

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ім. М.І. ПИРОГОВА

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису

**БОНДАРЕНКО ДМИТРО ВАДИМОВИЧ**

УДК 616.718-089.87:616-003.9:612.015.4

**ДИСЕРТАЦІЯ**

**ОСОБЛИВОСТІ РЕМОДЕЛЮВАННЯ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ  
АМПУТАЦІЙНОЇ КУКСИ НИЖНЬОЇ КІНЦІВКИ ПРИ РІЗНИХ РЕЖИМАХ  
МЕХАНІЧНОГО НАВАНТАЖЕННЯ, ГЕРМЕТИЧНОГО ТА  
НЕГЕРМЕТИЧНОГО ЗАКРИТТЯ КІСТКОВОМОЗКОВОГО КАНАЛУ  
ПІД ЧАС АМПУТАЦІЇ**

(експериментально-клінічне дослідження)

22 «Охорона здоров'я»

222 «Медицина»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

\_\_\_\_\_ Д. В. Бондаренко (підписано ЕП)

Науковий керівник: Безсмертний Юрій Олексійович,  
доктор медичних наук, професор

Вінниця – 2026

## АНОТАЦІЯ

*Бондаренко Д.В.* Особливості ремоделювання кісткової тканини ампутаційної кукси нижньої кінцівки при різних режимах механічного навантаження, герметичного та негерметичного закриття кістковомозкового каналу під час ампутації (експериментально-клінічне дослідження).

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина». Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2026.

Дослідження здійснено відповідно до планів наукових досліджень Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова і є фрагментом науково-дослідної роботи «Стресові ушкодження кісток внаслідок бойових уражень кінцівок» (№ державної реєстрації 0123U100169), в якій пошукувач був виконавцем.

У дисертаційній роботі розкрита проблема ремоделювання кісткової тканини ампутаційної кукси.

Мета дослідження. Дослідити в експерименті та клініці особливості ремоделювання кукси кістки та можливості його оптимізації при різних термінах початку, сили та режимів механічного навантаження в умовах герметичного та негерметичного закриття кістковомозкової порожнини під час ампутації.

В експериментальній частині роботи на моделі ампутації стегна з наливкою судинної системи туш-желатиною сумішшю в терміни 6, 10, 18 тижнів досліджені особливості ремоделювання кісткової тканини кукси при герметичному та негерметичному закритті кістковомозкового каналу під час ампутації, визначені терміни початку механічних навантажень, їх сила та режими.

Встановлено, що негерметичне закриття кістковомозкового каналу та відсутність механічних навантажень кукси призводить до непрогнозованих порушень репаративного остеогенезу й ремоделювання, залежних не тільки безпосередньо від них, але й ослабленого розгерметизацією кістковомозкової порожнини потоку інтерстиціальної кісткової рідини з області високого тиску до низького. В таких

умовах починаючи з раннього періоду в кістковій тканині виникали значні порушення кровопостачання, дистрофічні й некротичні процеси з ішемічним некрозом компактної кістки і кісткового мозку. Швидко розвивались аваскулярність, периваскулярний набряк, зменшення кількості, а частіше і повна відсутність клітин в судинних каналах кортикальної діафізарної пластинки, резорбція кісткової тканини по ендостальній поверхні та по ходу судинних каналів, відсутність проліферативних процесів. В подальші терміни відмічалось прогресування дистрофічних і некротичних змін зі спонгізацією, локальною резорбцією, остеопорозом, зміною форми кінця кукси, стресовими переломами. Надто сильне механічне навантаження кукси кістки енергією  $0,5 \text{ мДж/мм}^2$ , частотою 2 Гц, подачею 400 імпульсів за сеанс один раз на день, розпочате в ранні терміни (4 тижні), викликало появу локальних посттравматичних крововиливів та запальної клітинної інфільтрації на кінці кукси, дегенеративних і некротичних процесів в кістковій тканині з формуванням патологічних форм кукс. Виникав мікротромбоз частини кортикальних судин і нерівномірність потоку інтерстиціальної рідини з недосконалим ремоделюванням. В більш пізні (8 тижнів) терміни початку механічних навантажень також спостерігались дегенеративно-дистрофічні, але менше виразні порушення з формуванням патологічного ремоделювання. В термін початку навантажень в 16 тижнів розвивався остеопороз, втрачалась механочутливість кісткової тканини, скорочувалась тривалість життєвого циклу остеобластів, зменшувалась активність ангиогенезу. В результаті практично у всіх випадках пізніх термінів також спостерігали патологічне ремоделювання. Отже, надто сильне механічне навантаження та негерметичне закриття кістковомозкового каналу, розпочате в різні терміни після ампутації, є шкідливим.

Застосування механічного навантаження такої ж добової величини енергією  $0,5 \text{ мДж/мм}^2$ , частотою 2 Гц, подачею 400 імпульсів, розділене на два сеанси з інтервалом 6 годин вже в термін 6 тижнів сприяло формуванню кукси зі збереженою циліндричною формою кукси. Воно дозволило уникнути критичного накопичення втоми кісткових структур, нормалізувати кровопостачання й остеогенез за рахунок більш швидкого розвитку ангиогенезу з формуванням нових крупних і відновленням

старих судин, частково нівелювати відсутність герметичного закриття кістковомозкової порожнини, отримати органотипічні форму й структуру кукси. Раннє вдвічі слабкіше механічне навантаження, розпочате в термін 4 тижні після ампутації як і сильне навантаження крім дегенеративно-дистрофічних порушень викликало локальну запальну клітинну інфільтрацію і швидке розсмоктування кінця кортикальної діафізарної пластинки. Вперше встановлений нами оптимальний термін початку механічних навантажень – 8 тижнів після ампутації є сприятливим для загоєння і ремоделювання кукси кістки, внаслідок чого формувалась органотипічне кукса з нормалізацією ангиогенезу та остеогенезу в різних серіях дослідів.

Дослідженням встановлено, що позитивним і необхідним фактором швидкого і якісного моделювання та ремоделювання кукси кістки є герметичне закриття кістковомозкового каналу під час ампутації тонким кортикальним чи губчастим трансплантатом, заготовленим під час ампутації з сегмента кістки, який видаляється. Такий прийом одразу ж після ампутації нормалізує порушений гомеостаз кістки, що забезпечує достатнє кровопостачання та профілаксує розвиток дегенеративно-дистрофічних змін кісткової тканини особливо в ранні терміни, стимулює ангиогенез, зберігає органотипічну форму кукси та повноцінне ремоделювання кісткової тканини.

Визначено, що поєднання герметичного закриття кістковомозкової порожнини з механічним навантаженням дозволяє отримати органотипічну куксу кістки з потовщеним кортикальним шаром, швидкою завершеністю ремоделювання без розвитку дегенеративно-дистрофічних порушень.

Вперше виявлені і описані ініційовані механічним навантаженням чотири локальні причини виникнення втомних стресових переломів кортикальної діафізарної пластинки ампутаційної кукси з появою «слабких місць», локальним погіршенням якості кістки, підвищеною пористістю, концентрацією напруженостей. До них відносяться: втомні стресові переломи в місті входження в кістку а.nutricia; стресові переломи внаслідок локального тромбозу параосальних, кісткових та кістковомозкових судин з ішемічним некрозом кістки; стресові переломи на тлі

великої кістки в кістковомозковому каналі; стресові переломи на тлі великого кістково-хрящового регенерата на боковій поверхні куки кістки.

Встановлено, що незалежно від місця виникнення стресові переломи формуються в попередньо ослабленій значною структурною перебудовою кістці. Загоєння більшості переломів проходить інтракортикальним зрощенням. Більші за шириною і глибиною стресові переломи загоюються шляхом перетворення грубоволокнистої сполучної тканини в пластинчасту кістку або енхондрального окостеніння чи ендостально-періостально-інтермедіарного зрощення.

В клінічному розділі на основі клінічних, денситометричних, гістологічних та рентгенологічних обстежень 57 хворих знайшли підтвердження факти, встановлені в експерименті: негативні результати надто раннього або пізнього протезування, необхідність і корисність герметичного закриття під час ампутації кістковомозкового каналу, шкідливість надто сильного навантаження, реальна можливість оптимізації процесу ремоделювання кісткової тканини куки.

Визначено, що наявні в анамнезі або отримані одночасно з травмою, що призвела до ампутації, переломи інших сегментів скелета викликають порушення ремоделювання кісткової тканини з формуванням стресових переломів. Досліджено, що фактором ризику патологічного ремоделювання куки кістки є двобічні ампутації, надмірне вальгусне відхилення залишку маломілкової кістки, згинально-відвідна ротаційна контрактура куки стегна, слабкість чотирьохголового м'яза, тунельні нейропатії, хронічний компартмент синдром, неконтрольоване по часу повторюване надмірне, тривале користування протезом без періодів відпочинку. Вперше з'ясовані фактори порушень біомеханіки ходьби в протезі, які призводять до патологічного ремоделювання кісткової тканини (надто жорстка, широка чи звужена, висока, коротка, зсунута вперед або назад приймальна гільза протеза; неправильне положення протеза стопи і його характеристики: короткий, жорсткий, м'який, зігнутий в підшвовій поверхні; неправильне розміщення вузла колінного суглоба; не відрегульована вісь протеза колінного суглоба; надто довгий чи короткий протез). На прикладі розроблених оригінальних способів реконструктивних операцій з формуванням синостозу гомілкових кісток, їх подовженням та розширенням кінця

кукси показано, що ремоделювання кісткової тканини за умови цілеспрямованого та контрольованого процесу формування кукси кістки цілком кероване. Підтверджено вперше виявлені в експериментальному розділі «слабкі місця» виникнення стресових переломів кукси кістки: місце входу в кістку живильної артерії, гіперостоз на боковій поверхні кукси, велика кіста в кістковомозковому каналі, остеопороз.

