Maier C, Trampisch HJ, Bonnaire F, Pientka L. The effect of time-to-surgery on outcome in elderly patients with proximal femoral fractures. BMC musculoskeletal disorders. 2008;(9):171. doi: 10.1186/1471-2474-9-171.
8. Kijima H, Yamada S, Konishi N, Kubota H, Tazawa H, Tani T et al. The Reliability of Classifications of Proximal Femoral Fractures with 3-Dimensional Computed Tomography: The New Concept of Comprehensive Classification. Advances in Orthopedics. 2014;1. doi: 10.1155/2014/359689.
9. Fischer H, Maleitzke T, Eder C, Ahmad S, Stockle U, Braun KF. Management of proximal femur fractures in the elderly: current concepts and treatment options. Eur J Med Res. 2021;26:86. doi: 10.1186/s40001-021-00556-0.
10. Ding K, Zhu Y, Zhang Y, Li Y, Wang H, Li J, Chen W, Zhang Q. Proximal femoral bionic nail — a novel internal fixation system for the treatment of femoral neck fractures: a finite element analysis Front. Bioeng Biotechnol. 2023;11:1297507. doi: 10.3389/fbioe.2023.1297507.
11. Sadic S, Custovic S, Jasarevic M, Fazlic M, Smajjic N, Hrustic A, Vujadinovic A, Krupic F. Proximal femoral nail antirotation in treatment of fractures of proximal femur. Medicinski arhiv. 2014;68(3):173-177. doi: 10.5455/medarh.2014.68.173-177.
12. Liu H, Yuan B, Yu T, Ren G, Zhang Y, Wu Y, Liu Y, Peng C, Wu D. Accurate fixation of complicated comminuted femur fracture with customized LCP referencing a life-size 3D-printed model: Annals of Translational Medicine 2020;8(7):505. doi: 10.21037/atm.2020.03.115.
13. Маланчук В.О., Кришук М.Г., Копчак-Маланчук А.В. Імітаційне комп'ютерне моделювання в щелепно-лицевій хірургії. Київ: Асканія, 2013. С. 45-49.
14. Никифоров Р.Р., Куценко С.Н., Костандов Ю.А. Механико-математическая модель системы металло-остеосинтеза и расчет ее напряженно-деформированного состояния. Травма. 2013;14(3):43-51.
15. Mostafa IA, El-Sayed Abdel-Aal SA, Yassin MO. Proximal Femoral Plate Versus Proximal Femoral Nailing Fixation for Treatment of Unstable Intertrochanteric Femoral Fractures. Al-Azhar International Medical Journal. 2024;5(193): 206. doi: 10.58675/2682-339X.2282.
16. Katnic I, Orlandic MI. Fundamentals of Biomedical Statistics. Stud Health Technol Inform. 2020;274:111-121. doi: 10.3233/SHTI200671.
17. Molinari G, Emiliani N, Cercenelli L, Bortolani B, Gironi C, Javier I, Presutti F, Marcelli E. Assessment of a novel patient-specific 3D printed multi-material simulator for endoscopic sinus surgery. Front Bioeng Biotechnol. 2022;17(10):974021. doi: 10.3389/fbioe.2022.974021.
18. Zaczyk M, Jasińska-Choromańska D. Contact phenomena modeling in biological structures on the example of the implant-bone. Latin American Journal of Solids and Structures. 2019;16 (1 Thematic Section): e172. doi: 10.1590/1679-78254955.
19. Tretiakow D, Tesch K, Markiet K. Numerical analysis of the ostiomeatal complex aeration using the CFD method. Scientific Reports. 2023;13:1-11. doi: 10.1038/s41598-023-31166-x.
20. Galbusera F, Cina A, Panico M, Albano D, Mesina C. Image-based biomechanical models of the musculoskeletal system. European Radiology Experimental. 2020;4:49. doi: 10.1186/s41747-020-00172-3.

Отримано/Received 30.09.2024

Рецензовано/Revised 30.10.2024

Прийнято до друку/Accepted 20.11.2024

Information about authors

Andriy Kalashnikov, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Injuries of the Musculoskeletal System and Problems of Osteosynthesis of the State University "Institute of Traumatology and Orthopedics of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-8092-3451>

Yusef Khalil Muhammed Sabarna, Postgraduate Student of the Department of Injuries of the Musculoskeletal System and Problems of Osteosynthesis of the State University "Institute of Traumatology and Orthopedics of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0009-0004-7627-0063>

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. A.V. Kalashnikov — conducting research, interpreting and analyzing the data obtained; Y.K.M. Sabarna — collecting data from literary sources, design of the article.

A.V. Kalashnikov, Y.K.M. Sabarna

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

Results of experimental modeling of stresses on fixators in metal osteosynthesis of transtrochanteric fractures

Abstract. Background. In the world's developed countries, minimally invasive technologies for using the proximal femoral rod are widely implemented in treating fractures of the proximal femur. However, we did not find literature data on the stresses on the blocked intramedullary rod depending on the type of fracture due to AO (Association of Osteosynthesis) and variants of its distal blocking. The study *aimed* to carry out biomechanical modeling of stresses on various metal fixators in osteosynthesis for transtrochanteric fractures of type A1. **Materials and methods.** We used a model of the femur, in which fixing elements were implanted. Two types of fixators were used to fix the fragments — the DHS (dynamic hip screw) plate (option 1) and the proximal femoral nail (PFN, option 2) rod, which provide optimal biomechanical and biological conditions for fracture union. Calculations of stress-strain state by the finite element method were performed for the intact model with both types of fixators and then with fixators for transtrochanteric fractures type A1 and options for distal locking (without locking, 1 screw, 2 screws). It was determined that the minimum stress on the metal fasteners in their proximal parts was determined when

using the DHS plate and the PFN rod in the version without the use of screws for distal locking. **Results.** Our results were significantly ($p \leq 0.05$) different from the data when using a PFN rod with distal locking with 1 or 2 screws. There was no stress on the distal part of the metal retainers when the PFN rod was applied in the variant without the use of screws for distal locking. In contrast, the stress when the DHS plate was applied increased to maximum values of 57.18 MPa. It was determined that maximum but adequate micro-mobility was observed when using the PFN rod model in the version without the use of screws for distal locking. These micromovements will contribute to the improvement of reparative osteogenesis of patients with type A1 transtrochanteric fractures. Fixation that is too strong when using a DHS plate (1.95 mm) can lead to impaired reparative osteogenesis. **Conclusions.** The research will make it possible to determine a differentiated approach to treating patients with transtrochanteric fractures of the femur. It will improve the effectiveness of providing medical care to this severe category of patients. **Keywords:** computer modeling; proximal femur fractures; stress; metallo-osteosynthesis

Гур'єв С.О.¹, Скобенко Є.О.²¹ДЗ «Український науково-практичний центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф МОЗ України», м. Київ, Україна²ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ, Україна

Характеристика лікувального процесу серед пацієнтів з переломами стегнової кістки на тлі COVID-19

Резюме. Актуальність. Уже з початку епідемії COVID-19 як в Україні, так і у світі виникла проблема надання травматологічної допомоги постраждалим з травматичними ушкодженнями, яка поєднувалась з подібними проблемами з медичною допомогою іншим категоріям хворих. Система маршрутизації пацієнтів з переломами стегнової кістки на тлі COVID-19 в епідемічний період залежно від тяжкості перебігу дозволить організувати систему надання медичної допомоги таким пацієнтам, яка буде відповідати як кадровому, так і матеріальному ресурсу, необхідним для подолання наслідків пандемії. **Метою** дослідження було проаналізувати розподіл пацієнтів з переломами стегнової кістки у період епідемії COVID-19 та визначити зміни у підходах до їх лікування. **Матеріали та методи.** Для виконання нашого дослідження нами ретроспективно проаналізовано лікування 289 пацієнтів з травмою, які проходили стаціонарне лікування у 2019–2021 роках. **Результати.** Кількість оперативних втручань у пацієнтів з переломами проксимального відділу стегнової кістки (ПВСК) знизилась лише на 2,8 %, що вказує на відсутність змін у тактиці лікування пацієнтів з цією патологією в епідемічний період. Не відбулось змін у кількості пацієнтів з переломами дистального відділу стегнової кістки (ВСК), їх кількість в обидва дослідні періоди була сталою. Однак в епідемічний період було виявлено збільшення рівня оперативних втручань у пацієнтів з переломами діафізарного ВСК. Під час COVID-19 відбулось зменшення кількості постраждалих з переломами дистального ВСК. Під час епідемії частка переломів дистального ВСК зменшилась на 6,0 %. Було виявлено збільшення оперативної активності щодо пацієнтів з переломами дистального ВСК у доквідному періоді. **Висновки.** У період COVID-19 збільшилась кількість пацієнтів з переломами ПВСК та виявлена відсутність змін у структурі лікування пацієнтів цієї категорії. Під час епідемії COVID-19 не відбулось змін у кількості пацієнтів з діафізарними переломами стегнової кістки, їх кількість в обидва дослідні періоди була сталою. Однак в епідемічний період було виявлено збільшення рівня оперативних втручань у пацієнтів з переломами діафізарного ВСК. В епідемічний період відбулось зменшення рівня постраждалих з переломами дистального ВСК на 6,0 % та було виявлено збільшення оперативної активності щодо пацієнтів з цієї категорії.

Ключові слова: епідемія; COVID-19; переломи стегнової кістки; лікування

Вступ

30 січня 2020 року Всесвітня організація охорони здоров'я оголосила спалах коронавірусу 2019 (COVID-19) надзвичайною ситуацією в галузі охорони здоров'я міжнародного значення, а 11 березня 2020 року — пандемією. У зв'язку зі швидким виснаженням ресурсів охорони здоров'я як на національному, так і на світовому рівнях було вжито заходів, щоб мінімізувати рівень передачі захворювання та налаштувати ресурси для продовження надання допомоги всім пацієнтам [1]. Травма залишається основною причиною смерті осіб віком від 1 до 44 років, що потребує значної частки лікарняних ресурсів і фінансування. Обсяг ре-

сурсів, які використовують у цих закладах, наприклад засоби індивідуального захисту, медичні прилади, ліки та необхідний персонал, може значно обмежити доступ до медичної допомоги та змінити її вартість. Перелом стегнової кістки визнано світовою проблемою охорони здоров'я, і його частота зростає через старіння населення [2]. Очікується, що кількість переломів стегнової кістки зросте з 258 000 на рік у 2010 році до 458 000 на рік у 2050 році в Сполучених Штатах. Також очікується, що до 2050 року глобальна кількість переломів стегнової кістки досягне 4,5 мільйона на рік [3].

На сьогодні, коли піки епідемії COVID-19 минули, все більше настає розуміння, що ця величезна проблема

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

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

Для кореспонденції: Скобенко Євген Олександрович, кандидат медичних наук, завідувач відділом, ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», Вознесенський узвіз, 22, м. Київ, 04053, Україна; e-mail: skobenko1@gmail.com, тел. +38 (050) 313-02-58

For correspondence: Yevgeny Skobenko, candidate of medical sciences, head of the department of the National Academy of Sciences "Center for Innovative Medical Technologies of the National Academy of Sciences of Ukraine", Voznesensky Uzviz, 22, Kyiv, 04053, Ukraine; e-mail: skobenko1@gmail.com, tel. +38 (050) 313-02-58

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

може в будь-який момент повернутись. Уже зараз зрозуміло, що пандемія COVID-19 стала новим етапом для систем охорони здоров'я усіх країн, де реєстрували випадки захворювання та смерті пацієнтів [4]. У багатьох країнах світу відбулась зміна у фінансових та кадрових ресурсах, перепрофілювання закладів охорони здоров'я у багатоліжкові інфекційні стаціонари, що значно зменшило можливості охорони здоров'я в наданні медичної допомоги пацієнтам інших категорій. Серед таких пацієнтів у першу чергу відмічались травматологічні постраждалі з переломами кісток [5]. Уже з початку епідемії як в Україні, так і у світі виникла проблема надання травматологічної допомоги постраждалим з травматичними ушкодженнями, яка поєднувалась з подібними проблемами з медичною допомогою нейрохірургічним, торакальним, урологічним та іншим категоріям хворих [6]. Саме тому розробка адекватної уніфікованої протокольної схеми лікування постраждалих з переломами стегнової кістки на тлі COVID-19 є досить складним завданням. На нашу думку, система маршрутизації пацієнтів з переломами стегнової кістки на тлі COVID-19 в епідемічний період залежно від тяжкості перебігу дозволить організувати систему надання медичної допомоги таким пацієнтам, яка буде відповідати як кадровому, так і матеріальному ресурсу, що необхідний для подолання наслідків цієї епідемії. Однак питання, які виникали під час епідемії, не отримали відповіді після її закінчення. Серед них: які пацієнти повинні лікуватись у стаціонарі під час епідемії, які випадки та типи переломів повинні оперуватись, а які піддаватись консервативному лікуванню, де межа, коли потрібно вицікувати в лікуванні перелому у пацієнта з COVID-19? У цих питань, як і багатьох інших, поки що немає відповідей. Основною ціллю у наданні медичної допомоги постраждалим з переломами стегнової кістки на тлі COVID-19 було збереження епідемічного контролю над ситуацією з максимальною якісною медичною допомогою травматологічним хворим. У цьому дослідженні ми висвітлили результати власних досліджень, які направлені на вирішення цієї серйозної проблеми.

Метою нашого дослідження було проаналізувати розподіл пацієнтів з переломами довгих кісток нижніх кінцівок у період епідемії COVID-19 та визначити зміни у підходах до їх лікування.