Отримані результати свідчать про значні можливості оптимізації ремоделювання кісткової тканини кукси кістки шляхом удосконалення техніки ампутації з кістковопластичним закриттям під час ампутації кістковомозкового каналу, використання в післяопераційному періоді визначених термінів початку, сили та режимів механічного навантаження, а також раціонального протезування.

Результати дисертації успішно впроваджені в практичну діяльність травматологічних, ортопедичних, хірургічних клінік і протезно-ортопедичних закладів та навчальний процес профільних кафедр закладів вищої освіти.

**Ключові слова:** ампутація, кісткова тканина, кісткова пластика, репаративна регенерація, дегенеративно-дистрофічні зміни, ремоделювання, механічне навантаження, стресові переломи, бойова травма, протезування.

## ABSTRACT

*D.V. Bondarenko* The peculiarities of bone remodelling in the stump of the lower limb following amputation under various mechanical loading conditions, with sealed and unsealed closure of the medullary canal during amputation (an experimental and clinical study).

Qualification thesis in the form of a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in 22 «Health Care» in speciality 222 «Medicine». National Pirogov Memorial Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Vinnytsia, 2026.

The research was carried out in accordance with the research plans of Vinnitsa National Medical University named after M.I. Pirogov and forms part of the research project ‘Stress-induced bone damage resulting from combat injuries to the limbs’ (state registration number 0123U100169), in which the researcher was a principal investigator.

This thesis addresses the issue of bone remodelling in the amputation stump.

Aim of the study. To investigate, both experimentally and clinically, the characteristics of stump remodelling and the possibilities for its optimisation under various conditions regarding the timing of initiation, intensity and modes of mechanical loading, in the context of both hermetic and non-hermetic closure of the medullary cavity during amputation.

In the experimental part of the study, using a model of femoral amputation with the vascular system filled with a gelatin-tissue mixture, the characteristics of bone remodelling in the stump were investigated at 6, 10, 18 weeks, the characteristics of bone remodelling in the stump were investigated under conditions of hermetic and non-hermetic closure of the medullary canal during amputation, and the timing of the onset of mechanical loading, its intensity and modes were determined.

It was established that non-hermetic closure of the medullary canal and the absence of mechanical loading on the stump lead to unpredictable disturbances in reparative osteogenesis and remodelling, which depend not only directly on these factors but also on the weakened flow of interstitial bone fluid from high-pressure to low-pressure areas due to the depressurisation of the medullary cavity. Under such conditions, from the early stages, significant disturbances in blood supply, dystrophic and necrotic processes with ischaemic necrosis of the compact bone and bone marrow arose in the bone tissue. Avasculation, perivascular oedema, a reduction in the number of cells, and more frequently a complete absence of cells in the vascular canals of the cortical-diaphyseal plate, resorption of bone tissue along the endosteal surface and along the course of the vascular canals, and the absence of proliferative processes developed rapidly. In the subsequent period, progression of dystrophic and necrotic changes was noted, accompanied by spongiosis, local resorption, osteoporosis, changes in the shape of the stump, and stress fractures. Excessive mechanical stress on the bone stump, with an energy of  $0.5 \text{ mJ/mm}^2$  and a frequency of 2 Hz, with 400 pulses per session once a day, initiated at an early stage (4 weeks), caused the appearance of local post-traumatic haemorrhages and inflammatory cellular infiltration at the stump tip, as well as degenerative and necrotic processes in the bone tissue with the formation of pathological stump shapes. Microthrombosis of some cortical vessels and uneven interstitial fluid flow with incomplete remodelling occurred. When mechanical loading was initiated at

a later stage (8 weeks), degenerative-dystrophic changes were also observed, though less pronounced, with the formation of pathological remodelling. At the 16-week mark of load initiation, osteoporosis developed, bone tissue lost its mechanosensitivity, the lifespan of osteoblasts was shortened, and angiogenesis activity decreased. Consequently, pathological remodelling was also observed in virtually all cases at the later stages. Consequently, excessive mechanical loading and incomplete closure of the medullary canal, initiated at various times following amputation, are detrimental.

The application of mechanical loading with the same daily energy dose of 0.5 mJ/mm<sup>2</sup>, a frequency of 2 Hz, and a pulse rate of 400 pulses—divided into two sessions 6 hours apart—already within 6 weeks facilitated the formation of a stump with a preserved cylindrical shape. This made it possible to avoid critical fatigue accumulation in bone structures, normalise blood supply and osteogenesis through faster angiogenesis with the formation of new large vessels and the restoration of old ones, partially compensate for the lack of a hermetic closure of the medullary cavity, and achieve an organotypic shape and structure of the stump. Early mechanical loading, which was half as intense and commenced 4 weeks after amputation, as well as high-intensity loading, caused local inflammatory cellular infiltration and rapid resorption of the end of the cortical-diaphyseal plate, in addition to degenerative-dystrophic disorders. The optimal time for the initiation of mechanical loading, established by us for the first time – 8 weeks after amputation – is conducive to the healing and remodelling of the bone stump, resulting in the formation of an organotypic stump with normalised angiogenesis and osteogenesis in various series of experiments.

Research has shown that a key factor in the rapid and effective modelling and remodelling of the bone stump is the hermetic closure of the medullary canal during amputation using a thin cortical or cancellous graft harvested during the procedure from the segment of bone being removed. This technique, performed immediately after amputation, normalises the disrupted bone homeostasis, ensuring adequate blood supply and preventing the development of degenerative-dystrophic changes in bone tissue, particularly in the early stages; it stimulates angiogenesis, preserves the organotypic shape of the stump and ensures complete remodelling of the bone tissue.

It has been established that the combination of hermetic closure of the medullary cavity with mechanical loading allows for the formation of an organotypic bone stump with a thickened cortical layer and rapid completion of remodelling without the development of degenerative-dystrophic disorders.

For the first time, four local causes of fatigue stress fractures in the cortical-diaphyseal plate of the amputation stump, triggered by mechanical loading, have been identified and described, characterised by the appearance of 'weak spots', localised deterioration in bone quality, increased porosity and stress concentrations. These include: fatigue stress fractures at the point where the nutrient artery enters the bone; stress fractures resulting from local thrombosis of the periosteal, bone and medullary vessels with ischaemic bone necrosis; stress fractures against a background of a large cyst in the medullary canal; stress fractures against a background of a large osteochondral regenerate on the lateral surface of the bone stump.

It has been established that, regardless of their site of origin, stress fractures form in bone that has been previously weakened by significant structural remodelling. Healing of most fractures occurs via intracortical union. Stress fractures that are wider and deeper in width and depth heal through the transformation of coarse-fibrous connective tissue into lamellar bone, or via enchondral ossification, or endosteal-periosteal-intermediate union.

In the clinical section, based on clinical, densitometric, histological and radiological examinations of 57 patients, the findings established in the experimental study were confirmed: the negative outcomes of overly early or late prosthetic fitting; the necessity and benefits of hermetic closure of the medullary canal during amputation; the harmfulness of excessive loading; the realistic possibility of optimising the remodelling process of the stump bone tissue.

It has been determined that fractures of other skeletal segments, whether present in the patient's medical history or sustained concurrently with the trauma leading to amputation, cause disturbances in bone remodelling with the formation of stress fractures. It has been investigated that risk factors for pathological stump bone remodelling include bilateral amputations, excessive valgus deviation of the residual fibula, flexion-abduction rotational contracture of the femoral stump, weakness of the quadriceps muscle, tunnel neuropathies, chronic compartment syndrome, and uncontrolled, repeated, excessive, prolonged use of the

prosthesis without rest periods. Factors contributing to biomechanical gait disturbances in prosthetics, which lead to pathological remodelling of bone tissue, have been identified for the first time (a prosthetic socket that is too rigid, too wide or too narrow, too high, too short, or displaced forwards or backwards; incorrect positioning of the foot prosthesis and its characteristics: short, rigid, soft, or bent at the plantar surface; incorrect positioning of the knee joint; misaligned knee prosthesis axis; prosthesis that is too long or too short). Using the example of the original methods of reconstructive surgery developed for the formation of tibial synostosis, their lengthening and the widening of the stump end, it is demonstrated that bone remodelling is entirely controllable provided there is a targeted and controlled process of stump formation. The 'weak points' for the occurrence of stress fractures of the stump, first identified in the experimental section, have been confirmed: the site of entry of the feeding artery into the bone, hyperostosis on the lateral surface of the stump, a large cyst in the medullary canal, and osteoporosis.

The results obtained indicate significant potential for optimising bone remodelling of the stump by refining the amputation technique with osteoplastic closure during amputation of the medullary canal, the use of specific timing, intensity and modes of mechanical loading in the postoperative period, as well as rational prosthetics.

The findings of the thesis have been successfully implemented in the clinical practice of trauma, orthopaedic and surgical clinics, as well as in prosthetic and orthopaedic centres, and in the teaching programmes of relevant departments at higher education institutions.

**Keywords:** amputation, bone tissue, bone grafting, reparative regeneration, degenerative-dystrophic changes, remodelling, mechanical loading, stress fractures, consolidation, combat injury, prosthetics.