Матеріали та методи

Для виконання нашого дослідження нами ретроспективно проаналізовано результати лікування 289 пацієнтів з травмою, що проходили стаціонарне лікування у Київській міській клінічній лікарні швидкої медичної допомоги з 2019 по 2021 рік. Пошкодження стегнової кістки було виявлено у 153 пацієнтів, що становило 52,9 % загального масиву. З метою якісного аналізу фактичного матеріалу дослідження нами було проведено розподіл масиву вивчення на групи відповідно до часового проміжку, коли виникло травматичне ушкодження. До першої групи були віднесені постраждалі, травмування яких настало з 01.03.2020 по 01.03.2021, тобто під час пандемії COVID-19. У першу (основну) групу

було віднесено 65 випадків переломів стегнової кістки на тлі інфікування COVID-19, що становило 42,5 % загального масиву. До другої (контрольної) групи увійшли 88 випадків переломів стегнової кістки, що були діагностовані у термін з 01.03.2019 по 01.03.2020, тобто у доковідний період. У відносному значенні абсолютного показника це становило 57,5 % загального масиву. У дослідженні для визначення клініко-нозологічної характеристики пошкоджень у пацієнтів з COVID-19 нами було використано загальноприйнятту класифікацію переломів АО/ASIF. Дослідження проводили відповідно до умов Гельсінської декларації за схвалення Комісії з питань етики ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України» (протокол № 7 від 17.04.2020 р.). Усі обстежені підписали добровільну інформовану згоду на участь у дослідженні. Усіх пацієнтів, які брали участь у нашому дослідженні, обстежували для визначення наявності COVID-19 за допомогою лабораторного, рентгенологічного, сонографічного та інших методів діагностики.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою непараметричних методів статистичного аналізу. Враховуючи чисельність ознак, що аналізуються, та необхідність забезпечення одноманітності результативних показників, для здійснення коректного порівняння нами була обрана методика обрахування коефіцієнта поліхоричного показника зв'язку, що запропонована К. Пірсоном.

Результати

Серед пацієнтів основного масиву переломи проксимального відділу стегнової кістки (ПВСК) були виявлені у 18 випадках, що становило 27,7 % даної когорти. У 62,5 % пацієнтів були виявлені пошкодження типу А, у 37,5 % — пошкодження типу В, а пошкодження типу С не виявлялись. Оперативне лікування було виконано у 6 випадках, що становило 75,0 % даної когорти. У 25,0 % випадків була рекомендована консервативна тактика лікування.

Серед пацієнтів контрольного масиву пошкодження ПВСК було виявлено у 19, що становило 21,6 % даної когорти. Пошкодження типу А реєстрували в 44,4 % пацієнтів, стільки ж мали пошкодження типу В і 11,2 % — пошкодження типу С. Оперативне лікування було виконано у 7 пацієнтів, що становило 77,8 % когорти. Решті 22,2 % пацієнтів з переломами ПВСК було запропоновано консервативне лікування. На рис. 1 наведено розподіл методів лікування серед пацієнтів масиву спостереження з пошкодженнями ПВСК.

Аналіз даних рис. 1 вказує на збільшення частки переломів ПВСК у період пандемії COVID-19. Впадає в око відсутність змін у структурі лікування пацієнтів із пошкодженнями ПВСК у період епідемії COVID-19. Кількість оперативних втручань у цей період знизилась лише на 2,8 %, що вказує на відсутність змін у тактиці лікування пацієнтів з цією патологією в епідемічний період. Відсутність змін у методах лікування пацієнтів з переломами ПВСК у пандемічний період, на нашу думку, має декілька причин. Серед них осно-

вною є тяжкість пацієнтів з таким видом травмування, наявність супутньої патології та необхідність швидко мобілізувати цих пацієнтів. Поліхоричний аналіз показав, що наведені положення знаходяться у межах поля вірогідності ($\chi^2 15,3 \geq \chi^2_{st} 6,0$; $p < 0,05$).

У 25 пацієнтів основного масиву було виявлено перелом діафізарного відділу стегнової кістки (ВСК), що відповідало пошкодженню 32 за класифікацією АО/ASIF та становило 38,5 % когорти. У 20 з них (80,0 %) були виявлені пошкодження типу А, а у 5 (20,0 %) — типу В. Під час епідемії COVID-19 у 20 з них проведено оперативне лікування, що становило 80,0 % цієї когорти. 20,0 % пацієнтів було запропоновано консервативне лікування. Серед пацієнтів контрольної групи пошкодження діафізарного ВСК було виявлено у 34, що становило 38,6 % випадків. У контрольному масиві оперативне лікування було проведено у 28 пацієнтів, що становило 75,0 % когорти. Консервативне лікування було проведено у 6 пацієнтів (25,0 %), що було пов'язано з категоричною відмовою хворих від опера-

тивного лікування та наявністю у них протипоказань до оперативного втручання. На рис. 2 наведено розподіл методів лікування серед пацієнтів масиву спостереження з пошкодженнями діафізарного ВСК.

Як видно з даних рис. 2, під час епідемії COVID-19 не відбулось змін у кількості пацієнтів з переломами діафізарного відділу стегнової кістки, їх кількість в обидва дослідні періоди була сталою. Однак в епідемічний період було виявлено збільшення рівня оперативних втручань у пацієнтів з переломами діафізарного ВСК. Це пояснюється тим, що серед пацієнтів з переломами діафізарного ВСК та COVID-19 пріоритетною була швидка мобілізація пацієнтів через можливе приєднання гіподінамічних ускладнень у цих досить тяжких пацієнтів. Як показав поліхоричний аналіз, наведені положення знаходяться поза межами поля вірогідності ($\chi^2 5,7 \leq \chi^2_{st} 6,0$; $p \leq 0,1$), що вказує на вплив інших факторів.

У основному масиві хворих з переломами дистального ВСК було 33,8 % когорти. З них у 25,0 % було виявлено пошкодження типу А, у 50,0 % — пошкодження типу В і у решти — типу С. Усі 100,0 % пацієнтів з подібними пошкодженнями дистального ВСК були прооперовані. У контрольному масиві пацієнтів з переломами дистального ВСК було 35, що становило 39,8 % когорти. Переломи типу А були виявлені у 46,2 % пацієнтів, типу В — у 46,2 % та типу С — у 7,6 % пацієнтів. Розподіл методів лікування у контрольному масиві порівняно з основним масивом є дещо іншим: у 76,9 % пацієнтів було проведено оперативне лікування, а у 23,1 % — консервативне лікування. Розподіл методів лікування хворих з переломами дистального ВСК наведено на рис. 3.

Під час епідемії COVID-19 відбулось зменшення рівня постраждалих з переломами дистального ВСК. Так, під час епідемічного періоду рівень переломів дистального ВСК зменшився на 6,0 %. Аналіз даних, наведених на рис. 3, показав, що під час епідемії COVID-19 було виявлено збільшення оперативної активності щодо пацієнтів з переломами дистального ВСК. Як показав полі-

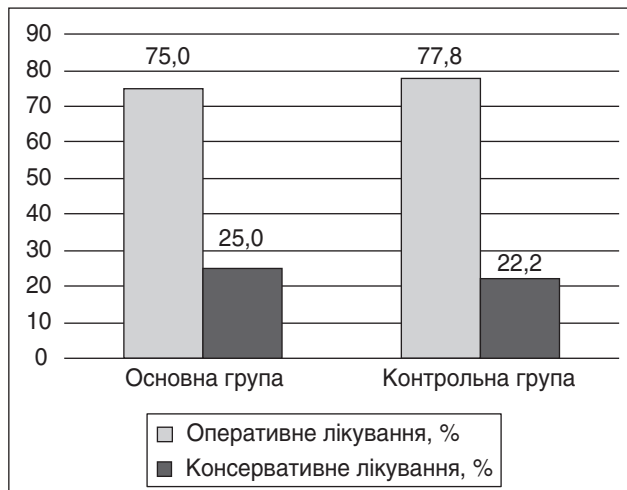


Рисунок 1. Розподіл методів лікування у постраждалих з пошкодженнями проксимального відділу стегнової кістки

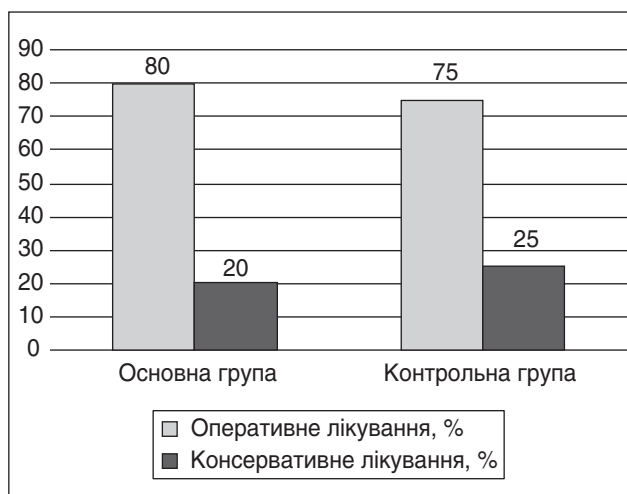


Рисунок 2. Розподіл методів лікування у постраждалих з пошкодженнями діафізарного відділу стегнової кістки

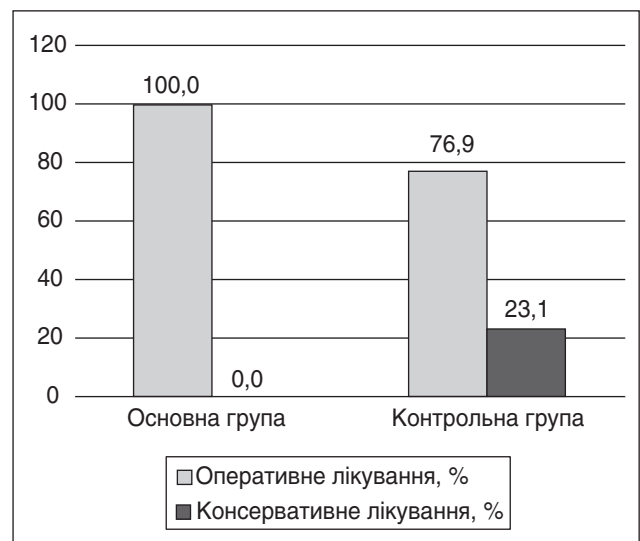


Рисунок 3. Розподіл методів лікування у постраждалих з пошкодженнями дистального відділу стегнової кістки

хоричний аналіз даних, наведені положення знаходяться у межах поля вірогідності ($\chi^2 6,03 \geq \chi^2_{st} 6,0$; $p < 0,05$).

Обговорення

Під час пандемії COVID-19 у світі помітили масовий збій травматологічних операцій у пацієнтів з переломами. Основним підходом більшості хірургів-ортопедів було збереження ресурсів лікарні, зниження ризиків внутрішньолікарняної інфекції, як-от COVID-19, і захист своїх співробітників і колег від зараження вірусом [8]. Переломи стегнової кістки у пацієнтів, визначених як COVID-19-позитивні, незалежно від того, чи були вони інфіковані у передопераційному чи післяопераційному періодах, мають багатосистемний вплив, що робить перебіг операції, післяопераційний догляд та післяопераційну реабілітацію складнішими та мало прогнозованими [9]. Порівняно з неінфікованими пацієнтами вони піддаються більшому ризику як розвитку ускладнень, так і смерті. Нещодавні дослідження показали, що позитивний статус COVID-19 є незалежним предиктором смертності пацієнтів із переломом стегнової кістки [10]. Дані, зібрані К.С. Wang та співавт. (2020), продемонстрували, що відносний ризик післяопераційної смертності у позитивних пацієнтів із COVID-19 порівняно з неінфікованими пацієнтами становив 5,66 (95% ДІ 4,01–7,98; $P < 0,001$) [11]. У ретроспективному багатоцентровому дослідженні Т.Т. Орта та співавт. (2021) виявили, що смертність пацієнтів із переломом стегнової кістки та COVID-19 через 120 днів різко зросла і становила 63 проти 17 % у пацієнтів без COVID-19 ($p < 0,01$). Крім того, пацієнти з COVID-19 були пов'язані з більшою тривалістю перебування в лікарні, більшою кількістю госпіталізацій у відділення інтенсивної терапії та вищим ризиком періопераційних ускладнень порівняно з пацієнтами з негативним статусом COVID-19 [12].

Для скорочення тривалості перебування в лікарні та подальшої ранньої виписки пацієнтів у багатьох лікарнях прийняли рішення про прискорений шлях надання допомоги пацієнтам з переломами стегнової кістки. У країнах і закладах охорони здоров'я, де ресурси для ортопедичної хірургії та інтенсивної терапії були скорочені, консервативне лікування відіграло свою роль у поточній ситуації під час пандемії [13]. К. Іуенгар та співавт. (2020) рекомендували консервативне лікування як пріоритетний метод для більшості травматологічних хворих, зокрема з переломами стегнової кістки [14].

Гнучкість і динамічність у плануванні та виборі лікування є особливо важливими у пацієнтів з переломами стегнової кістки та COVID-19. При прийнятті рішення про хірургічне втручання слід враховувати загальний стан і тяжкість коронавірусної інфекції у пацієнта, ризик хірургічного втручання як для пацієнта, так і для персоналу в позитивних випадках, а також ризик передачі інфекції іншим пацієнтам в лікарні [15]. Р. Kumar та співавт. (2020) висловили думку, що пацієнти з переломом стегнової кістки, якщо вони мають інші основні захворювання, які можуть призвести до тривалого перебування в лікарні, можуть збільшити ймовірність передачі ін-

фекції медичним працівникам та іншим пацієнтам. Крім того, у людей похилого віку спостерігається вищий рівень смертності, можливо, через слабшу імунну систему, що також сприяє швидшому прогресуванню вірусної інфекції. Таким чином, під час спалаху COVID-19 доцільно ретельно оцінити пацієнтів літнього віку (з крихкими переломами) для хірургічного втручання, щоб захистити себе та медичних працівників, які їх обслуговують [16].

Серед основних питань є вибір оптимального часу для виконання оперативного втручання. Деякі автори вказують на першочерговість стабілізації перелому, що, у свою чергу, поліпшує перебіг інфекційного процесу [17]. Інші науковці, навпаки, ініціюють превалювання інфекційного процесу над травматичним і пов'язують негативні результати лікування саме з несвоєчасним проведенням оперативного втручання [18]. J.M. Muñoz Vives та співавт. (2020) у своєму повідомленні наголошують, що проведення навіть малоінвазивного оперативного втручання на кістках скелета призводить до погіршення перебігу інфекційного процесу та розвитку критичних або небажаних ускладнень [19]. D.G. Le Brun та співавт. доводять, що для вибору оптимального часу оперативного втручання потрібно взяти до уваги фактори, що характеризують інфекційний процес, як-от рівні прокальцитоніну, С-реактивного білка та інші, що може вказати на стадію інфекційного процесу. Авторі рекомендують використовувати динамічний нагляд і виконання відстроеної операції після стабілізації інфекційного процесу. Не менш важливим є питання про корекцію медикаментозної терапії, спрямованої на зменшення системної запальної відповіді на коронавірусну інфекцію COVID-19 при виборі часу оперативного втручання [20]. M.B. Malas та співавт. (2020) наголошують на потребі перегляду профілактики тромботичних ускладнень, що є логічним, зважаючи на значний відсоток тромбозів у пацієнтів цієї категорії [21].