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

**Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:**

1. Shevchuk, V.I., Bezsmertnyi, Y.O., Branitsky, O.Y., Bondarenko, D.V., Bezsmertnyi, O.Y. (2024) Remodeling of the Fibula Stump After Transtibial Amputation. *Orthopedic Research and Reviews*, 16, 153-162. DOI: 10.2147/ORR.S459927 (**Видання Нової Зеландії. Видання включено до міжнародної наукометричної бази Scopus**)

2. Shevchuk, V.I., Bezsmertnyi, Y.O., Yankai Jiang, Branitsky, O.Y., Bezsmertna, H.V., Bondarenko, D.V. (2024) Vascularization of a bone stump. *Medicinski Glasnik (Zenica)*, 21(1), 214-221. doi: 10.17392/1677-23 (**Видання Боснії і Герцеговини. Видання включено до міжнародної наукометричної бази Scopus**)

3. Бондаренко, Д.В., Безсмертний, Ю.О., Шевчук, В.І. (2025) Ремоделювання кукси кістки під впливом механічного навантаження. *Травма*, 26(6), 426-436. DOI: 10.22141/1608-1706.6.26.2025.1057 (**Фахове видання України. Видання включено до міжнародної наукометричної бази Scopus**)

4. Bezsmertnyi, Y.O., Bondarenko, D.V., Shevchuk, V.I., Branitsky, O.Y. (2025) The role of mechanical stress and local vascular thrombosis in the formation of stress fracture of bone stump (experimental research). *Вісник морфології*, 31(4), 42-50. DOI: [doi.org/10.31393/morphology-journal-2025-31\(4\)-06](https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2025-31(4)-06). (**Фахове видання України. Видання включено до міжнародної наукометричної бази Scopus**)

5. Бондаренко, Д.В., Безсмертний, Ю.О., Шевчук, В.І., Безсмертна, Г.В., Бурлака, Р.В. (2025) Ремоделювання кукси кістки під впливом різних режимів механічного навантаження. *Морфологія*, 19(4), 19-29. DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.4.19-29> (**Фахове видання України**)

6. Безсмертний, Ю.О., Бондаренко, Д.В., Шевчук, В.І., Безсмертна, Г.В., Браніцький, О.Ю. (2026) Стресові переломи кісток ампутаційних куks нижніх кінцівок: клініко-рентгенологічні та морфологічні особливості. *Травма*, 27(1), 48-

60. DOI: <https://doi.org/10.22141/1608-1706.1.27.2026.1066> (*Фахове видання України. Видання включено до міжнародної наукометричної бази Scopus*)

**Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:**

7. Bezsmertnyi, Y.O., Bondarenko, D.V., Shevchuk, V.I., Bezsmertna, H.V. (2024) Bilateral Stress Fractures of Amputated Tibial Stumps in the Setting of Chronic Compartment Syndrome. *Orthopedic Research and Reviews*, 16, 273-281. DOI: 10.2147/ORR.S485472 (*Видання Нової Зеландії. Видання включено до міжнародної наукометричної бази Scopus*)

8. Bezsmertnyi, Y.O., Shevchuk, V.I., Branitsky, O.Y., Bezsmertnyi, O.Y., Bondarenko, D.V. (2026) Reconstruction of a short tibia stump after forced shortening with subsequent lengthening using the Ilizarov method. *Medicinski Glasnik (Zenica)*, 23(1), 191-195. <https://doi.org/10.17392/2041-23-01> (*Видання Боснії і Герцеговини. Видання включено до міжнародної наукометричної бази Scopus*)

9. Патент на корисну модель № 154739, Україна. Спосіб прогнозування стресового перелому кісток кукси після ампутації кінцівки / Безсмертний Ю.О., Шевчук В.І., Бондаренко Д.В. заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. – № u 202301758, 17.04.2023. Бюлетень № 50, 13.12.2023.

<https://sis.nipo.gov.ua/uk/search/detail/1775412/>

10. Патент на корисну модель № 155097, Україна. Спосіб прогнозування стресового перелому кісток кукси після ампутації кінцівки / Безсмертний Ю.О., Шевчук В.І., Бондаренко Д.В. заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. – № u 202302353, 17.05.2023. Бюлетень № 3, 17.01.2024.

<https://sis.nipo.gov.ua/uk/search/detail/1780393/>

11. Патент на корисну модель № 155961, Україна. Спосіб прогнозування стресового перелому кісток кукси після ампутації кінцівки / Безсмертний Ю.О., Шевчук В.І., Бондаренко Д.В. заявник та патентовласник Вінницький національний

медичний університет ім. М.І. Пирогова. – № u 202301751, 17.04.2023. Бюлетень № 17, 24.04.2024.

<https://sis.nipo.gov.ua/uk/search/detail/1796646/>

12. Патент на корисну модель № 154736, Україна. Спосіб прогнозування стресового перелому кісток кукси після ампутації кінцівки / Безсмертний Ю.О., Шевчук В.І., Бондаренко Д.В. заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. – № u 202301754, 17.04.2023. Бюлетень № 50, 13.12.2023.

<https://sis.nipo.gov.ua/uk/search/detail/1775464/>

### **Наукові праці, які засвідчують апробацію дисертації:**

13. Безсмертний Ю.О., Шевчук В.І., Бондаренко Д.В. Використання адитивних технологій в оперативній ортопедії // *Матеріали НПК "Перспективи розвитку машинобудування та транспорту-2023"*, ВНТУ Вінниця, 2023. С. 92-94. **(Тези)**

14. Безсмертний Ю.О., Козловський Ю.К., Бондаренко Д.В., Браніцький О.Ю., Гомон М.Л. Застосування комбінованих анестезій під час операцій хворих травматологічного профілю. *VII Подільська всеукраїнська міждисциплінарна НПК з міжнародною участю "Стан невідкладної допомоги, інтенсивної терапії, анестезіології в 2023 році"* Вінниця, 2023. С. 21-23. **(Тези)**

15. Bezsmertnyi Y.O., Shevchuk V.I., Branitsky O.Y., Bondarenko D.V., Bezsmertna H.V. Molecular and genetic predictors of impaired reparative regeneration of long bones. *Матеріали конференції "Актуальні проблеми ортопедії та травматології" Ювілейний збірник*. Харків, 2024. С. 24-34. **(Тези)**

16. Безсмертний Ю.О., Шевчук В.І., Бондаренко Д.В., Безсмертна Г.В. Особливості ремоделювання кукси малогомілкової кістки після транстібіальної ампутації. *Матеріали конференції "Актуальні проблеми ортопедії та травматології" Ювілейний збірник*. Харків, 2024. С. 15-23. **(Тези)**

17. Bondarenko D.V, Bezsmertnyi Y.O., Shevchuk V.I., Bezsmertna G.V., Burlaka R.V. Remodelling of bone stumps under the influence of various mechanical load regimes. *Матеріали Дев'ятої Всеукраїнської НПК з міжнародною участю "Теорія та практика сучасної морфології"*. Дніпро, 6-7 листопада 2025 року, ДДМУ. – Дніпро: ДДМУ, 2025. С. 29-30. **(Тези)**

## ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ .....	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ .....	18
ВСТУП.....	19
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО МЕХАНОБІОЛОГІЮ ТА РЕМОДЕЛЮВАННЯ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ.....	28
1.1. Клітинно-молекулярні механізми ремоделювання кісткової тканини .....	29
1.2. Вплив механічних факторів та мікрооточення на ремоделювання кісткової тканини .....	31
1.3. Біомеханічні властивості кісткової тканини та їх роль у процесах адаптації і пошкодження.....	34
1.4. Регуляція ремоделювання кісткової тканини та її роль у розвитку патологічних станів .....	43
1.5. Роль ремоделювання та моделювання кісткової тканини у формуванні стресових переломів.....	48
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ .....	52
2.1. Дизайн та організація дослідження .....	52
2.2. Методика гістологічного дослідження.....	53
2.3. Клінічне дослідження.....	54
2.4. Методи математичної статистики та біоетичні аспекти дослідження.....	57
РОЗДІЛ 3 РЕМОДЕЛЮВАННЯ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ КУКСИ ПРИ РІЗНИХ РЕЖИМАХ МЕХАНІЧНИХ НАВАНТАЖЕНЬ В УМОВАХ ГЕРМЕТИЧНОГО І НЕГЕРМЕТИЧНОГО ЗАКРИТТЯ КІСТКОВОМОЗКОВОГО КАНАЛУ .....	59
3.1. Ремоделювання кукси кістки з міопластикою без механічного навантаження .....	59

3.2. Ремоделювання кукси кістки з міопластикою та механічним навантаженням .....	64
3.2.1. Ремоделювання кукси кістки з міопластикою та механічним навантаженням енергією 0,5 мДж/мм <sup>2</sup> , частотою 2 Гц, 400 імпульсів за сеанс .....	64
3.2.2. Ремоделювання кукси кістки з міопластикою та механічним навантаженням енергією 0,5 мДж/мм <sup>2</sup> , частотою 2 Гц, 200 імпульсів за сеанс двічі на день .....	71
3.3. Ремоделювання кісткової тканини кукси після ампутації з кістковою пластикою без механічного навантаження .....	75
3.4. Ремоделювання кісткової тканини кукси після ампутації з кістковою пластикою та механічним навантаженням енергією 0,5 мДж/мм <sup>2</sup> , частотою 2 Гц, 400 імпульсів за сеанс .....	80

#### РОЗДІЛ 4 ПАТОЛОГІЧНЕ РЕМОДЕЛЮВАННЯ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ КУКСИ З ФОРМУВАННЯМ СТРЕСОВИХ ПЕРЕЛОМІВ .....

4.1. Стресові переломи в місці входження в кістку а. nutricia .....	91
4.2. Стресові переломи кукси кістки на тлі гіперостозу .....	96
4.3. Стресові переломи кукси кістки на тлі кістозної порожнини в кістковомозковому каналі.....	101
4.4. Стресові переломи кукси кістки внаслідок тромбозу судин .....	105
4.5. Стресові переломи кукси кістки на тлі остеопорозу .....	111

#### РОЗДІЛ 5 КЛІНІКО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ТА СТРУКТУРНІ ЗМІНИ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ ПІСЛЯ АМПУТАЦІЇ НИЖНІХ КІНЦІВОК.....

5.1. Структурні зміни кісткової тканини після ампутації нижньої кінцівки, зв'язок з типом ампутаційної пластики, термінами протезування та тривалістю механічного навантаження на куксу .....	118
---	-----

5.2. Рентгенологічна оцінка локального ремоделювання кісткової тканини ампутаційної кукси після реампутації нижніх кінцівок.....	132
5.3. Фактори, що впливають на динаміку мінеральної щільності кісткової тканини та інтегрального рентгенологічного індексу кісткової кукси після реампутації: мультифакторний регресивний аналіз у ранньому та середньостроковому періодах.....	143
<b>РОЗДІЛ 6 КЛІНІКО-РЕНТГЕНОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА СТРЕСОВИХ ПЕРЕЛОМІВ КІСТОК АМПУТАЦІЙНИХ КУКС НИЖНІХ КІНЦІВОК .....</b>	<b>150</b>
6.1 Клінічна характеристика та аналіз факторів ризику розвитку стресових переломів .....	150
6.2. Порівняльний аналіз клініко-морфологічних особливостей стресових переломів залежно від термінів первинного протезування .....	166
6.3. Вплив протезування та порушень біомеханіки ходи на розвиток стресових переломів ампутаційних куks нижніх кінцівок .....	171
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	177
ВИСНОВКИ.....	208
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	210
ДОДАТОК А СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ.....	236
ДОДАТОК Б АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ.....	243
ДОДАТОК В ПРОГРАМА СКРИНІНГУ ПАЦІЄНТІВ З АМПУТАЦІЙНИМИ КУКСАМИ НИЖНІХ КІНЦІВОК НА ПРЕДМЕТ МОЖЛИВОГО ПОРУШЕННЯ РЕМОДЕЛЮВАННЯ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ.....	249
ДОДАТОК Г ТАБЛИЦІ ДОПОМІЖНИХ ЦИФРОВИХ ДАНИХ ДО РОЗДІЛІВ	251

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

- BMD — мінеральна щільність кісткової тканини
- BMU — базова мультиклітинна одиниця ремоделювання кістки
- BMSC — мезенхімальні стовбурові клітини кісткового мозку (Bone
- COX-2 / Cox2 — циклооксигеназа-2 (Cyclooxygenase-2)
- CSMI — момент інерції площі поперечного перерізу
- DHS — динамічна гідравлічна стимуляція
- DXA — двоенергетична рентгенівська абсорбціометрія
- ECM — позаклітинний матрикс
- ESWT — ударно-хвильова терапія
- HBO — гіпербарична оксигенація
- IGF-I — інсуліноподібний фактор росту I
- IL-1 $\beta$ , IL-6 — інтерлейкіни
- IPI — інтегральний рентгенологічний індекс
- LIPUS — низькоінтенсивний імпульсний ультразвук
- hMSC — мезенхімальні стовбурові клітини людини
- MSC — мезенхімальні стовбурові клітини
- OPG — остеопротегерин
- PGE2 — простагландин E2
- RANK — рецептор активатора ядерного фактора  $\kappa$ B
- RANKL — ліганд рецептора активатора ядерного фактора
- $\kappa$ B Runx2 — транскрипційний фактор остеогенезу
- Stress shielding — ефект «захисту від навантаження»
- TGF- $\beta$  — трансформуючий фактор росту  $\beta$
- TNF- $\alpha$  — фактор некрозу пухлин  $\alpha$
- VAS — візуальна аналогова шкала
- VEGF — судинний ендотеліальний фактор росту

## ВСТУП

**Актуальність теми.** В умовах сучасної війни значна кількість бійців отримують вибухові та мінно-вибухові поранення кінцівок. Різноманіття зброї зі значною вибуховою потужністю, незахищеність нижніх кінцівок, затримки евакуації поранених з накладеними джгутами часто призводять до ампутації. За даними [148] у 2023 році частота ампутацій нижніх кінцівок в Україні була на рівні I-ї світової війни. Ампутація досить часто ускладнювалась черепно-мозковою травмою (ЧМТ), політравмою та посттравматичними стресовими розладами (ПТСР) [16], що вносило корективи в план реабілітації після операції.

Етапність надання допомоги дозволила в більшості випадків уже в короткі терміни провести ревізійні втручання та сформувати куксу, яка після процесів її адаптації до змінених умов існування стає придатною до протезування. Налагоджена в державі система реабілітаційної допомоги передбачає комплексну підготовку до протезування реабілітаційними командами, що дозволяє через 3-4 місяці після ампутації чи реконструктивної ампутації забезпечити протезування. Після оволодіння протезом активні молоді люди спішають повернутися в стрій для продовження військової служби, активного трудового процесу чи спорту, в зв'язку з чим терміни реабілітації та протезування скорочуються, а навантаження на куксу з кожним днем збільшуються. З'являються змінені біомеханіка, нові стереотипи пересування та необхідність адаптації. Для протезування важливою є швидка стабілізація м'якотканинної форми кукси. Кістковий компонент, як правило, не враховується або береться до уваги тоді, коли він виступає на перший план (біль в кістці, кістково-хрящові екзостози, виступаючий опил кістки з високим розміщенням м'язів, кінцевий остеомієліт, дефекти протезування). За даними [198] саме порушення репаративних процесів на кінці кукси кістки, занадто раннє або пізнє протезування та його дефекти стають причиною виникнення різних патологічних станів кісткової тканини.

Ампутація кінцівки – реконструктивне хірургічне втручання, спрямоване на максимально можливу компенсацію втраченого сегмента кінцівки [177, 225]. Кістковий залишок в майбутньому функціонуванні кукси відіграє особливу роль. В ідеалі – це мінералізований структурний каркас, якому належить виконувати функцію

опори і руху, підтримки та захисту м'яких тканин, максимального збереження мінералів [158]. Протягом життєвого циклу кукса кістки, як і всі кістки, знаходиться в процесі регенерації і постійного ремоделювання, включаючи руйнування-реконструкцію кісткової матриці [31, 53, 179]. Ремоделювання кістки – це безперервний та динамічний процес резорбції та заміщення частин кальцифікованого кісткового матриксу, який включає координацію остеогенної та остеолітичної активності, що досягається завдяки узгодженій діяльності остеобластів, остеоцитів, клітин, що вистеляють кістку, та остеокластів в базових багатоклітинних одиницях (BMU) [158]. Метою ремоделювання є оптимізація структури та міцності кістки до змінених біомеханічних вимог. Воно відбувається на всіх типах кісткових поверхонь, включаючи кістку з періостальної та ендостальної сторін, гаверсові канали та поверхню трабекулярної кістки. Одразу ж після ампутації на кінці опиля кукси повинна сформуватись кісткова замикаюча пластинка, призначенням якої є герметизація кістковомозкової порожнини і збереження в ній підвищеного внутрішньокісткового тиску [197, 199]. Останній необхідний для того, щоб прогнати кров по системі гаверсових і фолькманівських каналів, забезпечуючи кісткову та кістковомозкову тканини поживними речовинами. Іншою функцією кісткової замикаючої пластинки є захист вмісту кістковомозкового каналу, покращення підтримки міцності кісткового залишку та забезпечення ходи [83]. Однак досить часто формування та ремоделювання кісткової тканини кукси в силу різних причин порушуються [92, 128, 200], що вимагає пошуку шляхів його покращення.

Більше 100 років тому Wolf вперше встановив залежність між зовнішнім механічним навантаженням і структурою кістки. Механічне навантаження може впливати на диференціацію та розвиток мезенхімальної тканини та регулювати біологічні функції кісткової тканини. Воно визнано критичним регулятором ремоделювання кісток [63]. Було встановлено [84], що для адаптації кістки потрібне циклічне навантаження, яке покращувало формування кісткової тканини на її ендостальній та періостальній поверхнях. Разом з тим визначились і негативні сторони механічної стимуляції остеогенезу, що залежали від механочутливості кісткової тканини, негайного, звичайного чи відкладеного навантаження та їх величини [11, 12,

131, 195]. В переважній більшості згадані дослідження проводились з метою розробки методів механічної стимуляції зрощення переломів. Вони не стосувались такого важливого пласту реконструктивно-відновних операцій, як ампутації, що зумовлює актуальність подальших досліджень.

Вивчаючи гострі зміни кісток після ампутації нижньої кінцівки внаслідок травматичного ушкодження перед протезуванням, через 6 та 12 місяців ходьби на протезі [46, 64] виявили значну негативну динаміку. Мінеральна щільність кісткової тканини (МЩКТ) кульшового суглоба ампутованої кінцівки зменшилась на 11-15% і зберігалась протягом 12 місяців. За період від ампутації до 6-12 місяців користування протезом кукса кістки мала зниження показників кісткової маси (-26%), щільності кісткової тканини (-21%). Паралельно спостерігалось зниження частки кісткової маси  $>650 \text{ мг/см}^3$  (від 58 до 43% від загальної площі) або  $>480 \text{ мг/см}^3$  (від 65 до 53%), що свідчило про збільшення пористості кортикального шару. Також прогресивно збільшувались маркери резорбції кісткової тканини. Внаслідок ремоделювання швидкі і суттєві втрати вмісту та міцності кісткової тканини наступали невдовзі після ампутації та не відновлювались протягом 12 місяців користування протезом [67]. Вивчення мінеральної щільності, довжини і сили м'язів засвідчило залежність МЩКТ від сили та сплетення згиначів стегна [82]. Втрату МЩКТ [58] пов'язують з тривалим періодом між ампутацією і протезуванням. За даними [84] поряд зі зниженням МЩКТ ампутованої сторони зменшувалась площа поверхні кінця залишку порівняно з аналогічним зрізом інтактною кінцівкою, що підвищувало ризик остеопорозу та переломів кістки. Стурбованість можливістю виникнення травматичних переломів кукси кістки внаслідок несвоєчасного і неякісного протезування висловлювали й інші дослідники [54]. На думку [5, 73, 77, 177, 183, 199], змінений режим ходи, зменшене навантаження, відсутність м'язової активності призводять до аномального ремоделювання кістки у вигляді остеопорозу. Особливої уваги заслуговує вивчення інших проявів патологічного ремоделювання кісткової тканини кукси (формування, викривлення, стресові переломи).

Внаслідок порушень репаративної регенерації [200] відмічали зміни структурної організації залишкової кукси з утворенням конусоподібних і булавоподібних кукс та

формуванням на кінці неповноцінного кісткового регенерата [200]. Однак ця робота є єдиною і не стосується причин патологічного формоутворення кінця кукси, що зумовлює необхідність і актуальність подальших досліджень. При користуванні протезом на куксу діють стискаючі, зсувні та асиметричні розтягуючі сили, які можуть викликати порушення ремоделювання [17].