Велику кількість питань викликає вибір консервативного чи оперативного методу лікування переломів у пацієнтів з COVID-19. Деякі автори пропонують вибірку тактику, коли при найменшій можливості переломи лікуються консервативно та хворий направляється на амбулаторне лікування. При нагоді особисті консультації пацієнтів замінюються на телемедичні (обов'язково з відповідною документацією). Особисті візити пацієнтів до клініки по можливості скасовуються. Особливо це стосується пацієнтів з віддалених від травматологічного центру регіонів для зниження поширення вірусу між регіонами [22].

Для зменшення кількості особистих візитів до клініки необхідні огляди обмежуються такими випадками:

- гостра травма;
- безпосередній контроль після операції для зняття швів (якщо не застосовані шви, що розсмоктуються, або ніхто інший не може їх зняти);
- контроль положення уламків при консервативному лікуванні перелому;
- високий потенційний ризик ускладнень;
- випадки, коли зміна режиму навантаження на кінцівку масою тіла залежить від даних рентгенограм або потребує зняття (гіпсової) пов'язки.

O.Ş. Atik (2020) досить аргументовано доводить, що проведення операції у несприятливий період перебігу коронавірусної інфекції значно погіршує результати лікування порівняно з консервативним методом лікування переломів [23]. L. Dupley та співавт. (2020), навпаки, доводять, що використання консервативного методу лікування переломів не є оптимальним вибором тактики, оскільки пацієнти стають мало мобільними та не здатні до самообслуговування, що призводить до підвищення летальності цієї категорії пацієнтів [24].

Таким чином, консервативний безопераційний терапевтичний підхід може забезпечити альтернативу у лікуванні переломів під час поточної пандемії COVID-19 (і, можливо, пізніше). Це може стати для лікарів способом лікування ортопедичних травм на період піку пандемії та тоді, коли вона може повернутись знову. Можливо, криза, пов'язана з коронавірусом, дала нам цю унікальну можливість переосмислити та переглянути традиційні методи лікування переломів, з необхідністю підвищити толерантність до операції з кожним випадком перелому кінцівки. Ми повинні усвідомлювати, що всі переломи не завжди потребують операції, а консервативне лікування все ще займає певне місце в нашому арсеналі лікування переломів, особливо під час пандемії.

Висновки

У період COVID-19 збільшилась кількість пацієнтів з переломами ПВСК та виявлена відсутність змін у структурі лікування пацієнтів цієї категорії. Під час епідемії COVID-19 не відбулось змін у кількості пацієнтів з переломами діафізарного ВСК, їх кількість в обидва дослідні періоди була сталою. Однак в епідемічний період було виявлено збільшення кількості оперативних втручань у пацієнтів з переломами діафізарного ВСК. Під час епідемії COVID-19 відбулось зменшення частки постраждалих з переломами дистального ВСК на 6,0 % та було виявлено збільшення оперативної активності щодо пацієнтів цієї категорії.

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

Внесок авторів: Гур'єв С.О. — концепція, дизайн дослідження, формування висновків, редагування тексту; Скобенко О.Є. — збір та аналіз фактичного матеріалу дослідження, написання тексту.

Список літератури

1. Coimbra R, Edwards S, Kurihara H, et al. European Society of Trauma and Emergency Surgery (ESTES) recommendations for trauma and emergency surgery preparation during times of COVID-19 infection. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2020 Apr 17;1:1-6. doi: 10.1007/s00068-020-01364-7.
2. American College of Surgeons Joint statement: roadmap for resuming elective surgery after COVID-19 pandemic. Available at: <https://www.facs.org/covid-19/clinical-guidance/roadmap-elective-surgery>.
3. Kumar A, Haider Y, Passey J, Khan R, Gaba S, Kumar M. Mortality Predictors in Covid-19 Positive Patients

with Fractures: A Systematic Review. *Bull Emerg Trauma.* 2021 Apr;9(2):51-59. doi: 10.30476/BEAT.2021.87742. PMID: 34150914; PMCID: PMC8195830.

4. Candela V, Proietti R, Polizzotti G, Rionero M, Gu-mina S. Three Years of COVID-19 on Orthopaedic Trauma; Are We Going Back to Normality? *Medicina (Kaunas).* 2023 Aug 16;59(8):1464. doi: 10.3390/medicina59081464. PMID: 37629754; PMCID: PMC10456244.

5. Ashford RU, Nichols JS, Mangwani J. Annotation: The COVID-19 pandemic and clinical orthopaedic and trauma surgery. *J Clin Orthop Trauma.* 2020 Apr 2. doi: 10.1016/j.jcot.2020.04.002.

6. Гур'єв С.О., Танасієнко П.В., Скобенко Є.О. Вплив хірургічного лікування у пацієнтів з переломами проксимального відділу стегна під час пандемії COVID-19. *Вісник Вінницького національного медичного університету.* 2022. Т. 26. № 3. С. 418-422.

7. Iannuzzi N, Lack W, Gee A, Chansky H. An Orthopaedic Department's Response to the COVID-19 Health-Care Crisis. Indirect and Direct Actions with Thoughts for the Future. *J Bone Joint Surg Am.* 2020 May 5. doi: 10.2106/JBJS.20.00611.

8. Zhu W, Li X, Wu Y, et al. Community quarantine strategy against coronavirus disease 2019 in Anhui: an evaluation based on trauma center patients. *Int J Infect Dis.* 2020 Apr 10;96:417-421. doi: 10.1016/j.ijid.2020.04.016.

9. Song SK, Choi WK, Cho MR. Surgical intervention in patients with proximal femoral fractures confirmed positive for COVID-19—a report of 2 patients [published online ahead of print, 2020 Jun 5] *Acta Orthop.* 2020:1-4. doi: 10.1080/17453674.2020.177042.

10. Lim MA, Pranata R. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) markedly increased mortality in patients with hip fracture — a systematic review and meta-analysis. *J Clin Orthop Trauma.* 2021;12:187-193. doi: 10.1016/j.jcot.2020.09.015.

11. Wang KC, Xiao R, Cheung ZB, Barbera JP, Forsh DA. Early mortality after hip fracture surgery in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *J Orthop.* 2020 Nov-Dec;22:584-591. doi: 10.1016/j.jor.2020.11.012. Epub 2020 Nov 17. PMID: 33223732; PMCID: PMC7670234.

12. Oputa TJ, Dupley L, Bourne JT; North West COVID NOF Study Group. One Hundred Twenty-Day Mortality Rates for Hip Fracture Patients with COVID-19 Infection. *Clin Orthop Surg.* 2021 Jun;13(2):135-143. doi: 10.4055/cios20286. Epub 2021 May 18. PMID: 34094003; PMCID: PMC8173233.

13. Massey PA, McClary K, Zhang AS, Savoie FH, Barton RS. Orthopaedic Surgical Selection and Inpatient Paradigms During the Coronavirus COVID-19 Pandemic. *J Am Acad Orthop Surg.* 2020;28(11):436-450. doi: 10.5435/JAOS-D-20-00360.

14. Iyengar K, Vaish A, Vaishya R. Revisiting conservative orthopaedic management of fractures during COVID-19 pandemic. *J Clin Orthop Trauma.* 2020 Jul-Aug;11(4):718-720. doi: 10.1016/j.jcot.2020.05.010. Epub 2020 May 16. PMID: 32425429; PMCID: PMC7228883.

15. Tripathy SK, Varghese P, Panigrahi S, et al. Thirty-day mortality of patients with hip fracture during COVID-19

pandemic and pre-pandemic periods: A systematic review and meta-analysis. *World J Orthop.* 2021 Jan 18;12(1):35-50. doi: 10.5312/wjo.v12.i1.35. PMID: 33520680; PMCID: PMC7814308.

16. Kumar P, Jindal K, Aggarwal S, Kumar V, Rajnish RK. 30-Day mortality rate in hip fractures among the elderly with coexistent COVID-19 infection: a systematic review. *Indian J Orthop.* 2021 Mar 3:1-11. doi: 10.1007/s43465-021-00386-6.

17. Haffer H, Schömig F, Rickert M, Randau T, et al. Impact of the COVID-19 Pandemic on Orthopaedic and Trauma Surgery in University Hospitals in Germany: Results of a Nationwide Survey. *J Bone Joint Surg Am.* 2020 Jul 15;102(14):e78. doi: 10.2106/JBJS.20.00756.

18. Hall AJ, Clement ND, Farrow L. IMPACT-Scot report on COVID-19 and hip fractures. *Bone Joint J.* 2020;7:1-10. doi: 10.1302/0301-620X.102B9.BJJ-2020-1100.R1.

19. Muñoz Vives JM, Jornet-Gibert M, Cámara-Cabrera J, et al.; Spanish HIP-COVID Investigation Group. Mortality Rates of Patients with Proximal Femoral Fracture in a Worldwide Pandemic: Preliminary Results of the Spanish HIP-COVID Observational Study. *J Bone Joint Surg Am.* 2020 Jul 1;102(13):e69. doi: 10.2106/JBJS.20.00686. PMID: 32618917; PMCID: PMC7396221.

20. LeBrun DG, Konaris MA, Ghahramani GC. Hip fracture outcomes during the COVID-19 pandemic: early

results from New York. *J Orthop Trauma.* May 2020. doi: 10.1097/BOT.0000000000001849.

21. Malas MB, Naazie IN, Elsayed N, Mathlouthi A, Marmor R, Clary B. Thromboembolism risk of COVID-19 is high and associated with a higher risk of mortality: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine* 2020;29:100639. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100639 pmid:33251499.

22. Muse IO, Montilla E, Gruson KI, Berger J. Perioperative management of patients with hip fractures and COVID-19: a single institution's early experiences. *J Clin Anesth.* 2020 Dec 1;67:110017. doi: 10.1016/j.jclinane.2020.110017.

23. Atik OŞ. Elective surgeries during COVID-19 storm: The best surgeon knows when not to operate. *Jt Dis Relat Surg.* 2020;31(2):161-162. doi: 10.5606/ehc.2020.57893. Epub 2020 Jun 18. PMID: 32584710; PMCID: PMC7489150.

24. Dupley L, Oputa TJ, Bourne JT, North West COVID NOF Study Group. 30-day mortality for fractured neck of femur patients with concurrent COVID-19 infection. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2020 Sep 4:1-7. doi: 10.1007/s00590-020-02778-0.

Отримано/Received 14.10.2024

Рецензовано/Revised 13.11.2024

Прийнято до друку/Accepted 03.12.2024

Information about authors

Serhiy Guryev, MD, DSc, PhD, Professor, Deputy Director for Scientific Work of the "Ukrainian Scientific and Practical Center of Emergency Medical Aid and Disaster Medicine of the Ministry of Health of Ukraine", Kyiv, Ukraine; Laureate of the State Prize in the Field of Science and Technology; <https://orcid.org/0000-0002-8332-2915>

Yevgeny Skobenko, PhD, Head of the Department of the National University of Science and Technology "Center of Innovative Medical Technologies of the National Academy of Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-001-8174-4033>

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.

S.O. Guriev¹, E.O. Skobenko²

¹DZ "Ukrainian Scientific and Practical Center of Emergency Medical Aid and Disaster Medicine of the Ministry of Health of Ukraine", Kyiv, Ukraine

²DNU "Center for Innovative Medical Technologies of the National Academy of Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Characteristics of the treatment process among patients with hip fractures against the background of COVID-19

Abstract. Background. Already from the beginning of the COVID-19 epidemic, both in Ukraine and in the world, there was a problem of providing trauma care to victims with traumatic injuries, which was combined with similar problems with medical care for other categories of patients. The system of routing patients with hip fractures against the background of COVID-19 during the epidemic period, depending on the severity of the course, will allow to organize a system of providing medical care to such patients, which will correspond to both the personnel and material resources necessary to overcome the consequences of this pandemic. The **aim** of our study was to analyze the distribution of patients with femur fractures during the COVID-19 epidemic and to determine changes in approaches to their treatment. **Materials and methods.** To conduct our study, we retrospectively analyzed the treatment of 289 trauma patients who underwent inpatient treatment in 2019–2021. **Results.** The number of surgical interventions in patients with hip fractures decreased by only 2.8 %, which indicates the absence of changes in the tactics of treatment of patients with this pathology during the epidemic period. There were no changes in the number of patients with diaphyseal femur fractures; their number was constant in both

research periods. However, during the epidemic period, an increase in the level of surgical interventions in patients with fractures of the diaphyseal part of the femur was found. During the COVID-19 epidemic, there was a decrease in the number of victims with fractures in the distal part of the hip. During the epidemic period, the rate of distal hip fractures decreased by 6.0 %. An increase in operative activity was found in relation to patients with fractures of the distal part of the femur in the pre-operative period. **Conclusions.** In the period of COVID-19, the number of patients with hip fractures increased, and no changes in the structure of treatment of patients in this category were found. During the COVID-19 epidemic, there were no changes in the number of patients with diaphyseal hip fractures, their number was constant in both research periods. However, during the epidemic period, an increase in the level of surgical interventions in patients with fractures of the diaphyseal part of the femur was found. During the epidemic period, there was a decrease in the level of victims with fractures in the distal part of the thigh by 6.0 %, and an increase in operative activity was detected in relation to patients from this category.

Keywords: epidemic; COVID-19; hip fractures

Черватюк М.С., Фіщенко Я.В.