На сьогодні відсутні цілеспрямовані дослідження особливостей ремоделювання кукси кістки. Відомі клінічні роботи носять фрагментарний характер, обмежуються констатацією втрати кісткової тканини, не відображають сутності процесів ремоделювання і не пропонують шляхи їх можливого покращення [73, 77, 177, 183]. Поодинокі експериментальні дослідження регенерації і формування ампутаційних кукс [200] висвітлюють ці процеси в куксі кістки в спокої. Але кукса – функціональний орган, призначенням якого є забезпечення опори і ходьби з ударними навантаженнями. Ці навантаження поступають на основну опорну тканину – кістку, яка в нормі динамічно ремоделюється протягом життя [46]. Згадуваний процес руйнування-реконструкції [31, 53, 179] може змінити та реорганізувати кісткову тканину кукси так, що її мікроструктури будуть змушені по-різному реагувати на механічні навантаження. В ампутаційній хірургії до цього часу існує емпіричний підхід до термінів початку навантажень кукси, їх величини та тривалості. Як і при лікуванні переломів перед хірургами та реабілітологами після ампутацій постають, здавалось би, несумісні завдання забезпечення спокою та недопущення порушення ремоделювання. Цілком зрозумілим є бажання забезпечити максимально можливе навантаження на куксу. Однак до цього часу не визначені оптимальні терміни початку навантажень, їх сила та режими. Залишається не дослідженим питання необхідності закриття під час ампутації кістковомозкового каналу і його можливого впливу на васкуляризацію та ремоделювання кукси кістки при навантаженнях. Не вивчені особливості формування стресових переломів кукси кістки та їх загоєння. Згідно даних [129, 221] частота повторних операцій на куксі кістки після травматичних ампутацій становила 41,9-48,8 %, що також свідчить про необхідність поглибленого дослідження особливостей ремоделювання кісткової тканини кукси та способів його покращення. У зв'язку з цим

вивчення означених питань є актуальним, має наукове, практичне та соціально-економічне значення.

Викладені положення зумовлюють наукову і практичну актуальність проблеми ремоделювання кукси кістки, що вимагає пошуку нових перспективних напрямків (зокрема експериментальних) у вирішенні теоретичних і практичних питань, пов'язаних з ампутацією.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертаційна робота виконана відповідно до планів наукових досліджень Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова і є фрагментом науково-дослідної роботи «Стресові ушкодження кісток внаслідок бойових уражень кінцівок» (№ державної реєстрації 0123U100169), в якій пошукувач був виконавцем.

**Мета дослідження:** дослідити в експерименті та клініці особливості ремоделювання кукси кістки та можливості його оптимізації при різних термінах початку, сили та режимів механічного навантаження в умовах герметичного і негерметичного закриття кістковомозкової порожнини під час ампутації.

### **Завдання:**

1. Вивчити в експерименті та клініці вплив різних термінів початку, сили та режимів механічних навантажень, герметичного і негерметичного закриття кістковомозкового каналу під час операції на васкуляризацію та ремоделювання кукси кістки.

2. Встановити морфологічні критерії адаптивного та патологічного ремоделювання кісткової тканини кукси кістки.

3. Дослідити характер васкуляризації кукси кістки в залежності від навантажень і типу пластики.

4. З'ясувати можливі дефекти ампутацій та недоліки протезування, що призводять до патологічного ремоделювання кукси кістки.

5. Дослідити причини виникнення і особливості загоєння стресових переломів кукси кістки в експерименті та клініці.

6. Визначити в клінічних умовах провідні чинники впливу на ремоделювання кісткової тканини ампутаційної кукси та обґрунтувати рекомендації щодо оптимізації цього процесу.

**Об'єкт дослідження:** кісткова тканина ампутаційної кукси нижньої кінцівки.

**Предмет дослідження:** ремоделювання кукси кістки при різних режимах механічного навантаження в умовах герметичного і негерметичного закриття кістковомозкової порожнини під час ампутації.

**Методи дослідження:** експериментальний (модель ампутаційної кукси кістки), гістологічний (дослідження структурних змін кісткової і м'язової тканин та мікроциркуляції), морфометричний (кількісні визначення відсотків остеогенної, хондрогенної та фіброгенної тканин в структурі кісткової тканини), денситометричний (визначення МЩКТ та кісткової маси), рентгенологічний (визначення локального ремоделювання кісткової тканини за розробленою бальною системою, що включала форму кісткової кукси, стан кортикального шару, ширину кістковомозкового каналу, крайові кісткові розростання, резорбцію кістки, стан кісткової замикаючої пластинки та ознаки остеопорозу), статистичний.

**Наукова новизна роботи:**

- Вперше на основі експериментально-клінічного дослідження з використанням клінічних, рентгенологічних, денситометричних, гістологічних з наливкою судин методів встановлений патогенез різних варіантів формоутворюючих процесів в куксі кістки. Визначена роль місцевих тканинних взаємовідносин в процесах моделювання і ремоделювання кісткової тканини кукси після використання різних термінів початку, величини та режимів механічного навантаження в умовах герметичного і негерметичного закриття кістковомозкового каналу під час ампутації.
- Вперше досліджені основоположні фактори, що впливають на ремоделювання кукси кістки: герметичність чи негерметичність закриття під час ампутації кістковомозкового каналу; терміни початку механічних навантажень, їх сила та режим використання
- Вперше встановлені особливості васкуляризації кукси кістки при патологічному та адаптивному ремоделюванні.

- Вперше в світовій практиці виявлений фактор додаткової функціональної розгерметизації кістковомозкової порожнини проростаючими внаслідок ангиогенезу через незрілий ендостальний регенерат гілками живильної артерії, які перешкоджають повноцінному формуванню кісткової замикаючої пластинки і м'якотканинного покриття кукси.
- Вперше визначені морфологічні критерії адаптивного та патологічного ремоделювання кісткової тканини кукси кістки.
- Вперше встановлені оптимальні терміни початку механічних навантажень та протезування пацієнтів.
- Вперше з'ясовані критичні терміни можливого виникнення втомних стресових і недостатніх на тлі остеопорозу переломів кукси кістки в процесі протезування.
- Вперше визначені фактори ризику виникнення стресових переломів кукси кістки: двобічні ампутації нижніх кінцівок, наявні в анамнезі чи отримані одночасно з травмою, що призвела до ампутації, переломи кісток, тунельні нейропатії, хронічний компартмент синдром, надто раннє неконтрольоване за часом, повторюване, надмірне, тривале користування протезом без періодів відпочинку, неякісне протезування.
- Вперше в світовій практиці виявлені та описані «слабкі» місця виникнення і патогенез формування втомних стресових переломів кукси кістки та особливості їх загоєння.

**Практичне значення отриманих результатів:** результати даного дослідження щодо герметичного закриття кістковомозкового каналу, термінів початку, сили та режимів механічного навантаження кукси кістки мають характер практичних методологічних розробок для використання в хірургії, ортопедії, реабілітації та протезуванні. Дані автора про можливі причини стресових ушкоджень, фактори ризику їх розвитку та загоєння акцентують увагу на питаннях профілактики, які включають виділення загальних, післяампутаційних і протезних ризиків, які внесені в розроблену «Програму скринінгу пацієнтів після ампутації нижніх кінцівок».

**Особистий внесок автора.** Дисертація є особистою працею здобувача. Автором зроблено патентно-інформаційний пошук наукової літератури, планування і виконання

експериментальних досліджень. Проведена оцінка результатів клінічних, рентгенологічних, денситометричних та морфологічних досліджень. Зроблено статистичну обробку та аналіз отриманих клінічних та експериментальних даних. Написано всі розділи дисертації, сформульовано висновки, оформлено публікації та заявки на корисні моделі.

Автор висловлює вдячність за допомогу у проведенні гістологічних досліджень та їх трактовку співробітнику Інституту геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України професору Дєдух Н.В.

**Впровадження результатів дослідження.** Результати дослідження впроваджено в практику роботи університетської клініки ВНМУ ім. М.І. Пирогова, Вінницького казенного експериментального протезно-ортопедичного підприємства, приватного підприємства «Ортопедсервіс», КНП «Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова».

Основні положення дисертації використовуються в навчальному процесі кафедр травматології та ортопедії, фізичної та реабілітаційної медицини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

**Апробація результатів дисертації.** Результати досліджень були висвітлені на науково-практичній конференції «Наука в період війни», ВНМУ ім. М.І. Пирогова, 19 травня 2023 р.; семінарі «Реабілітація в Україні в умовах активної фази війни», що проходив в межах II Міжнародного медичного онлайн-форуму міжсекторальної взаємодії лікарів «Врятуй кінцівку». Реабілітація травм війни. 30 березня 2023 р.; науково-практичній конференції «Перспективи розвитку машинобудування та транспорту», ВНТУ, Вінниця, 2023 р.; VII Подільській всеукраїнській міждисциплінарній науково-практичній конференції з міжнародною участю «Стан невідкладної допомоги, інтенсивної терапії, анестезіології в 2023 році», Вінниця, 2023 р.; вебінарі «Ukraine Amputee Surgery, Prosthetics and Rehabilitation» Imperial College London, 26 вересня 2023 р.; Reconstructive operations on amputated stumps of the lower extremities after combat injuries. Academy ÖSSUR, 12 жовтня 2023 р., Cologne, Germany; ювілейній всеукраїнській конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми ортопедії та травматології», Харків, 2024 р.; медичній конференції «Суглоби та хребет

після травм та операцій: як усунути біль та розвиток дистрофічних процесів». Rain control. 25 квітня 2025 р., Київ; медичному форумі Травма та її наслідки. «Ампутації та протезування. Хірургічні технології, проблемні питання та їх вирішення». Українська асоціація медичної освіти, 28 червня 2025 р., Київ.; Дев'ятій Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології», Дніпро, 6-7 листопада 2025 р.; науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Молодіжна наука – 2025». Вінниця, 19 травня 2025 р.; науково-практичній конференції «Сучасний менеджмент переломів кісток та травм суглобів», Київ, 20 лютого 2026 р.