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

Порівняльний аналіз ефективності каудальних епідуральних блокад і комбінованої фармакологічної терапії в лікуванні пацієнтів з дискогенним болем у попереку

Резюме. Актуальність. Найчастішою причиною хронічного неспецифічного болю в поперековому відділі хребта є дискогенний больовий синдром — 42 % випадків. В арсеналі сучасної медицини серед безпечних методів лікування дискогенного больового синдрому традиційно вирізняють два напрямки лікування — консервативний і хірургічний. Епідуральна блокада посідає проміжне положення між хірургічними й консервативними методами лікування, оскільки може бути трактована і як малоінвазивна маніпуляція, і як активний терапевтичний засіб. **Мета** дослідження — провести порівняльний аналіз ефективності лікування дискогенного болю поперекового відділу хребта методом епідуральних блокад через *hiatus sacralis* і комбінованої фармакологічної терапії. **Матеріали та методи.** У дослідженні хворі з хронічним неспецифічним болем у поперековому відділі хребта були розподілені на дві групи: група епідуральних блокад — 36 (59,1 %) пацієнтів, яким виконували 1–2 епідуральні блокади з періодичністю в 1 тиждень (19 жінок, 17 чоловіків); група фармакологічної терапії — 25 (40,9 %) пацієнтів, які отримували комплексне консервативне лікування протягом 14 днів. Дослідження проведено в клініці хірургії хребта ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України» у період з вересня 2023 року по жовтень 2024 року. Оцінку результатів проводили з використанням візуальної аналогової шкали (ВАШ) і анкети Oswestry. **Результати.** Оцінка функціонального стану після лікування показала, що в момент остаточного опитування, через 6 міс., позитивні зміни з відсутністю функціональних обмежень відзначали 30 (83,3 %) пацієнтів групи епідуральних блокад і 8 (32 %) пацієнтів групи фармакологічної терапії. **Висновки.** Використання епідуральних блокад дозволяє ефективно зменшити больовий синдром і покращити якість життя пацієнтів із хронічним неспецифічним болем у поперековому відділі хребта майже одразу після процедури (5-та — 7-ма доба) зі збереженням ефективності протягом усього етапу спостереження (до 6 міс.).

Ключові слова: каудальні епідуральні блокади; дискогенний больовий синдром; фармакологічна терапія

Вступ

Найпоширенішою причиною непрацездатності пацієнтів, молодших за 45 років, вважається дегенеративно-дистрофічні захворювання хребта [1]. Загострення больового синдрому в попереково-крижовому відділі хребта, за даними різних досліджень, щорічно відзначають 25 % дорослого населення, тоді як протягом усього життя з даною проблемою стикається майже 85 % популяції [2, 3]. Наведені статистичні дані не залежать від статі, віку, демографії та лише незначно відрізняються між людьми різного роду діяльності.

Дані епідеміологічних досліджень підтверджують той факт, що біль попереково-крижового відділу хребта є глобальною соціальною проблемою і її вирішення залежить від різноманітних, і не тільки медичних, чинників. Більшість епізодів болю в попереково-крижовому відділі хребта виникають без будь-якої значущої причини і можуть самостійно минати без використання лікувальних заходів [4–6]. У меншій кількості випадків загострення болю попереково-крижового відділу хребта може бути більш серйозним і перебігати з вираженим больовим синдромом не тільки в ділянці

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

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

Для кореспонденції: Черватюк Михайло Сергійович, лікар-ортопед відділення спінальної хірургії зі спінальним (нейрохірургічним) центром ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», вул. Бульварно-Кудрявська, 27, Київ, 01601, Україна; e-mail: mykhailo.chervatiuk@gmail.com; тел.: +380 (96) 433-20-06

For correspondence: Mykhailo Chervatiuk, Orthopedist, Doctor of Department of Spinal Surgery with a spinal (neurosurgical) center, State Institution "Institute of Traumatology and Orthopedics National Academy of Medical Science of Ukraine", Boulvarno-Kudryavskaya st., 27, Kyiv, 01054, Ukraine; e-mail: mykhailo.chervatiuk@gmail.com; phone: + 380 (96) 433-20-06

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

попереку, але й з іррадіацією в нижні кінцівки, з порушенням чутливості, рухів, а також з порушенням функцій тазових органів. Вищевказані симптоми впливають на якість життя людини, можливість самообслуговування, а також сприяють розвитку різних психоневротичних порушень [7–11].

Щодо природного перебігу болю в попереково-крижовому відділі хребта довгий час еталонним вважали дослідження J. Coste та співавт. [8, 12–14]. Автори зазначили, що навіть без застосування будь-якого лікування симптоми болю в попереку значно знижуються через кілька тижнів, а через 3–4 міс. повністю регресують. Однак у подальшому було доведено, що залишений без належного лікування гострий больовий синдром у попереково-крижовому відділі хребта часто переходить у хронічний і може рецидивувати у вигляді як коротких, так і довготривалих атак різної інтенсивності [9, 14–19].

Незважаючи на різноманітність неврологічних проявів дегенеративного ураження хребта, провідним є больовий синдром [5, 7]. Разом з тим етіологія хронічного болю в попереку має різні теорії походження. Дегенерація диска, грижа або запальна реакція можуть бути причиною больового синдрому в поперековому відділі хребта. Найчастішою причиною хронічного неспецифічного болю в поперековому відділі хребта є дискогенний больовий синдром — 42 % випадків [3].

В арсеналі сучасної медицини недостатньо однаково ефективних, універсальних і безпечних методів лікування дискогенного больового синдрому. Традиційно вирізняють два напрямки лікування — консервативний і хірургічний.

Епідуральна блокада (ЕБ) посідає проміжне положення між хірургічними й консервативними методами лікування, оскільки може бути трактована і як малоінвазивна маніпуляція, і як активний терапевтичний засіб, її ефективність доведена в низці досліджень [4].

Мета дослідження — провести порівняльний аналіз ефективності лікування дискогенного болю поперекового відділу хребта методом ЕБ через *hiatus sacralis* і комбінованої фармакологічної терапії.

Матеріали та методи

Популяція

У проведенне відкрите контрольоване дослідження було відібрано 61 пацієнта з хронічним неспецифічним болем у поперековому відділі хребта (31 чоловік і 30

жінок), які отримували амбулаторне лікування. Усі пацієнти до звернення в клініку отримували несистематичне консервативне лікування. Пацієнти були обстежені клінічно, неврологічно й лабораторно. Основною скаргою пацієнтів був хронічний біль у поперековому відділі хребта, що посилюється в положенні сидячи і при зміні положення тіла, і/або біль, що іррадіює в нижні кінцівки.

Дослідження проводили в клініці хірургії хребта ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України» у період з вересня 2023 року по жовтень 2024 року. У дослідженні пацієнти були розподілені на дві групи: група ЕБ (епідуральні блокади) — 36 (59,1 %) пацієнтів, яким виконували 1–2 ЕБ з періодичністю в 1 тиждень (19 жінок, 17 чоловіків); група ФТ (фармакологічна терапія) — 25 (40,9 %) хворих, які отримували комплексне консервативне лікування протягом 14 днів (табл. 1). Віковий діапазон на момент дослідження становив у групі ЕБ від 34 до 51 року ($41,5 \pm 6,7$ року), у групі ФТ — від 22 до 52 років ($39,4 \pm 6,5$ року). Середній показник тривалості загострення больового синдрому в групі ЕБ становив $4,41 \pm 0,51$ міс., у групі ФТ — $5,20 \pm 0,82$ міс. ($p > 0,05$).

Дослідження було виконано згідно зі стандартом, який викладений у Гельсінській декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні засади проведення наукових медичних досліджень за участю людини». Перед проведенням дослідження від усіх учасників було отримано добровільну згоду на участь в дослідженні та запропоноване лікування.

Методика епідуральних блокад

Місце ін'єкції, а саме *hiatus sacralis*, обробляли згідно з правилами антисептики. Уведення спінальної голки *Spinocan* діаметром G22 здійснювали під кутом 30° щодо площини шкіри. Після проходження м'яких тканин (підшкірної жирової клітковини) відзначали відчуття провалу, після чого змінювали кут введення голки до 15° і вводили її ще на 1–2 см вглиб. За допомогою голки в епідуральний простір вводили 3–5 мл контрастної речовини (*Omnipac 200*) і проводили флюороскопічний контроль. Після підтвердження положення в епідуральному просторі вводили суміш 19 мл 1% лідокаїну та 1 мл бетаметазону. Кількість розчину об'ємом 20 мл вважали достатньою для того, щоб повністю заповнити епідуральний простір попереково-крижового відділу хребта.

Таблиця 1. Характеристика і розподіл хворих на групи ЕБ і ФТ відповідно до проведеного втручання

Параметри		Група ЕБ	Група ФТ	p
Вік, років, M \pm SD (Min-Max)		41,5 \pm 6,7 (34–51)	39,4 \pm 6,5 (22–52)	> 0,05*
Стать, n (%)	Чоловіки	17 (47,2)	14 (56)	0,54***
	Жінки	19 (52,7)	11 (44)	
Тривалість больового синдрому в спині, міс., M \pm SD		4,41 \pm 0,51	5,20 \pm 0,82	> 0,05**
ODI до лікування, %, M \pm SD		33,80 \pm 6,32	38,10 \pm 5,11	> 0,05*

Примітки: * — визначено за допомогою t-критерію Стьюдента; ** — визначено за допомогою U-критерію Манна — Уїтні; *** — визначено за допомогою критерію Фішера; ODI — *Oswestry Disability Index*.

Для пацієнтів групи ФТ було призначено лікування у вигляді внутрішньом'язових ін'єкцій 75 мг/3,0 мл диклофенаку натрію 1 раз на добу, 5 днів, з подальшою заміною на таблетовану форму 50 мг по 1 таблетці 2 рази на добу, 10 днів, а також толперизон 150 мг по 1 таблетці 3 рази на добу, 10 днів. Крім того, використовували внутрішньом'язові ін'єкції 2 мл розчину, що містить тіаміну гідрохлориду 100 мг, піридоксину гідрохлориду 100 мг, ціанокобаламіну 1000 мкг 1 раз на добу, 5 днів з подальшою заміною на таблетовану форму бенфотіаміну 100 мг, піридоксину гідрохлориду 100 мг по 1 таблетці 2 рази на добу, 10 днів. Також рекомендували використання поперекового ортопедичного корсета.

Усі процедури ЕБ проводили амбулаторно. Повторне спостереження в динаміці проводили через 5–7 днів після завершення курсу консервативного лікування чи останньої ін'єкції, а також через 1 і 6 місяців після лікування.

Методи дослідження

Кількісну та якісну оцінку больового синдрому проводили на основі візуальної аналогової шкали (ВАШ) болю згідно із загальноприйнятими правилами. Для оцінки ступеня порушення життєдіяльності, зумовленого патологією хребта, використовували анкетування за *Oswestry Disability Index (ODI)*. Індекс відновлення (ІВ), який характеризує ступінь відновлення після консервативного лікування, був розрахований для кожного пацієнта через 7 днів, а також через 1 і 6 місяців після проведеного лікування.

$$IB = \frac{ODI \text{ до лікування} - ODI \text{ після лікування}}{ODI \text{ до лікування}} \times 100.$$

Зміни в суб'єктивних симптомах після лікування і на етапах спостереження були класифіковані таким чином:

- добрий результат — ІВ > 40 %;
- задовільний результат — ІВ = 21–40 %;
- незадовільний результат — ІВ < 20 %.

Статистичні методи дослідження

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою прикладних програм Microsoft Excel і Statistica 8.0 (StatSoft Inc.). Визначено: кількість вибірок (n);

середнє арифметичне значення (M); дисперсію (S2); середньоквадратичне відхилення (SD). При статистичному аналізі відмінності значень у порівнюваних групах оцінювали з урахуванням особливостей обробки даних за допомогою як параметричних (парний критерій Стьюдента), так і непараметричних (критерій Манна — Уїтні) критеріїв. Наявність зв'язку між досліджуваними показниками вивчали за допомогою критерію Фішера. Обраний рівень вірогідності P відповідав 95 %, а прийнятий рівень статистичної значущості становив 0,05 (p = 0,05).

Результати

Динаміка результатів лікування до та після втручання, відображених в оцінці за ВАШ та ODI, подана в табл. 2.

Оцінка даних функціонального обстеження пацієнтів до втручання показала, що групи не мали вірогідних відмінностей за показниками тривалості больового синдрому в спині (p > 0,05), вираженості болю в спині (p > 0,05) та ODI (p > 0,05, табл. 2).

Вірогідним вважали зменшення больового синдрому за ВАШ на 3 бали та більше. Так, у групі ЕБ через 5–7 днів після блокади 33 (91,6 %) пацієнти відзначали регрес больового синдрому в межах 3–6 см за ВАШ (p < 0,05). Середній показник болю за ВАШ зменшився з 4,16 ± 1,10 см до 0,68 ± 0,50 см (p < 0,05) порівняно з первинними даними в межах групи. У групі ФТ 9 (36 %) пацієнтів відзначали регрес больового синдрому в межах 3–6 см за ВАШ (p < 0,05), середній показник болю за ВАШ зменшився з 4,4 ± 0,9 см до 3,3 ± 0,9 см (p > 0,05) порівняно з первинними даними в межах групи.

Через 1 місяць після проведеного лікування добрий результат зберігався в 32 (88 %) пацієнтів у групі ЕБ (0,8 ± 0,4 см) і спостерігалось поліпшення результатів у групі ФТ у 18 (72 %) пацієнтів за показниками ВАШ (1,1 ± 0,6 см (p < 0,05) порівняно з первинними даними в межах групи). При міжгруповому порівнянні результати за ВАШ вірогідно не відрізнялись, що говорить про ідентичну ефективність ЕБ і ФТ через 1 місяць після проведених втручання.

Через 6 місяців після проведеного лікування добрий результат зберігався в 31 (86,1 %) пацієнта в групі ЕБ (ВАШ 0,8 ± 0,3 см) і 10 (40 %) пацієнтів групи

Таблиця 2. Результати лікування групи ЕБ і групи ФТ на етапах спостережень

Параметри		Група ЕБ	Група ФТ	p
ВАШ, см	До лікування	4,16 ± 1,10	4,4 ± 0,9	> 0,05
	Через 7 днів лікування	0,68 ± 0,50	3,3 ± 0,9	< 0,05*
	Через 1 міс.	0,8 ± 0,4	1,1 ± 0,6	> 0,05
	Через 6 міс.	0,8 ± 0,3	1,9 ± 0,5	< 0,05*
ODI, %	До лікування	33,80 ± 6,32	38,10 ± 5,11	> 0,05
	Через 7 днів лікування	10,30 ± 4,32	28,30 ± 2,21	< 0,05*
	Через 1 міс.	12,30 ± 3,33	17,80 ± 4,31	> 0,05
	Через 6 міс.	11,1 ± 4,1	30,10 ± 3,12	< 0,05*

Примітки: дані наведено у вигляді M ± SD, * — визначено за допомогою t-критерію Стьюдента.

ФТ (ВАШ $1,9 \pm 0,5$ см), при міжгруповому порівнянні результати за ВАШ вірогідно відрізнялись ($p < 0,05$), що вказує на нестійкість фармакологічного лікування в групі ФТ у довготривалій перспективі й аналогічну стійкість ефективності процедури ЕБ.