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 17 наукових праць. До основних публікацій відносяться: 1 стаття у фаховому виданні України; 3 статті у фахових виданнях України, віднесених до міжнародної наукометричної бази Scopus; 2 статті у зарубіжних фахових виданнях віднесених до міжнародної наукометричної бази Scopus. Серед наукових праць, які додатково відображають у зарубіжних фахових виданнях віднесених до міжнародної наукометричної бази Scopus є 2 статті.

Опубліковано 4 деклараційні патента на корисну модель та 5 тез у матеріалах науково-практичних конференцій з міжнародною участю. Результати дослідження презентувались на 11 науково-практичних конференціях професійного напрямку, що дозволило впровадити їх у навчальний та лікувальний процес.

**Структура та обсяг роботи.** Дисертація викладена українською мовою на 262 сторінках машинописного тексту і складається зі вступу, 6 розділів, аналізу отриманих результатів, висновків, додатків. Ілюстрована 163 рисунками і 30 таблицями. Список літератури містить 257 джерел інформації (12 кирилицею, 245 латиницею). Дисертаційна робота виконана на базі відділення реконструктивно-відновної ортопедії та травматології Університетської клініки Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

## РОЗДІЛ 1

### СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО МЕХАНОБІОЛОГІЮ ТА РЕМОДЕЛЮВАННЯ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ

Ремоделювання кісткової тканини є безперервним процесом, що триває протягом усього життя та забезпечує структурну адаптацію скелета [80, 124]. Цей процес ґрунтується на збалансованій взаємодії двох протилежних механізмів – формування кісткової тканини остеобластами та її резорбції остеокластами [115, 240]. Така координація клітинної активності забезпечує адаптацію кістки до механічного навантаження, дозволяючи змінювати кісткову масу та мікроархітектуру відповідно до функціональних потреб організму [110, 224]. Механічні стимули відіграють ключову роль у підтриманні кісткового гомеостазу та регуляції процесів формування і резорбції кісткової тканини. Втрата або зниження механічної стимуляції може призводити до значного ослаблення кісткової тканини, розвитку остеопорозу внаслідок невикористання та підвищення ризику переломів [118, 224].

Ще у 1892 році Ю. Вольф сформулював концепцію, згідно з якою структура та щільність кісткової тканини адаптуються до механічних навантажень, що діють на кістку [145]. Пізніше Г. Фрост розвинув це положення, запропонувавши концепцію «механостату», яка пояснює взаємозв'язок між рівнем механічного напруження та процесами ремоделювання скелета [96, 145, 146]. Відповідно до цієї концепції, регулярні механічні навантаження, зокрема фізичні вправи високої інтенсивності, сприяють зміцненню кісткової тканини в ділянках, що несуть основне навантаження [129, 135]. Натомість тривала відсутність механічного стимулу, наприклад у умовах мікрогравітації, може призводити до щомісячної втрати приблизно 1-1,5 % об'ємної мінеральної щільності кісткової тканини в опорних кістках через посилення резорбції та зниження кісткоутворення [15, 77, 147, 148]. Аналогічні зміни спостерігаються при тривалому ліжковому режимі або паралічі, коли зменшення механічного навантаження призводить до розвитку остеопорозу, пов'язаного з бездіяльністю [26, 118].

## 1.1. Клітинно-молекулярні механізми ремоделювання кісткової тканини

Кісткова тканина розглядається як складно організована багатокomпонентна система, структурно-функціональні властивості якої визначаються співвідношенням мінеральних, органічних та клітинних компонентів. За даними [178], у середньому вона складається приблизно з 60 % мінеральної фази, 30 % органічного матриксу та 10 % клітин, що забезпечує поєднання механічної міцності та біологічної активності.

У більшості досліджень [164, 178, 213] кісткову тканину поділяють на кортикальну та трабекулярну, які відрізняються як за морфологічною організацією, так і за особливостями ремоделювання. Трабекулярна кістка, локалізована переважно в епіфізах довгих і внутрішніх відділах плоских кісток, представлена просторово організованою мережею трабекул, орієнтованих відповідно до напрямків механічного навантаження, що забезпечує ефективний розподіл напружень при відносно невеликій масі. Натомість кортикальна кістка формує щільний зовнішній шар і визначає механічну міцність кістки [83, 193]. На мікроструктурному рівні вона представлена остеонами з центральними (гаверсовими) каналами, оточеними концентричними пластинками, що відображає циклічний характер ремоделювання [84, 189].

Кортикальна та трабекулярна кістка відрізняються реакцією на механічні стимули. Трабекулярна кістка, завдяки високій пористості та великій площі поверхні трабекул, більш чутлива до помірного механічного навантаження, що стимулює остеогенез та підвищує міцність структури [14, 68, 219]. Надмірні або непередбачувані навантаження можуть спричинити мікропереломи та локальні зони структурної слабкості, особливо у кортикальному шарі, де щільна архітекtonіка обмежує адаптивну деформацію [171, 200].

Особливе місце в регуляції ремоделювання відводиться остеоцитам, які становлять 85–90 % клітин кісткової тканини [127, 166, 199, 229]. Як показано в роботах [132, 150, 213], остеоцити формують лакунарно-каналцеву систему, що забезпечує як метаболічний обмін, так і передачу механічних сигналів. Під впливом

механічного навантаження у цій системі виникає потік міжклітинної рідини, який створює зсувне напруження і є ключовим стимулом для активації остеоцитів.

Згідно з сучасними уявленнями [131], механічні сигнали, сприйняті остеоцитами, трансформуються у біохімічні реакції (механотрансдукція), що регулюють активність інших клітин кісткової тканини. Передача сигналів здійснюється через міжклітинні контакти та шляхом секреції біологічно активних молекул аутокринним і паракринним шляхами [126, 127, 174, 229]. При цьому остеоцити розглядаються як центральні регулятори ремоделювання, що координують баланс між кісткоутворенням і резорбцією.

Одним із ключових механізмів такої регуляції є система RANK/RANKL, активація якої пов'язана з посиленням остеокластогенезу. Підвищення експресії RANKL супроводжується зростанням активності остеокластів [131, 185, 236]. Водночас встановлено, що остеокласти здатні реагувати на молекулярні патерни пошкодження, які вивільняються некротичними остеоцитами, що свідчить про зв'язок між мікропошкодженням кісткової тканини та активацією резорбції [131, 198, 236].

Поряд із остеоцитами, важливу роль у механочутливій регуляції відіграють мезенхімальні стовбурові клітини кісткового мозку. За даними [57, 236], механічні стимули здатні індукувати їх проліферацію та спрямовувати диференціацію в остеогенному напрямку. Результати досліджень *in vitro* [47, 112] свідчать, що механічні сили викликають перебудову цитоскелету, зміну морфології клітин і ядер, а також впливають на їх об'єм. Зокрема, рідинне зсувне напруження стимулює експресію остеогенних генів, включаючи *Runx2*, *Cox2* та *Opn* [111, 257].

Встановлено, що характер клітинної відповіді на механічну стимуляцію залежить від параметрів навантаження. Короткочасний вплив потоку рідини асоціюється з активацією генів раннього остеогенезу, тоді як тривала стимуляція сприяє синтезу компонентів позаклітинного матриксу, зокрема колагену [47]. Це свідчить про етапну регуляцію остеогенезу під впливом механічних факторів.

Остеокласти також розглядаються як механочутливі клітини. За даними [195, 200, 204], рідинне зсувне напруження впливає на їх морфологію та експресію генів, а

також може пригнічувати диференціацію без істотного впливу на життєздатність клітин [68, 140]. Крім того, механічна стимуляція індукує продукцію оксиду азоту та простагландину  $E_2$  у клітинах-попередниках остеокластів [140, 224].

Окремі дослідження [24] показали, що механочутливість остеокластів реалізується через іонні канали, зокрема STIM1 і TRPV4, які регулюють внутрішньоклітинну кальцієву сигналізацію. Блокування цих каналів призводить до припинення  $Ca^{2+}$ -коливань, індукованих зсувним напруженням, що підтверджує їхню участь у процесах механотрансдукції [230, 240].

Разом з цим, результати досліджень щодо впливу механічних факторів на остеокластогенез залишаються неоднозначними. Так, за одними даними [140, 195, 200], механічна стимуляція пригнічує диференціацію остеокластів, тоді як інші дослідження [207, 208] вказують на можливість як стимулюючого, так і інгібуючого ефекту залежно від параметрів навантаження, зокрема швидкості, амплітуди та тривалості зсувного напруження [221, 240]. Це свідчить про складний, контекст-залежний характер регуляції резорбції кісткової тканини та здатність остеокластів і їхніх попередників адаптивно реагувати на специфічні механічні сигнали [207, 208].

Таким чином, узагальнення сучасних літературних даних свідчить, що ремоделювання кісткової тканини є результатом координованої взаємодії кількох популяцій механочутливих клітин – остеоцитів, остеобластів, остеокластів та мезенхімальних стовбурових клітин [52, 157, 230]. Їхня інтегрована відповідь на механічні стимули забезпечує підтримання структурної цілісності кістки та її адаптацію до змін функціонального навантаження [242, 243]. Водночас низка механізмів клітинної відповіді на різні типи механічних впливів потребує подальшого уточнення, що визначає актуальність подальших досліджень у цьому напрямку.