Оцінка порушення життєдіяльності в пацієнтів з болем в попереку, проведена за допомогою опитувальника *Oswestry*, показала: через 5–7 діб після блокади 30 (83,3 %) пацієнтів групи ЕБ відзначали вірогідне поліпшення проти 7 (28 %) пацієнтів групи ФТ з відповідними показниками ($10,30 \pm 4,32$ % і $28,30 \pm 2,21$ % у групі ЕБ і ФТ відповідно, $p < 0,05$). Через 1 міс. позитивний результат відзначали 34 (94 %) пацієнти групи ЕБ проти 18 (72 %) хворих групи ФТ, у яких спостерігалось вірогідне покращення за даними анкети ODI ($12,30 \pm 3,33$ % і $17,80 \pm 4,31$ %, $p > 0,05$).

У момент остаточного опитування (через 6 міс.) позитивні зміни з відсутністю функціональних обмежень відзначали 30 (83,3 %) пацієнтів групи ЕБ і 8 (32 %) хворих групи ФТ. Проведений аналіз вказує на нестійкість фармакологічного лікування в групі ФТ і його ефективність лише в короткостроковій перспективі (до 1 міс.) у пацієнтів, які обрали фармакотерапію.

Використання ЕБ дозволяє ефективно зменшити больовий синдром і покращити якість життя пацієнтів з болем у спині майже одразу після процедури (5-та — 7-ма доба) зі збереженням ефективності протягом усього етапу спостереження (до 6 місяців). Отримані результати дозволяють нам стверджувати, що каудальна епідуральна блокада має пріоритет перед фармакологічним лікуванням.

Обговорення

Хронічний неспецифічний біль у поперековому відділі хребта у 42 % випадків має дискогенний характер [3]. Численні дослідження намагались оцінити ефективність епідуральних ін'єкцій у пацієнтів із хронічним болем у попереку.

V. Murakibhavi, A. Khemka [4] оцінювали ефективність каудальних епідуральних ін'єкцій, що містять препарат місцевого анестетика і стероїди, у групі пацієнтів із хронічним болем у попереку і радикулітом. За результатами досліджень авторів, як у короткостроковій, так і у тривалій (до 6 міс.) перспективі каудальні епідуральні ін'єкції, що містять місцевий анестетик і стероїди, були більш ефективними, швидше діяли і давали більше полегшення симптомів болю, ніж консервативне лікування.

М.В. Квасніцький та співавт. [2] при аналізі результатів застосування ЕБ у пацієнтів з дискогенним больовим синдромом відзначили вірогідну перевагу застосування епідурального введення гормонального препарату порівняно з консервативним лікуванням. Група пацієнтів, яким проводили ЕБ, мала вірогідно кращі результати лікування через 6 міс.

J. Zhang та співавт. [6] у своєму метааналізі дійшли висновку, що епідуральні ін'єкції стероїдів мали значну ефективність у полегшенні болю в поперековому відділі хребта, ішіасу, спричиненого дискогенним бо-

лем, грижею міжхребцевого диска, у короткостроковій і середньостроковій перспективі і зменшили використання опіоїдів при ішіасі, тоді як значних покращень функції ураженої кінцівки не спостерігалось.

S. Yang та співавт. [7] дійшли висновку, що епідуральні блокади зі стероїдними препаратами є більш ефективними для полегшення болю в поперековому відділі хребта, ніж консервативні методи лікування, при короткостроковому (до 1 міс.) і середньостроковому (1–3 міс.) періоді спостереження. Однак цей ефект не зберігався при тривалому спостереженні (6 міс. і більше).

Однак Н.Ж. Choi та співавт. [9] у своєму метааналізі дійшли висновку, що епідуральна блокада не зменшує кількість пацієнтів, які перенесли хірургічне втручання, через 6 місяців після ін'єкцій порівняно з консервативним лікуванням, ін'єкцією плацебо або ін'єкцією в інше місце.

R.A. Lewis та співавт. [21] виявили, що застосування епідуральних ін'єкцій стероїдів ефективно зменшило використання опіоїдів серед пацієнтів з радикулітом. Цей висновок додатково підтвердив ефективність епідуральних ін'єкцій стероїдів у лікуванні радикуліту і продемонстрував, що досягнуте полегшення болю не було лише результатом використання опіоїдів. Хоча довготривалий ефект полегшення болю від епідуральних ін'єкцій стероїдів міг бути незначним, зменшення вживання опіоїдів опосередковано вплинуло на ефективність знеболювання.

За даними А.Т. Slominski [5], стероїди продемонстрували чудову здатність зменшувати запалення, перешкоджати появі імунної та патологічної імунної відповіді, зменшувати набряк і полегшувати компресію нервових корінців. Отже, ін'єкції стероїдів є життєздатним варіантом лікування радикуліту. Результати цього дослідження показали, що порівняно з епідуральною ін'єкцією місцевих анестетиків або фізіологічного розчину використання стероїдів для епідуральної ін'єкції забезпечувало значне полегшення болю в коротко- і середньостроковій перспективі, хоча з часом цей ефект зменшувався.

Результати нашого дослідження підтверджують результати наведеного метааналізу щодо нестійкості фармакологічного лікування при болі в спині і його ефективності лише в короткостроковій перспективі до 1 місяця. Використання ЕБ дозволяє ефективно зменшити больовий синдром і покращити якість життя пацієнтів з болем у спині майже одразу зі збереженням ефективності протягом 6 міс.

Обмеження дослідження. Обмеженням цього дослідження є відносно незначний період спостереження, що на цьому етапі не вплинуло на результати дослідження.

Висновки

Використання ЕБ дозволяє ефективно зменшити больовий синдром і поліпшити якість життя пацієнтів з болем у спині майже одразу після процедури (5–7-й день) зі збереженням результату понад 6 місяців. Ана-

ліз наших досліджень показав, що через 6 місяців після проведеного лікування добрий результат зберігався у 86,1 % пацієнтів у групі ЕБ (ВАШ $0,8 \pm 0,3$ см) і 40 % пацієнтів у групі ФТ (ВАШ $1,9 \pm 0,5$ см), що вказує на нестійкість фармакологічного лікування в довготривалій перспективі. Отримані результати дозволяють нам стверджувати, що каудальна епідуральна блокада має пріоритет перед фармакологічним лікуванням.

Відповідність дослідження етичним нормам. Публікація даних, одержаних під час проведення біомедичного дослідження, відбувалася відповідно до принципів біоетики та законодавчих норм і вимог щодо проведення біомедичних досліджень, а саме: Гельсінської декларації (2000), Конституції (1996) та Цивільного кодексу України (2006), Основ законодавства України про охорону здоров'я (1992), Закону України «Про інформацію» (1992) (із змінами та доповненнями, внесеними станом на 01.12.2021).

Фінансування та конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність фінансової підтримки при отриманні результатів і написанні даної статті.

Внесок авторів. Черватюк М.С. — відбір пацієнтів, концепція та дизайн дослідження, аналіз отриманих даних, написання тексту; Фіщенко Я.В. — концепція та дизайн дослідження, аналіз отриманих даних.

Список літератури

- Cunningham LS, Kelsey JL. Epidemiology of musculoskeletal impairments and associated disability. *Am J Public Health.* 1984 Jun;74(6):574-9. doi: 10.2105/ajph.74.6.574. PMID: 6232862; PMCID: PMC1651655.
- Квасніцький М. Епідуральні ін'єкції в лікуванні корінцевого синдрому і хронічного болю в нижній частині спини при дегенеративно-дистрофічному ураженні хребта. *Клінічна та профілактична медицина.* 2022;1:78-9. doi: 10.31612/2616-4868.1(19).2022.10.
- Manchikanti L, Singh V, Cash KA, Pampati V, Damron KS, Boswell MV. Effect of fluoroscopically guided caudal epidural steroid or local anesthetic injections in the treatment of lumbar disc herniation and radiculitis: a randomized, controlled, double blind trial with a two-year follow-up. *Pain Physician.* 2012 Jul-Aug;15(4):273-86. PMID: 22828681.
- Murakibhavi VG, Khemka AG. Caudal epidural steroid injection: a randomized controlled trial. *Evid Based Spine Care J.* 2011 Nov;2(4):19-26. doi: 10.1055/s-0031-1274753. PMID: 23230402; PMCID: PMC3506149.
- Slominski AT, Mahata B, Raman C, Bereshchenko O. Editorial: Steroids and Secosteroids in the Modulation of Inflammation and Immunity. *Front Immunol.* 2021;12:825577. Published 2021 Dec 20. doi: 10.3389/fimmu.2021.825577.
- Zhang J, Zhang R, Wang Y, Dang X. Efficacy of epidural steroid injection in the treatment of sciatica secondary to lumbar disc herniation: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol.* 2024 May 22;15:1406504. doi: 10.3389/fneur.2024.1406504. PMID: 38841695; PMCID: PMC11150834.
- Yang S, Kim W, Kong HH, Do KH, Choi KH. Epidural steroid injection versus conservative treatment for patients with lumbosacral radicular pain: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2020 Jul 24;99(30):e21283. doi: 10.1097/MD.00000000000021283. PMID: 32791709; PMCID: PMC7386972.
- Coste J, Delecoeuillerie G, Cohen de Lara A, Le Parc JM, Paolaggi JB. Clinical course and prognostic factors in acute low back pain: an inception cohort study in primary care practice. *BMJ.* 1994;308(6928):577-580. doi: 10.1136/bmj.308.6928.577.
- Choi HJ, Hahn S, Kim CH. Epidural steroid injection therapy for low back pain: a meta-analysis. *International Journal of Technology Assessment in Health Care.* 2013;29(3):244-253. doi: 10.1017/S0266462313000342.
- Ghai B, Vadaje KS, Wig J, Dhillon MS. Lateral parasagittal versus midline interlaminar lumbar epidural steroid injection for management of low back pain with lumbosacral radicular pain: a double-blind, randomized study. *Anesth Analg.* 2013 Jul;117(1):219-27. doi: 10.1213/ANE.0b013e3182910a15. Epub 2013 Apr 30. PMID: 23632053.
- Carlos-Alberto CO, Nava-Mesa MO, Arbeláez Ariza CE. Effect of Combined Diclofenac and B Vitamins (Thiamine, Pyridoxine, and Cyanocobalamin) for Low Back Pain Management: Systematic Review and Meta-analysis. *Pain Med.* 2020;21(4):766-781. doi: 10.1093/pm/pnz216.
- Julian T, Syeed R, Glasgow N. Treatment for Peripheral Neuropathic Pain: A Systematic Review. *Nutrients.* 2020;12(8):2221. doi: 10.3390/nu1208222.
- DePalma MJ, Ketchum JM, Saullo T. What is the source of chronic low back pain and does age play a role? *Pain Med.* 2011;12(2):224-233. doi: 10.1111/j.1526-4637.2010.01045.x.
- Calderón-Ospina CA, Nava-Mesa MO. Vitamins in the nervous system: Current knowledge of the biochemical modes of action and synergies of thiamine, pyridoxine, and cobalamin. *CNS Neurosci. Therapeutics.* 2019;26(1):5-13. doi: 10.1111/cns.13207.
- Nedeljković P, Zmijanac D, Drašković-Pavlović B, Vasiljevska M, Vučević D, Božić B, Bumbaširević M. Vitamin B complex treatment improves motor nerve regeneration and recovery of muscle function in a rodent model of peripheral nerve injury. *Arch Biol Sci.* 2017;69(2):361-8. <https://www.serbiosoc.org.rs/arch/index.php/abs/article/view/361>.
- Rizvi A, Ahmad A, Rizvi Z. Efficacy of combination of vitamin B1, B6 and B12 in management of diabetic peripheral neuropathy. *Pak J Med Sci.* 2013;7:801-804.
- Hakim M, Kurniani N, Pinzon RT, Tugasworo D, Basuki M, Haddani H, Pambudi P, Fithrie A, Wuysang AD. Management of peripheral neuropathy symptoms with a fixed dose combination of high-dose vitamin B₁, B₆ and B₁₂: A 12-week prospective non-interventional study in Indonesia. *Asian Journal of Medical Science.* 2018;9(1):32-40. doi: 10.3126/ajms.v9i1.18510.
- Karaganis S, Song XJ. B vitamins as a treatment for diabetic pain and neuropathy. *J Clin Pharm Ther.* 2021;46(5):1199-1212. doi: 10.1111/jcpt.13375.

19. Sawangjit R, Thongphui S, Chaichompu W. Efficacy and Safety of Mecobalamin on Peripheral Neuropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Altern Complement Med.* 2020;26(12):1117-1129. doi: 10.1089/acm.2020.0068.

20. Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain.* 2011;152:S2-15.

21. Lewis RA, Williams NH, Sutton AJ, Burton K, Din NU, Matar HE, et al. Comparative clinical effectiveness of management strategies for sciatica: systematic review and network meta-analyses. *Spine J.* 2015;15:1461-77. doi: 10.1016/j.spinee.2013.08.049.

Отримано/Received 30.09.2024

Рецензовано/Revised 30.11.2024

Прийнято до друку/Accepted 01.12.2024 ■

Information about authors

Mykhailo Chervatiuk, Orthopedist, Doctor of Department of Spinal Surgery with a spinal (neurosurgical) center, State Institution "Institute of Traumatology and Orthopedics National Academy of Medical Science of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0009-0004-7831-4621>

Iakiv Fishchenko, MD, DSc, PhD, Professor, Orthopedist, Neurosurgeon, Leading Researcher, Department of Spine Surgery with Spinal (Neurosurgical) Center, State Institution "Institute of Traumatology and Orthopaedics of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-7446-0016>

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.S. Chervatyuk* — selection of patients, study concept and design, analysis of the data obtained, writing the text; *I.V. Fishchenko* — study concept and design, analysis of the data obtained.