## **1.2. Вплив механічних факторів та мікрооточення на ремоделювання кісткової тканини**

Функціонування та диференціація клітин кісткової тканини визначаються складними фізичними та хімічними характеристиками їхнього мікрооточення, відомого як клітинна ніша. Ця ніша являє собою тривимірну структуру, сформовану

компонентами позаклітинного матриксу (ЕСМ) та клітинами, які взаємодіють у межах цього середовища [50, 57, 101, 179]. ЕСМ складається з різноманітних макромолекул, включаючи колаген, фібронектин, еластин, ламінін, глікозаміноглікани та глікопротеїни, що забезпечує формування складного тривимірного мікросередовища з варіабельною жорсткістю та набором сигнальних молекул, які визначають проліферацію, диференціацію та функціональну активність клітин кісткової тканини [81, 231, 236].

Механічні властивості ЕСМ є ключовими регуляторами клітинної поведінки мезенхімальних стовбурових клітин кісткового мозку (BMSC), остеобластів, остеокластів та остеоцитів. Доведено, що напрям диференціації hMSC значною мірою залежить від жорсткості матриксу: підвищення жорсткості ЕСМ сприяє переключенню з адипогенного на остеогенний напрям [40, 149, 169, 236]. Дозрівання остеобластів посилюється в умовах більш щільного позаклітинного матриксу, сформованого преостеобластами (PDM), тоді як диференціація остеокластів є інтенсивнішою на менш щільному PDM [49, 88, 149, 188]. Отже, жорсткість і щільність ЕСМ визначають баланс між остеогенезом і резорбцією кісткової тканини.

Остеоцити, інтегровані в мінералізований ЕСМ, функціонують у перичелюлярному просторі шириною 50–80 нм, заповненому рідиною, що забезпечує транспорт метаболітів і генерацію механічних сигналів [89, 205, 213]. У більш жорсткому матриксі вони формують вищі сили натягу, що супроводжується зростанням напруження в елементах цитоскелету, зокрема F-актині [89, 201]. Актиновий цитоскелет, окрім структурної функції, бере участь у механотрансдукції, зокрема через регуляцію транскрипційних коактиваторів YAP/TAZ, які передають сигнали про механічні властивості ЕСМ до внутрішньоклітинних сигнальних шляхів [13, 61].

Окрім жорсткості ЕСМ, на клітинну відповідь суттєво впливають динамічні характеристики механічного навантаження — частота, амплітуда та циклічність. Показано, що саме динамічні, а не статичні впливи є більш ефективними у стимуляції остеогенезу, оскільки забезпечують періодичну активацію механосенсорних систем і підтримують оптимальний рівень механотрансдукції [37, 83, 27, 222]. Варіації цих

параметрів зумовлюють різноспрямовані клітинні відповіді, змінюючи співвідношення процесів кісткоутворення та резорбції, що відображає нелінійний характер механічної регуляції ремоделювання.

Важливе значення має просторово-часова організація механічних сигналів у кістковій тканині. Гетерогенність розподілу напружень і деформацій формує локальні мікроніші з різними механічними характеристиками, що визначає регіонарні особливості ремоделювання [26, 93, 107, 191, 225]. У цих умовах остецити виконують інтегративну функцію, координуючи локальні та системні клітинні відповіді і забезпечуючи як адаптацію до поточних навантажень, так і структурну перебудову кістки при їх тривалих змінах [13, 58, 226].

Експериментальні та клінічні дані свідчать, що механічна стимуляція є одним із провідних факторів регуляції ремоделювання кісткової тканини: фізіологічні динамічні навантаження стимулюють кісткоутворення, тоді як їх дефіцит призводить до втрати кісткової маси та розвитку остеопенії [54, 141, 179, 229].

Ремоделювання кісткової тканини реалізується через узгоджену взаємодію остецитів, остеобластів і остеокластів, функціональна активність яких визначається механічним мікрооточенням. Останнє регулює всі етапи остеогенезу — від мезенхімальних стовбурових клітин до зрілих остецитів — через біофізичні та біохімічні механізми, зокрема сигнальні шляхи Wnt/ $\beta$ -катенін і RANK/RANKL, що координують процеси кісткоутворення та резорбції [58, 101, 166, 248].

Механотрансдукція є ключовим процесом, що забезпечує перетворення механічних стимулів у внутрішньоклітинні біохімічні сигнали. Вона включає активацію інтегринових комплексів, ремоделювання цитоскелету, регуляцію іонних каналів та синтез сигнальних молекул, зокрема простагландинів і NO [13, 41, 69, 217, 235, 255]. У результаті координуються процеси проліферації, диференціації та апоптозу клітин, що забезпечує адаптацію кісткової тканини до змін механічного середовища [13, 89, 213, 255].

На тканинному рівні механотрансдукція визначає формування адаптивної архітекτονіки кістки, підтримку рівноваги між кісткоутворенням і резорбцією та відповідь на мікрошкодження. Локальні сигнали остецитів координують

активність остеобластів і остеокластів у суміжних ділянках, забезпечуючи відновлення структури та збереження механічної міцності кісткової тканини [13, 89, 218, 228, 255].

Таким чином, позаклітинний матрикс, механічні стимули та клітинні сигнальні мережі формують інтегровану регуляторну систему, що забезпечує структурну адаптацію кісткової тканини та підтримання балансу між процесами її формування і резорбції [61, 250].

### **1.3. Біомеханічні властивості кісткової тканини та їх роль у процесах адаптації і пошкодження**

Механічні властивості кісткової тканини є базовими параметрами, що визначають її здатність до функціональної адаптації та протидії структурним пошкодженням. У сучасних дослідженнях виділяють модуль пружності, в'язкопружність, міцність та втомну стійкість як основні інтегральні характеристики механічної поведінки кістки [247, 256]. При цьому модуль пружності відображає жорсткість тканини в межах еластичної деформації, в'язкопружність — часово залежний характер відповіді на навантаження, міцність - граничний рівень напруження перед руйнуванням, а втомна стійкість - здатність до збереження цілісності при багаторазових циклічних впливах [78, 196].

Встановлено, що механічне навантаження є не лише структурним, але й регуляторним фактором, який впливає на клітинну активність кісткової тканини. Зокрема, остецити та остеобласти реагують на зміну напруження через модифікацію сигнальних шляхів і експресії генів. Підвищення механічного навантаження асоціюється зі стимуляцією ремоделювання, тоді як його зниження призводить до втрати мінеральної щільності кістки, що узгоджується з концепцією механотропної регуляції кісткової тканини [53, 127, 196].

З позицій механіки деформації кісткова тканина демонструє типовий для біологічних матеріалів перехід від пружної до пластичної поведінки. У межах еластичної деформації зберігається лінійна залежність між напруженням і деформацією з повним відновленням геометрії після зняття навантаження.

Перевищення межі пружності супроводжується формуванням пластичної деформації, яка характеризується незворотними структурними змінами. Подальше зростання навантаження призводить до накопичення мікропошкоджень, що при повторних циклах створює передумови для втомного руйнування [78, 247, 256].

Механічні властивості кістки істотно залежать від її структурної організації на різних рівнях. На макрорівні кортикальна кістка характеризується щільною структурою з пористістю 5–30 %, що забезпечує високу жорсткість і міцність. Натомість трабекулярна кістка має високопористу (~70 %) просторову архітектоніку, що оптимізує розподіл навантажень при мінімальній масі [178]. Така диференціація відображає функціональну спеціалізацію кісткової тканини залежно від механічних умов.

На мікрорівні кісткова тканина представлена первинною та пластинчастою формами. Первинна кістка формується на етапах раннього остеогенезу та репарації переломів і характеризується хаотичною орієнтацією колагенових волокон і відносно низьким ступенем мінералізації. Пластинчаста кістка, навпаки, має впорядковану ламелярну структуру, що забезпечує вищі показники міцності та втомної стійкості. Таким чином, первинна кістка є функціонально адаптованою до швидкого відновлення, тоді як пластинчаста — до довготривалої механічної стабільності [127].

Результати мікрокомп'ютерної томографії (μКТ) підтверджують наявність кореляції між модулем пружності та мінеральним складом кістки, зокрема вмістом кальцію [238]. Водночас встановлено, що мінеральна щільність не є єдиним визначальним фактором механічних властивостей. Значний внесок у формування міцності та втомної стійкості вносить мікроархітектура тканини, включаючи просторову організацію та зв'язність структурних елементів. Це підтверджується даними про суттєві відмінності механічної поведінки кісток при однаковій мінеральній щільності, але різній мікроструктурі [91, 228].

Встановлено, що модуль пружності кортикальної кістки обернено залежить від рівня її пористості, що підтверджується для інтактної, демінералізованої та депротейнізованої тканини. При цьому зберігається виражена анізотропія: у поздовжньому напрямку модуль пружності вищий, ніж у поперечному, хоча його

абсолютні значення знижуються при видаленні мінерального та органічного компонентів [58, 89]. Це свідчить, що механічні властивості кістки визначаються не лише ступенем мінералізації, а й просторовою організацією її структури.

Зазначені закономірності узгоджуються з уявленнями про визначальну роль взаємодії між мікроархітектурою кістки та її молекулярним складом. Орієнтація колагенових волокон і трабекулярних структур уздовж напрямків основних навантажень пояснює підвищені значення модуля пружності в поздовжньому напрямку та формування анізотропної поведінки тканини [58, 89]. Таким чином, механічні властивості кістки є інтегральним результатом поєднання структурної організації та хімічного складу.

Для опису механічної поведінки кортикальної кістки при різних швидкостях деформації запропоновано конститутивні моделі, що враховують як в'язкопружні, так і в'язкопластичні компоненти. Експериментальні дані свідчать про наявність щонайменше двох в'язкопружних і одного в'язкопластичного механізму, які визначають характер деформаційної відповіді тканини на навантаження [89]. Це підкреслює багатофакторність механічної реакції кістки навіть у межах одного типу тканини.

Окрему роль у формуванні механічної поведінки відіграє в'язкопружне демпфування, яке корелює з мікроструктурними та композиційними характеристиками кістки. У дослідженнях на зразках кортикальної кістки осіб старшого віку показано, що демпфувальні властивості зростають із підвищенням судинної пористості та знижуються при зменшенні мінералізації позаклітинного матриксу, тоді як внесок колагенового компонента є менш вираженим [111]. Це вказує на провідну роль мінеральної фази у формуванні еластичних характеристик тканини.