M.S. Chervatiuk, I.V. Fishchenko

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

Comparative analysis of the effectiveness of caudal epidural blocks and combined pharmacological therapy in the treatment of patients with discogenic low back pain

Abstract. Background. The most common cause of chronic nonspecific pain in the lumbar spine is discogenic pain syndrome — 42 % of cases. In the arsenal of modern medicine, among the safe methods of treating discogenic pain syndrome, two areas of treatment are traditionally distinguished — conservative and surgical. Epidural block (EB) occupies an intermediate position between surgical and conservative treatment methods, as it can be treated as a minimally invasive manipulation, as well as an active therapeutic agent. The **purpose** of the study was to conduct a comparative analysis of the effectiveness of treating discogenic pain in the lumbar spine using epidural blockades through the hiatus sacralis and combined pharmacological therapy. **Materials and methods.** In the study, patients were divided into 2 groups: the EB group (epidural blockades) — 36 (59.1 %) patients, who were performed 1–2 EBs with a frequency of 1 week (19 women, 17 men); the FT group (pharmacological therapy) — 25 (40.9 %) patients, who received comprehensive conservative

treatment for 14 days. The study was conducted in the spine surgery clinic of the State Institution "Institute of Traumatology and Orthopedics of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" from September 2023 to October 2024. The results were assessed using the visual analog scale (VAS), Oswestry questionnaire. **Results.** Assessment of the functional state after treatment showed that at the time of the final survey, after 6 months, positive changes with the absence of functional limitations were noted by 30 (83.3 %) patients with chronic nonspecific pain in the lumbar spine in the EB group and 8 (32 %) patients in the FT group. **Conclusions.** The use of EB allows for effective reduction of pain syndrome and improvement of the quality of life of patients with back pain almost immediately after the procedure (5–7 days) while maintaining effectiveness throughout the entire observation period (up to 6 months).

Keywords: caudal epidural blockades; discogenic pain syndrome; pharmacological therapy

Менеджмент неспецифічного болю у нижніх відділах спини: досвід інтеграції біорегуляційного підходу в сучасних умовах

Неспецифічний біль у нижній частині спини (БНС) — одна з найпоширеніших причин звернення хворих до сімейних лікарів, невропатологів, ревматологів, гінекологів. Згідно зі статистичними даними, біль у спині посідає друге місце за частотою серед причин звернення по медичну допомогу. БНС уражає від 40 до 80 % популяції, а щорічне зростання захворюваності становить 5 %. Без лікування 90 % випадків болю у попереку тривають протягом 6–12 тижнів (1,5–3 місяці), а без адекватної реабілітації погіршення стану пацієнтів із БНС прогресує.

29 червня 2024 року, за підтримки Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, ВГО «Українська асоціація ортопедів-травматологів», ГО «Українська асоціація медичної освіти», відбувся медичний форум «Травма та її наслідки» з практично-орієнтованим навчальним курсом «Вибрані питання ортопедії. Сколіоз. Генезис, діагностика, лікування», присвячений пам'яті Демченка Олександра Васильовича. У рамках цього заходу відбувся сателітний симпозіум «Сучасні аспекти фармакотерапії при травмах та захворюваннях опорно-рухового апарату», на якому розглядалися такі актуальні питання, як мультидисциплінарний підхід та ортопедичні аспекти лікування болю в нижній частині спини, раціональний вибір фармакотерапевтичного лікування у пацієнтів із запальним синдромом на тлі суглобової травми, можливості ін'єкційного лікування епікондилітів, менеджмент неспецифічного болю у нижніх відділах спини.

З доповіддю «Менеджмент неспецифічного болю у нижніх відділах спини (люмбаго): досвід інтеграції біорегуляційного підходу в сучасних умовах» виступила кандидат медичних наук, асистент кафедри реабілітаційної медицини, фізичної терапії і спортивної медицини НУОЗУ імені П.Л. Шупика, лікар-терапевт, лікар ФРМ Чумак Юлія Юрївна.

Біль — це фізіологічний захисний феномен, який інформує про шкідливі впливи, що уражають організм або становлять для нього можливу небезпеку. Біль за-

побігає надмірному виснаженню тканин чи органів, але коли стає хронічним, то перетворює життя хворого на постійну муку. У великому французькому епідеміологічному дослідженні Brevik et al. (2016) виявлено, що частота хронічного болю становить 31,7 %. Статистичний аналіз Todd et al. (2019) за участю 23 300 осіб з 19 європейських країн показав, що хронічний біль у спині спостерігається у 40 % респондентів.

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

Причини неспецифічного БНС поділяються на вертеброгенні та невертеброгенні. До вертеброгенних причин відноситься грижа міжхребцевого диска, спондилоартроз, спондилолітез, стеноз хребетного каналу, остеопороз; до невертеброгенних — міофасціальний синдром, розтягнення зв'язок і м'язів, фіброміалгія. Однак найчастіше БНС виникає при дегенеративно-деструктивних порушеннях хребта (остеохондроз хребта), що обумовлено збідненням кровопостачання міжхребцевих дисків (МХД), порушенням метаболізму МХД, зміною пульпозного ядра, протрузією МХД, утворенням міжхребцевої грижі, компресією корінцевої артерії, хронічним або гострим порушенням кровопостачання спинного мозку.

Згідно з класифікацією захворювань периферичної нервової системи виділяють такі синдроми:

Шийний рівень:

— рефлекторні синдроми (цервікалгія, цервікокраніалгія, цервікобрахіалгія з м'язово-тонічними, або ве-

гетативно-судинними, або нейродистрофічними проявами);

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

Грудний рівень:

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

- корінцеві синдроми (радикулопатії).

Попереково-крижовий рівень:

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

- корінцеві синдроми (радикулопатії);
- корінцево-судинні синдроми (радикулоішемія).

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

Клінічний випадок

Пацієнт, чоловік 42 років, надійшов зі скаргами на виражений біль (7 балів за ВАШ) у ділянці попереку праворуч, що іррадіює у праву сідницю. Біль із відчуттями викручування, свердлячий, тягнучий, обмежує рухи.

Із анамнезу захворювання відомо, що біль з'явився п'ять днів тому, після інтенсивної фізичної хатньої роботи. Пацієнт спітнів і знаходився на протязі. Інтенсивність і тривалість болю наростала впродовж останніх днів. Прийом ібупрофену 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 хв. Видимої пульсації артерій та вен 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 попереки).

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

Для реабілітації пацієнта лікарем були сформульовані наступні цілі: збереження помірної фізичної активності; знеболювання та розслаблення м'язів; відновлення іннервації; нормалізація живлення, кро-

вопостачання та лімфовідтоку у всіх тканинах тіла; активізація внутрішніх резервів організму для включення відновних та регенераційних процесів, спрямованих на видужання; формування оптимального рухового стереотипу.

Для лікування призначений Траумель С® — за ініціуючою схемою терапії: 1 табл. кожні 30 хв, до 8 табл. на добу; введення суміші біорегуляційних препаратів методом біопунктури — Траумель С® 1 ампл. + Дискус композитум® 1 ампл. + Спаскупрель® 1 ампл. у проєкції напруження м'язів та паравертебрально; ультразвукова терапія з Траумель С® гель; НПЗЗ в/м; кінезіотейпування для стабілізації кращого відтоку.

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

3 другого 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 проєкції 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.

3 сьомого 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 проєкції напруження м'язів та паравертебрально 1 раз на тиждень № 5; заняття з фізичним терапевтом.

Після проведеного лікування на восьмий день відмічалась позитивна динаміка захворювання — 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 комплексні біорегуляційні препарати (КБП) ТМ Хеель мають широкі терапевтичні можливості, тому з успіхом призначаються для реабілітації, лікування, профілактики та як супровід при операційних втручаннях. Крім того, біорегуляційні препарати ТМ Хеель пройшли офіційну дозвільну реєстрацію та занесені до Державного реєстру лікарських засобів України.

При оперативних втручаннях на м'яких тканинах та кістках КБП використовують з метою профілактики запальних та гнійних післяопераційних ускладнень, якісного загоєння м'яких тканин та кісток (припинення запалення), зниження больового синдрому, також вони можуть бути рекомендовані при ампутаціях/кульнях/протезах. З цією метою призначають Траумель С®, Лімфоміозот Н® та Цель Т®.

КБП можуть бути рекомендовані у комплексних схемах лікування та реабілітації пацієнтів після мінно-

вибухових травм. Вони мають нейропротекторну дію та сприяють відновленню когнітивних функцій, а також зменшують рівень стресу та ступінь проявів ПТСР, запаморочення та ін. З реабілітаційними цілями використовують Траумель С[®], Лімфоміозот Н[®], Церебрум композитум Н[®], Вертігохельс[®] та Ньюрексан[®].

Траумель С[®], Лімфоміозот Н[®], Спасскупрель[®] призначаються для лікування больового синдрому різного генезу, зокрема при травмах (розтягнення, вивихи), з метою оптимізації та припинення запального процесу, розсмоктування ущільнення сполучних тканин, зменшення спазму м'язів.

Комплексний біорегуляційний універсальний препарат Траумель С[®] — препарат № 1 у біорегуляційному супроводі при травмах опорно-рухового апарату та періопераційному періоді. Траумель С[®] — універсальний протизапальний препарат. Траумель С впливає на всі фази запалення, має протибольову активність, оптимізує запальний процес, нормалізує проникність судинної стінки (антиексудативна дія), забезпечує імунокоригуючий ефект та виражену регенеруючу дію. Він дозволяє оптимізувати стандартну протизапальну терапію та уникнути нераціонального застосування антибіотиків і НПЗЗ. На фармринку України Траумель С представлений у різних формах випуску: таблетки, краплі, ін'єкції, мазь та гель, що є важливим і зручним для використання препарату при різних клінічних станах та у пацієнтів різних вікових груп.

Лімфоміозот[®]/Лімфоміозот Н[®] — це 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. Усі ці ефекти дозволяють нормалізувати взаємодію тканинних клітин з ендокринною системою, а також підвищити загальний імунітет. Через поліпшення проникності тканин і клітин дія інших медикаментів посилюється, що дозволяє зменшувати їх дозування. Лімфоміозот[®] призначається по 10 крапель 3 рази на день перед їжею, при гострих станах рекомендовано застосування ін'єкційної форми Лімфоміозот Н[®] внутрішньом'язово по 1,1 мл (вміст 1 ампули) 1–3 рази на тиждень.

Цель Т[®] — комплексний біорегуляційний хондропротектор. Він має хондропротективну та хондростимулюючу дію, здійснює протизапальний та знеболюючий ефект, стимулює метаболічні й енергетичні процеси у суглобовому хрящі та зв'язках, знижує інтенсивність больового синдрому шляхом безпосереднього впливу на первинну ланку дегенеративного процесу.

Траумель С[®], Лімфоміозот[®]/Лімфоміозот Н, Цель Т[®] мають потужну доказову базу доведеної клінічної ефективності, а також включені в схеми лікування в рамках офіційних настанов та методичних рекомендацій МОЗ України.

Дискус композитум[®] — патогенетичний біорегуляційний препарат для лікування захворювань хребта.

Дискус композитум[®] поліпшує еластичні властивості міжхребцевих дисків і зв'язок хребта, підвищує їх гідрофільність і амортизаційні властивості, здійснює 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 радикулярному синдромі.

Ефективність Дискус композитум[®] для лікування вертеброгенного больового синдрому доведена в обсерваційному когортному дослідженні Н.Є. Путіліної та Л.Г. Агасарова (2000) за участю 50 пацієнтів з цією патологією. Усі пацієнти 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 № 10, на початку лікування призначався через день, після зняття гострого стану — 2 р/тиждень, I група — в/м, II — у точки акупунктури.

Результати дослідження показали, що Дискус композитум[®] є ефективним препаратом 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 — після 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 катамнестичне 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 препаратів — Дискус композитум[®], Траумель С[®], Цель Т[®], Церебрум композитум[®] у біологічно активні точки для посилення анагетичного ефекту та стійкішої 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 з 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 наслідків, 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 рефлексорне коло «центр — периферія». Спаскупрель® 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 (чемериця біла) використовується при кольках, астмі, дисменореї, невралгії. Belsemium 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 болювим синдромом.

На тлі хронічного БНС часто виникають психологічні порушення. Доведено, що пацієнти із хронічним БНС страждають від тривожності, збудження, поганого настрою вдень, які посилюють больові відчуття (Alsaadi et al., 2014). Депресія і тривога в загальній популяції мають місце у 11,6 та 16,1 % відповідно, а серед пацієнтів із хронічним БНС — у 68,3 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 (n = 461) із 11 спеціалізованих центрів Іспанії, що перебували під спостереженням протягом 3 місяців, 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. Він впливає на електроенцефалічну активність мозку, сприяє пригніченню активації ділянки лівого мигдалеподібного тіла (амігдали) у відповідь на негативні емоційні стимули, зниженню функціональної дії між центромедіальним ядром лівого мигдалеподібного тіла і прилеглими вищими кірковими центрами, а також знижує рівні біомаркерів стресу — кортизолу в слині та адреналіну в плазмі крові.

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.

При цьому Ньюрексан® має сприятливий профіль безпеки і добру переносимість. 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 менше відчуття втоми в денний час. Не виявлена взаємодія з іншими препаратами, препарат не обмежує здатність до концентрації уваги, керування транспортними засобами, механізмами і працездатність.

Висновки

— Неспецифічний біль у нижній частині спини — найпоширеніша проблема сучасної медицини. Для його лікування, реабілітації та профілактики рекомендується застосування комплексних біорегуляційних препаратів ТМ Хеель, ефективність та безпека яких доведені у багатьох клінічних дослідженнях.

— Траумель С®, Лімфоміозот Н®, Спаскупрель® використовують для лікування больового синдрому, зменшення спазму м'язів, зниження рівня запалення та його розршення фізіологічним шляхом, скорочення термінів застосування та зменшення доз НПЗЗ і, відповідно, зниження ризику виникнення побічних ефектів.

— 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® поліпшує сон та зменшує тривожність у пацієнтів з БНС.

Підготувала Тетяна Чистик

R.W. Gasser¹, H. Resch²¹Medical University of Innsbruck, Innsbruck, Austria²Medical Faculty, Sigmund Freud University, Vienna, Austria

Psychotropic drugs and bone

Abstract. The **purpose** of this article is to provide an overview of the effects of psychotropic medications on bone metabolism, bone mineral density (BMD), and fracture risk. **Methods.** The literature search was carried out in PubMed. The keywords used were “osteoporosis”, “bone”, “fracture”, “psychotropic medication”, “antidepressants”, “antipsychotics”, “neuroleptics”, “hyperprolactinemia”, and “lithium”. **Results.** Psychotropic drugs from the group of antidepressants or neuroleptics (antipsychotics) and lithium preparations have different effects on the bone. On the one hand, they can trigger the development of osteoporosis with an increased risk of fractures (antidepressants, neuroleptics); on the other hand, some of the compounds also show a bone-protective effect (lithium preparations). Antidepressants, in general, lead to an increase in serotonin and/or noradrenaline in the synapses. On bone, they cause a decrease in BMD and, consequently, an increase in the risk of fractures. Neuroleptics act as dopamine receptor antagonists and lead to hyperprolactinemia and, thus, to secondary hypogonadism. This has a direct negative effect on osteoblasts, leading to decreased BMD and an increased risk of fractures. Lithium salts, on the other hand, are bone-protective. Therapy with lithium preparations is associated with a decrease in fracture risk. In case of therapy with psychotropic drugs, particularly antidepressants or neuroleptics, attention should also be paid to bone health, especially in patients at risk (age, tendency to fall, comedication, preexisting osteoporosis, fractures). **Conclusions.** The increased tendency to fractures during psychotropic drug therapy is usually multifactorial since, in addition to the direct adverse effects of the medication on the bone, there can also be an increased tendency to fall and a decreased BMD due to mental illness *per se*. Psychotropic drug therapy should be optimized, taking into account the potential side effects, including the increased risk of fractures.

Keywords: antidepressants; neuroleptics (antipsychotics); lithium preparations; osteoporosis; fracture risk

Introduction

The **purpose** of this article is to provide an overview of the effects of psychotropic medications on bone metabolism, bone density and fracture risk. The literature search was carried out in PubMed. The keywords used were: osteoporosis, bone, fracture, psychotropic medication, antidepressants, antipsychotics, neuroleptics, hyperprolactinemia and lithium preparations. The articles included in this review date from 2009 to 2023; 22 studies and nine meta-analyses were included.

The long-term use of various drugs can lead to drug-induced osteoporosis [1–3]. This can negatively influence the interaction of osteoclasts and osteoblasts in the context of osseous regeneration, resulting in a loss of bone mineral density (BMD). This results in an increase in fracture risk. The following overview shows the effects of treatment with psychotropic drugs from the group of antidepressants or neuroleptics (antipsychotics) as well as lithium preparations on bone. As far as is known, the initial focus is on the effect of these drugs on bone metabolism and, thus, on BMD. Many psychotropic drugs also have a sedative effect, so for this reason, there is an increased risk of falls with an

increased risk of fractures. Finally, mental illness *per se* also has a negative effect on bone metabolism and, thus, on the occurrence of osteoporosis.

For the reasons mentioned, it is often difficult to causally attribute an increased fracture incidence to a single mechanism so that a multifactorial genesis of osteoporosis or an increased fracture incidence in psychotropic drug therapy is present.

Antidepressants

Antidepressants work by increasing neurotransmitters (serotonin or noradrenaline) in the synaptic cleft since, in depression, there is a lack of these neurotransmitters at certain synapses. This occurs either: 1) via inhibition of the presynaptic reuptake of serotonin or noradrenaline by reuptake inhibitors, 2) by increasing the release of noradrenaline through α 2-antagonists, or 3) by inhibiting the degradation of serotonin and noradrenaline by MAO inhibitors (e.g., moclobemide).

The reuptake inhibitors are divided into: a) non-selective serotonin and/or noradrenaline reuptake inhibitors, which inhibit the reuptake of serotonin and/or noradrena-

line and are antagonists at other neurotransmitter receptors (tricyclic antidepressants (TCAs); e.g., amitriptyline), and b) selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), which selectively inhibit the reuptake of serotonin (e.g., citalopram, fluoxetine). α 2-antagonists increase noradrenaline release in the synapse by inhibiting the negative feedback presynaptically (e.g., mianserin, mirtazapine) [4]. Antidepressants are considered a risk factor for osteoporosis or osteoporotic fractures [5].

Effect of antidepressants on osteoclasts and osteoblasts

Selective serotonin reuptake inhibitors are found in high concentrations in the bone marrow. Osteoclasts and osteoblasts express serotonin receptors and serotonin transporters. Selective serotonin reuptake inhibitors (sertraline, fluoxetine, paroxetine, fluvoxamine, not citalopram) inhibit osteoclast formation and resorption by osteoclasts in a dose-dependent manner. Selective serotonin reuptake inhibitors (except citalopram) inhibit the formation of alkaline phosphatase and mineralization by osteoblasts. Selective serotonin reuptake inhibitors induce apoptosis of osteoclasts and osteoblasts. The decrease in the number and function of osteoclasts and osteoblasts leads to a “low bone turnover” condition, which can lead to loss of BMD and increased fragility fracture risk [6].

Antidepressants also influence the differentiation of human mesenchymal stem cells (hMSC) to osteoblasts and adipocytes. An inhibitory effect of fluoxetine on the mineralization during the differentiation of hMSC into osteoblasts has been shown [7]. In animal experiments, a negative effect of fluoxetine on fracture healing was shown by inhibition of osteoblast differentiation and mineralization [8].

Antidepressants, bone metabolism and BMD

Selective serotonin reuptake inhibitors influence bone metabolism. The bone remodeling markers C-telopeptide (CTX — resorption) and procollagen type 1 N-terminal propeptide (P1NP — formation) were investigated in men under SSRI therapy. In younger men (20–60 years) under SSRI therapy, CTX (by 12 %) and P1NP (by 13.6 %) were significantly lower than in non-users. No difference in the bone remodeling markers was seen in older men (61–94 years) with and without SSRI therapy. Apparently, SSRI therapy causes a “low bone turnover” state in younger men, which could lead to bone mineral loss [9].

An accelerated decrease in BMD in postmenopausal women (57–67 years) in the femoral neck was demonstrated during treatment with SSRIs over 5 years; the effect was dose-dependent. Also, administration of TCAs showed a correlation with a decrease in BMD [10]. In older women (≥ 65 years), another study showed no decrease in the BMD of the femoral neck and the spine in SSRI users compared to non-users [11].

A recent meta-analysis, which included 42,656 patients with depression who received predominantly SSRIs and TCAs, found a significant effect of SSRIs on a decrease in BMD [12]. The trabecular bone score (TBS) was measured

in women who received antidepressants (SSRIs, TCAs). This showed a reduction of the TBS and, thus, a deterioration of the bone structure under antidepressants [13].

Antidepressants and fracture risk

The fracture risk under antidepressant therapy has been investigated repeatedly. A large-scale study from Canada in women and men (≥ 40 years) showed that treatment with SSRIs is significantly associated with an increased fracture risk for major osteoporotic fractures (MOF; adjusted hazard ratio (aHR) 1.43) and hip fractures (aHR 1.48). In the FRAX the 10-year risk of MOF and hip fractures was underestimated [14]. A study from Spain also found a significantly increased risk of hip fracture (odds ratio (OR) 2.64) in long-term SSRI use (> 6 months) compared to untreated individuals [15]. In contrast, a study from Taiwan showed no negative effect of antidepressants on hip fracture risk in patients with depression [16].

Several meta-analyses confirm the increased fracture risk with antidepressants. A meta-analysis of 34 studies showed that antidepressant users (SSRIs and TCAs) had an increased risk of fracture for all fracture types (relative risk (RR) 1.39) compared to non-users, the risk for non-vertebral fractures increased by 42 %, for hip fractures by 47 % and for vertebral fractures by 38 %. Selective serotonin reuptake inhibitors led to a higher increase in fractures than TCAs. Selective serotonin reuptake inhibitors and TCAs are therefore associated with a moderate and clinically significant increase in fracture risk of all types [17]. In addition, a meta-analysis of 12 studies showed a significantly increased fracture risk with the administration of SSRIs (RR 1.72), partly independent of depression and BMD [18]. Furthermore, a meta-analysis of 8 studies investigating TCA therapy also showed a moderately, but significantly increased fracture risk (risk ratio 1.23 or 1.24 with 2 different statistical methods). This could be explained by a loss of BMD and an increased tendency to fall [19]. A recent meta-analysis of 11 quantitatively analyzable studies, predominantly in women, showed a significant effect of SSRIs for an increased risk of hip fracture. The data from 3 studies for vertebral fracture risk were too heterogeneous to be analyzed [20]. Another meta-analysis of 38 studies revealed a significant association with fragility fractures of the hip for treatment with antidepressants (OR 2.07) [21].

The increase in fracture risk is greatest at the start of antidepressant therapy, with a maximum within one month for TCAs and after 8 months for SSRIs. The increased risk of fracture due to antidepressants is reduced to the baseline value in the year after discontinuation of medication [5].

Neuroleptics (antipsychotics)

The antipsychotic effect of neuroleptics is primarily based on an antagonism to the dopamine receptor, meaning that they antagonize the dopaminergic hyperfunction in schizophrenia. Classical neuroleptics (first-generation) act as dopamine D_2 receptor antagonists. This also results in numerous side effects (extrapyramidal disorders, neuroendocrine disorders) and effects special on the bone. The classic neuroleptics include phenothiazines, thioxanthenes and

butyrophenones. Newer neuroleptics — atypical neuroleptics (second-generation) — have fewer extrapyramidal side effects. They usually act less strongly via D₂ receptors, but via D₄ and/or 5-HT_{2A} receptors. Atypical neuroleptics are, for example, clozapine, olanzapine and risperidone [4].

Neuroleptics, hyperprolactinemia and bone

Dopamine from the hypothalamus inhibits the release of prolactin in the anterior pituitary gland via D₂ receptors. Neuroleptics as dopamine receptor antagonists neutralize this inhibition and the prolactin level rises (hyperprolactinemia). Prolactin has a direct effect on bone metabolism (inhibition of osteoblasts, activation of osteoclasts). Via prolactin receptors on osteoblasts, prolactin releases dose-dependent cytokines, such as RANKL or TNF- α , and the osteoprotegerin mRNA level is downregulated. An increase in osteoclast activity is therefore the result of hyperprolactinemia. On the other hand, an increased prolactin level also inhibits the proliferation of osteoblasts [22].

Furthermore, hyperprolactinemia causes a disturbance of the secretion pulsatility of gonadotropin-releasing hormone in the hypothalamus and thus an inhibition of the secretion of the gonadotropins LH and FSH in the anterior pituitary gland; this leads to secondary hypogonadism, causing ultimately an increased risk of osteoporosis. Direct effects of hyperprolactinemia on the bone are difficult to distinguish from the indirect effects of hyperprolactinemia dependent hypogonadism [22]. A very high increase in prolactin induces e.g. haloperidol, amisulpride and risperidone, whereas quetiapine or clozapine cause a smaller increase in prolactin [23].

Effect of neuroleptics on osteoblasts

Atypical neuroleptics can induce apoptosis of osteoblasts via the “Wnt/ β -catenin signaling”. This was shown in a human osteoblast cell culture. With the addition of olanzapine, risperidone, amisulpride or aripiprazole, the proliferation of osteoblasts decreased and the apoptosis of osteoblasts increased. The β -catenin expression in the cells decreased. This indicated an involvement of Wnt/ β -catenin signaling in this process, which can contribute to the development of osteoporosis under atypical neuroleptics. Resveratrol prevented this effect, which could potentially have a therapeutic consequence [24].

Neuroleptics, bone metabolism and BMD

The effect of atypical neuroleptics (olanzapine, risperidone) on bone metabolism was investigated in patients with schizophrenia. The bone resorption marker serum β -CrossLaps increased significantly when schizophrenia patients were treated with atypical neuroleptics compared to untreated patients or healthy controls. No difference was found in the formation marker serum osteocalcin between untreated and atypical neuroleptic-treated schizophrenia patients. The results of the study thus indicate increased bone resorption during treatment with atypical neuroleptics [25].

A study from Canada showed an increased risk of osteoporosis under treatment with atypical neuroleptics (adjusted

odds ratio (aOR) 1.55) in postmenopausal women, while treatment with typical-classical neuroleptics did not result in an increased risk of osteoporosis (aOR 1.02) [26]. A study from Australia in women and men showed an 11 % lower BMD in the lumbar spine and a 9.9 % lower BMD in the hip in women under 60 years of age who received neuroleptics compared to age-correspondent women who did not receive neuroleptics; in women aged 60 years and over and men there was no difference in BMD with and without neuroleptic therapy [27]. Antipsychotic medication is also associated with a deterioration of parameters of the quantitative heel ultrasound (“broadband ultrasound attenuation” and “stiffness index”) [28].

Neuroleptics and fracture risk

The results of studies on the fracture risk associated with neuroleptic therapy are different. One study from the USA found no increased fracture risk with neuroleptic treatment for 3 months and longer compared to a control group [29]. In another study of people in nursing homes (65 years and older) the start of neuroleptic therapy was associated with an increased risk of fracture: HR 1.39 for any fracture, HR 1.76 for a hip fracture [30]. A study from Taiwan found that neuroleptic therapy in patients with schizophrenia was associated with an increased risk of hip fracture (aOR 1.61). At the treatment start the fracture risk was significantly higher than later on. The fracture risk was significantly increased with classical (first-generation) neuroleptics, but not with atypical (second-generation) neuroleptics [31]. In the previously mentioned study from Canada in women and men (≥ 40 years) under therapy with neuroleptics for a MOF an aHR of 1.43 and for a hip fracture an aHR of 2.14 was found, here too the risk for these fractures was also significantly underestimated in the FRAX [14]. A study on risperidone did not show an increased fracture risk under this medication in comparison with other atypical neuroleptics. Typical (classical) neuroleptics led to a moderately increased risk of hip fracture compared with atypical neuroleptics [32].

A review with meta-analysis of 19 studies (544,811 people) concerning the association of neuroleptic therapy with fractures compared with controls without neuroleptics showed an OR for the occurrence of hip fractures of 1.67 for typical (first-generation) neuroleptics, 1.33 for atypical (second-generation) neuroleptics and for typical and atypical neuroleptics together 1.46 [33]. Furthermore in 2 additional meta-analyses an increased risk of hip fracture with neuroleptic therapy could be shown [21, 34].

Lithium preparations

Lithium salts are mood stabilizers and are used in the treatment of bipolar disorders [4]. On a molecular level, lithium chloride stimulates osteogenesis through human mesenchymal stem cells from the bone marrow with simultaneous inhibition of adipogenesis; this occurs via an effect on the Wnt-signaling and Hedgehog-signaling pathways. In addition, lithium chloride counteracts the inhibition of Wnt-signaling by Dickkopf-1 [35]. In addition to the promotion of osteoblast activity, lithium chloride also suppresses the activity of osteoclasts via inhibition of the RANKL/

OPG system. Lithium is therefore considered a bone-protective substance [36].

In patients under therapy with lithium, a higher BMD could be shown when compared to control subjects without lithium. Bone remodeling markers were also lower with lithium therapy than in control subjects [37, 38]. Also, in a large-scale study from Denmark, patients with bipolar disorder who were treated with lithium preparations were found to have a reduced risk of osteoporosis compared to people without lithium therapy [39]. In contrast, one study found that lithium therapy in women was associated with poorer bone structure as measured by TBS [13]. A 20% decrease in fracture risk (RR 0.80) with lithium therapy compared to control subjects was demonstrated in a meta-analysis. This again suggests a bone-protective property of lithium [40].

Conclusions

Antidepressants cause an increase of serotonin and/or noradrenaline in the synapses. They have a negative effect on the bone metabolism and can contribute to a decrease in BMD. Meta-analyses show an increase in the fracture risk under antidepressant therapy.

Neuroleptics (antipsychotics) are dopamine receptor antagonists that lead to hyperprolactinemia; through this and a negative effect on osteoblasts, neuroleptics can cause a decrease in BMD and an increased fracture risk.

Lithium salts are bone-protective, they stimulate osteogenesis and inhibit osteoclasts. The risk of fracture decreases with lithium therapy.

In case of psychotropic drug therapy, especially with antidepressants or neuroleptics, attention should also be paid to bone health, especially in patients at risk for osteoporosis and fractures. An increased tendency to fracture under psychotropic drug therapy can be caused by the effect of the medication on the bone, by an increased tendency to fall or due to the mental illness *per se*.

References

- Panday K, Gona A, Humphrey MB. Medication-induced osteoporosis: screening and treatment strategies. *Ther Adv Musculoskel Dis*. 2014 Oct;6(5):185-202. doi: 10.1177/1759720X14546350.
- Gasser RW, Götsch C. Pharmaka mit negativer Auswirkung auf den Knochen — durch Medikamente induzierte Osteoporose. *J Miner Stoffwech Muskuloskelet Erkrank*. 2016;23(3):78-85. Available from: <https://www.kup.at/kup/pdf/13626.pdf>.
- Resch H, Muschitz C, Kocijan R, et al. Arzneimittel-induzierte Osteoporose. *Österreichische Ärztezeitung*. 2023;18:22-28. Available from: https://aerztezeitung.at/wp-content/uploads/2023/09/State_Osteoporose_Resch_OEAEZ-18_25.9.2023.pdf.
- Dellas C. *Pharmakologie Kurzlehrbuch 3. Auflage 2022*, Urban & Fischer. Elsevier GmbH, Deutschland.
- Rizzoli R, Cooper C, Reginster J-Y, et al. Antidepressant medications and osteoporosis. *Bone*. 2012 Sep;51(3):606-613. doi: 10.1016/j.bone.2012.05.018.
- Hodge JM, Wang Y, Berk M, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors inhibit human osteoclast and osteoblast formation and function. *Biol Psychiatry*. 2013 Jul 1;74(1):32-39. doi: 10.1016/j.biopsych.2012.11.003.
- Kruk JS, Bermeo S, Skarratt KK, et al. The effect of antidepressants on mesenchymal stem cell differentiation. *J Bone Metab*. 2018 Feb;25(1):43-51. doi: 10.11005/jbm.2018.25.1.43.
- Bradaschia-Correa V, Josephson AM, Mehta D, et al. The selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine directly inhibits osteoblast differentiation and mineralization during fracture healing in mice. *J Bone Mineral Res*. 2017 Apr;32(4):821-833. doi: 10.1002/jbmr.3045.
- Williams LJ, Berk M, Hodge JM, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and markers of bone turnover in men. *Calcif Tissue Int*. 2018 Aug;103(2):125-130. doi: 10.1007/s00223-018-0398-0.
- Rauma PH, Honkanen RJ, Williams LJ, et al. Effects of antidepressants on postmenopausal bone loss — a 5-year longitudinal study from the OSTPRE cohort. *Bone*. 2016 Aug;89:25-31. doi: 10.1016/j.bone.2016.05.003.
- Saraykar S, John V, Cao B, et al. Association of selective serotonin reuptake inhibitors and bone mineral density in elderly women. *J Clin Densitom*. 2018 Apr-Jun;21(2):193-199. doi: 10.1016/j.jocd.2017.05.016.
- Mercurio M, de Filippis R, Spina G, et al. The use of antidepressants is linked to bone loss: a systematic review and meta-analysis. *Orthop Rev (Pavia)*. 2022 Oct 13;14(6):38564. doi: 10.52965/001c.38564.
- Hafizi S, Lix LM, Hans D, et al. Association of mental disorders and psychotropic medications with bone texture as measured with trabecular bone score. *Bone*. 2022 Dec;165:116565. doi: 10.1016/j.bone.2022.116565.
- Bolton JM, Morin SN, Majumdar SR, et al. Association of mental disorders and related medication use with risk for major osteoporotic fractures. *JAMA Psychiatry*. 2017 Jun 1;74(6):641-648. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2017.0449.
- Gorgas MQ, Torres F, Vives R, et al. Effects of selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressant drugs on the risk of hip fracture: a case-control study in an elderly mediterranean population. *Eur J Hosp Pharm*. 2021 Jan;28(1):28-32. doi: 10.1136/ejhp-pharm-2019-001893.
- Cheng BH, Chen PC, Yang YH, et al. Effects of depression and antidepressant medications on hip fracture. A population-based cohort study in Taiwan. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Sep;95(36):e4655. doi: 10.1097/MD.0000000000004655.
- Rabenda V, Nicolet D, Beaudart C, et al. Relationship between use of antidepressants and risk of fractures: a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2013 Jan;24(1):121-137. doi: 10.1007/s00198-012-2015-9.
- Wu Q, Bencaz AF, Hentz JG, et al. Selective serotonin reuptake inhibitor treatment and risk of fractures: a meta-analysis of cohort and case-control studies. *Osteoporos Int*. 2012 Jan;23(1):365-375. doi: 10.1007/s00198-011-1778-8.
- Wu Q, Xu Y, Bao Y, et al. Tricyclic antidepressant use and risk of fractures: a meta-analysis of cohort studies through the use of both frequentist and Bayesian ap-

proaches. *J Clin Med*. 2020 Aug 10;9(8):2584. doi: 10.3390/jcm9082584.

20. De Filippis R, Mercurio M, Spina G, et al. Antidepressants and vertebral and hip risk fracture: an updated systematic review and meta-analysis. *Healthcare (Basel)*. 2022 Apr 26;10(5):803. doi: 10.3390/healthcare10050803.

21. 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.

22. Di Filippo L, Doga M, Resmini E, et al. Hyperprolactinemia and bone. *Pituitary*. 2020 Jun;23(3):314-321. doi: 10.1007/s11102-020-01041-3.

23. Gonzalez-Rodriguez A, Labad J, Seeman MV. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia in aging populations: prevalence, implications, prevention and management. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2020 Jul 13;101:109941. doi: 10.1016/j.pnpbp.2020.109941.

24. Li P, Wang Y, Liu X, et al. Atypical antipsychotics induce human osteoblasts apoptosis via Wnt/ β -catenin signaling. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2019 Feb 12;20(1):10. doi: 10.1186/s40360-019-0287-9.

25. Zhang B, Deng L, Wu H, et al. Relationship between long-term use of atypical antipsychotic medication by Chinese schizophrenia patients and the bone turnover markers serum osteocalcin and β -crosslaps. *Schizophr Res*. 2016 Oct;176(2-3):259-263. doi: 10.1016/j.schres.2016.06.034.

26. Bolton JM, Targownik LE, Leung S et al. Risk of low bone mineral density associated with psychotropic medications and mental disorders in postmenopausal women. *J Clin Psychopharmacol*. 2011 Feb;31(1):56-60. doi: 10.1097/JCP.0b013e3182075587.

27. Azimi Manavi B, Stuart AL, Pasco JA, et al. Use of antipsychotic medication and its relationship with bone mineral density: a population-based study of men and women. *Front Psychiatry*. 2023 Jan 5;13:1004366. doi: 10.3389/fpsy.2022.1004366.

28. Azimi Manavi B, Mohebbi M, Stuart AL, et al. Antipsychotic medication use in association with quantitative heel ultrasound (QUS). *Bone Rep*. 2023 Jun 8;18:101694. doi: 10.1016/j.bonr.2023.101694.

29. Weaver J, Kawsky J, Corboy A. Antipsychotic use and fracture risk: an evaluation of incidence at a veterans affairs medical center. *Ment Health Clin*. 2019 Jan 4;9(1):6-11. doi: 10.9740/mhc.2019.01.006.

30. Rigler SK, Shireman TI, Cook-Wiens GJ, et al. Fracture risk in nursing home residents initiating antipsy-

chotic medications. *J Am Geriatr Soc*. 2013 May;61(5):715-722. doi: 10.1111/jgs.12216.

31. Wu CS, Chang CM, Tsai YT, et al. Antipsychotic treatment and the risk of hip fracture in subjects with schizophrenia: a 10-year population-based case-control study. *J Clin Psychiatry*. 2015 Sep;76(9):1216-1223. doi: 10.4088/JCP.14m09098.

32. Clapham E, Bodén R, Reutfors J, et al. Exposure to risperidone versus other antipsychotics and risk of osteoporosis-related fractures: a population-based study. *Acta Psychiatr Scand*. 2020 Jan;141(1):74-83. doi: 10.1111/acs.13101.

33. Lee SH, Hsu WT, Lai CC, et al. Use of antipsychotics increases the risk of fracture: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2017 Apr;28(4):1167-1178. doi: 10.1007/s00198-016-3881-3.

34. Papola D, Ostuzzi G, Thabane L, et al. Antipsychotic drug exposure and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int Clin Psychopharmacol*. 2018 Jul;33(4):181-196. doi: 10.1097/YIC.0000000000000221.

35. Tang L, Chen Y, Pei F, et al. Lithium chloride modulates adipogenesis and osteogenesis of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Cell Physiol Biochem*. 2015;37(1):143-152. doi: 10.1159/000430340.

36. Wong SK, Chin KY, Ima-Nirwana S. The skeletal-protecting action and mechanisms of action for mood-stabilizing drug lithium chloride: current evidence and future potential research areas. *Front Pharmacol*. 2020 Apr 7;11:430. doi: 10.3389/fphar.2020.00430.

37. Zamani A, Omrani GR, Nasab MM. Lithium's effect on bone mineral density. *Bone*. 2009 Feb;44(2):331-334. doi: 10.1016/j.bone.2008.10.001.

38. Lassas A, Norrback K-F, Adolfsson R, et al. Bipolar disorder and bone mineral density Z-Scores in relation to clinical characteristics and lithium medication. *J Clin Med*. 2022 Dec 1;11(23):7158. doi: 10.3390/jcm11237158.

39. Köhler-Forsberg O, Rohde C, Nierenberg AA, et al. Association of lithium treatment with the risk of osteoporosis in patients with bipolar disorder. *JAMA Psychiatry*. 2022 May 1;79(5):454-463. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2022.0337.

40. Liu B, Wu Q, Zhang S, et al. Lithium use and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Osteoporos Int*. 2019 Feb;30(2):257-266. doi: 10.1007/s00198-018-4745-9.

Received 21.08.2024

Revised 21.10.2024

Accepted 15.11.2024

Information about authors

Rudolf Wolfgang Gasser, MD, Associate Professor, Department of Internal Medicine I, Medical University of Innsbruck, Innsbruck, Vogelweiderstrasse 7, 6020 Innsbruck, Austria; <https://orcid.org/0000-0001-7580-0705>

Heinrich Resch, MD, Professor of Internal Medicine, Head, Bone Diseases, Center Internal Medicine II, Medical Faculty, Sigmund Freud University, Sigmund Freud Platz 3, 1020 Vienna, Austria; <https://orcid.org/0000-0003-0236-9998>

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. R.W. Gasser — formulation of the purpose and design of the research, data collection, data analysis and interpretation, writing the article; H. Resch — research concept, editing the article.

Gasser R.W.¹, Resch H.²

¹Medical University of Innsbruck, Innsbruck, Austria

²Medical Faculty, Sigmund Freud University, Vienna, Austria

Психотропні препарати та кістка

Резюме. *Meta* статті: надати огляд впливу психотропних препаратів на кістковий метаболізм, мінеральну щільність кісткової тканини (МЩКТ) та ризик переломів. **Методи.** Пошук літератури проводили в базі PubMed. Використані ключові слова: «остеопороз», «кістка», «перелом», «психотропні засоби», «антидепресанти», «антипсихотики», «нейролептики», «гіперпролактинемія», «препарати літію». **Результати.** Психотропні засоби з групи антидепресантів чи нейролептиків (антипсихотичні препарати), а також препарати літію мають різний вплив на кісткову тканину. З одного боку, вони можуть провокувати розвиток остеопорозу з підвищеним ризиком переломів (антидепресанти, нейролептики), з іншого — деякі сполуки також проявляють захисну дію на кістки (препарати літію). Антидепресанти зазвичай обумовлюють підвищення рівня серотоніну та/або норадреналіну в синапсах. У кістковій тканині вони викликають зниження її мінеральної щільності і, як наслідок, збільшення ризику переломів. Нейролептики діють як антагоністи дофамінових рецепторів та призводять до гіперпролактинемії і,

таким чином, до вторинного гіпогонадізму. Це має прямий негативний вплив на остеобласти й обумовлює зниження МЩКТ та підвищений ризик переломів. З іншого боку, солі літію захищають кісткову тканину, а терапія препаратами літію пов'язана зі зниженням ризику переломів. При лікуванні психотропними препаратами, зокрема антидепресантами або нейролептиками, слід також звернути увагу на здоров'я кісток, особливо в пацієнтів групи ризику (вік, схильність до падінь, супутня терапія, наявний остеопороз, переломи). **Висновки.** Підвищена схильність до переломів під час лікування психотропними препаратами зазвичай є багатофакторною, оскільки, окрім прямого несприятливого впливу ліків на кістку, може спостерігатися підвищена схильність до падінь і зниження МЩКТ через психічне захворювання як таке. Терапію психотропними препаратами слід оптимізувати з урахуванням можливих побічних ефектів, зокрема підвищеного ризику переломів.

Ключові слова: антидепресанти; нейролептики (антипсихотики); препарати літію; остеопороз; ризик перелому

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

ЦЕНТР ЛІКУВАННЯ СКОЛІОЗУ



AKSAMED
КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ

(044) 390 0055
AKSAMED.UA

Ліцензія МОЗ України серія АГ №599054 від 21.11.2011 р.

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я