Порівняльні дослідження інтактної та демінералізованої кортикальної кістки підтверджують, що еластичні властивості переважно визначаються мінеральною складовою, тоді як в'язкі властивості більшою мірою залежать від органічного матриксу. Важливим модифікуючим фактором є також вміст води, який впливає на

рухливість колагенових молекул і, відповідно, на в'язкопружну відповідь тканини на навантаження [78, 79].

На рівні трабекулярної кістки комплексні дослідження із застосуванням наноіндентування, раманівської спектроскопії,  $\mu$ КТ та скінченно-елементного моделювання показали, що в'язкопружні властивості визначаються поєднанням вмісту колагену, ступеня його зшивання та кристалічності мінеральної фази. Водночас макромеханічна поведінка значною мірою залежить від мікроархітектури, зокрема орієнтації трабекул і рівня пористості [164], що підкреслює ієрархічний характер механічної організації кісткової тканини.

Додатково встановлено наявність статевих відмінностей у в'язкопружних властивостях кортикальної кістки людини. Зокрема, константа часу релаксації негативно корелює з модулем пружності, при цьому у жінок спостерігаються вищі значення цієї залежності порівняно з чоловіками. Водночас відмінностей у ступені зшивання колагену між статями не виявлено, що свідчить про неповне розуміння механізмів, які визначають статеву варіабельність в'язкопружної поведінки кісткової тканини [246].

Важливим напрямом сучасних досліджень є взаємодія між ЕСМ, кістковою тканиною та імплантованими біоматеріалами, яка значною мірою визначається їх в'язкопружними властивостями. Показано, що ці характеристики виступають не лише механічними параметрами, але й регуляторами клітинної поведінки та процесів тканинної регенерації [51]. У цьому контексті принципове значення має узгодження в'язкопружних властивостей імплантаційних матеріалів із властивостями кісткової тканини та ЕСМ, що створює умови для більш ефективного остеорепаративного процесу та відновлення структурної цілісності кістки при лікуванні переломів [121, 128].

Міцність кісткової тканини розглядається як інтегральна характеристика її опору механічному руйнуванню. Вона формується взаємодією матеріальних і структурних чинників. До матеріальних належать ступінь мінералізації, кристалічна організація мінеральної фази, властивості колагенового матриксу та активність клітинного компоненту, насамперед остеобластів. Структурні характеристики

включають геометрію кортикального шару (товщину та діаметр), пористість, архітекtonіку трабекулярної кістки, зв'язність трабекул, анізотропію тканини, локальні концентрації напружень і мікропошкодження. Сукупність цих факторів визначає механічну стійкість кістки та є основою оцінки ризику переломів і планування лікувально-реабілітаційних втручань [50, 65, 80].

Узагальнено, механічна надійність кісткової тканини забезпечується балансом між жорсткістю та здатністю до деформації. Надмірна жорсткість обмежує енергопоглинання і підвищує ризик крихкого руйнування при ударних навантаженнях, тоді як недостатня жорсткість зумовлює підвищену схильність до деформацій і структурних ушкоджень навіть у межах фізіологічних навантажень [50]. Таким чином, оптимальні механічні властивості кістки визначаються не максимізацією жодного окремого параметра, а їх збалансованою взаємодією.

Оцінка міцності кісткової тканини в експериментальних і клінічних дослідженнях здійснюється за допомогою стандартних біомеханічних методів, зокрема випробувань на стиск і згинання. Ці підходи дозволяють кількісно охарактеризувати здатність кістки протистояти різним типам навантаження та забезпечують розуміння механізмів ініціації і розвитку переломів [80].

Водночас механічні властивості кістки не є статичними і значною мірою залежать від активності процесів ремоделювання. Баланс між кісткоутворенням і резорбцією визначає мікроструктурну організацію тканини та її механічну міцність. Порушення цього балансу призводить до перебудови мікроархітектури та зниження загальної механічної стійкості кістки [65], що має ключове значення у формуванні патологічних станів, пов'язаних із підвищеною крихкістю скелета.

Механічна поведінка кісткової тканини визначається її ієрархічною мікроструктурною організацією. Кістка є виражено анізотропним матеріалом, оскільки її механічні властивості залежать від напрямку прикладеного навантаження. Це зумовлено впорядкованою просторовою організацією колагенових волокон і мінералізованих компонентів, які формують ламелярні структури та орієнтовані пучки. Така архітектура забезпечує вищу міцність уздовж осі навантаження порівняно з поперечним напрямком [50, 119, 120, 172].

Кількісні дані підтверджують цю закономірність: осьова міцність кістки на розтяг у середньому становить  $0,35 \pm 0,05$  ГПа при деформації  $1,8 \pm 0,2$  %, тоді як у поперечному напрямку вона знижується до  $0,13 \pm 0,02$  ГПа при деформації  $1,3 \pm 0,3$  %. Подібна анізотропія спостерігається і при стисканні, де міцність уздовж поздовжньої осі становить  $0,75 \pm 0,06$  ГПа проти  $0,59 \pm 0,04$  ГПа у поперечному напрямку [120, 172].

На механічні властивості кісткової тканини суттєво впливають вік і стать. У молодших осіб відзначаються вищі показники жорсткості та граничної міцності порівняно з пацієнтами старшого віку [86]. Так, у 27-річної жінки жорсткість стегнової кістки становила  $1391$  Н/мм<sup>2</sup>, а міцність —  $6103$  Н, тоді як у 90-річної — відповідно  $1429$  Н/мм<sup>2</sup> і  $2407$  Н. Аналогічна тенденція зниження міцності з віком спостерігається і в чоловіків: у 33-річного показники становили  $1317$  Н/мм<sup>2</sup> та  $6393$  Н, у 77-річного —  $1429$  Н/мм<sup>2</sup> та  $4253$  Н відповідно. Загалом механічні характеристики кістки є вищими у молодших осіб і чоловіків [123, 172].

Ключовими інтегральними параметрами механічної поведінки кісткової тканини є модуль пружності, в'язкопружність, міцність і втомна стійкість [21, 44, 130, 173]. Модуль пружності визначає жорсткість у межах еластичної деформації, в'язкопружність — часово залежну реакцію на навантаження, міцність — граничне напруження руйнування, а втомна стійкість — здатність протидіяти накопиченню пошкоджень при циклічному навантаженні.

Структурна організація кістки зумовлює її анізотропні властивості та варіабельність механічної відповіді. Кортикальна кістка з пористістю 5–30 % забезпечує основну несучу функцію, тоді як трабекулярна (пористість близько 70 %) оптимізує розподіл навантажень при мінімальній масі [191]. На мікрорівні первинна кістка характеризується хаотичною організацією колагену та низькою мінералізацією, тоді як пластинчаста має впорядковану ламелярну структуру і вищі механічні властивості.

Встановлено, що модуль пружності кортикальної кістки зменшується зі зростанням пористості та є вищим у поздовжньому напрямку, що підтверджує її анізотропію [89]. В'язкопружні властивості визначаються взаємодією мінеральної та органічної фаз, ступенем зшивання колагену та вмістом води, що забезпечує

демпфування механічних навантажень [76, 79, 164]. При цьому описані статеві відмінності переважно пов'язані з варіаціями часу релаксації, тоді як різниця у структурі колагенових зшивок не є переконливо доведеною [37].

Міцність кістки формується сукупністю матеріальних і структурних факторів, включаючи ступінь мінералізації, організацію колагену, товщину кортикального шару, пористість і трабекулярну архітектуру. Баланс між жорсткістю та гнучкістю є критичним для забезпечення стійкості до переломів, оскільки надмірна жорсткість знижує енергопоглинання, тоді як недостатня підвищує ризик деформацій [51].

Механічна міцність кісткової тканини визначається сукупністю біологічних і структурних факторів, серед яких провідну роль відіграють вік, стать та рівень механічного навантаження. У літературі послідовно показано зниження жорсткості та міцності кістки з віком, тоді як у чоловіків ці показники в середньому вищі, ніж у жінок [172]. Фізична активність є ключовим модифікуючим фактором, що підвищує механічну стійкість кістки через перебудову її мікроархітектури, тоді як гіподинамія має протилежний ефект [86].

Мінеральна щільність та стан трабекулярної структури є основними детермінантами несучої здатності губчастої кістки. При остеопенії та остеопорозі зниження щільності супроводжується різким падінням опору стисканню, що прямо корелює з підвищенням ризику переломів [153]. Однак мінеральна щільність не є повним предиктором міцності, оскільки значний внесок має мікроархітектура та якість матриксу. На нанорівні міцність формується когезійними взаємодіями мінерально-колагенового композиту, тоді як вода визначає рівень в'язкопружності та здатність до енергопоглинання [13, 14, 217, 225]. Це обґрунтовує необхідність багатопараметричної оцінки ризику переломів, включно з показниками втомної стійкості [101].

Тріщиностійкість кістки (fracture toughness,  $K_{Ic}$ ) є критичним параметром, що відображає здатність матеріалу протидіяти поширенню мікропошкоджень. Експериментально встановлено, що хімічна модифікація матриксу істотно змінює  $K_{Ic}$ : накопичення AGEs знижує тріщиностійкість ( $4,98 \pm 0,56$  до  $2,20 \pm 0,47$  МПа·м<sup>1/2</sup>) [152]. Додатково  $K_{Ic}$  залежить від швидкості деформації: при високих швидкостях

навантаження він зростає, що вказує на в'язкопружно-залежний механізм руйнування та зменшення анатомічних відмінностей у поведінці кістки [90].

Втомне руйнування є наслідком кумуляції мікропошкоджень при циклічному навантаженні і реалізується при перевищенні компенсаторного потенціалу ремоделювання [125]. Сучасні методи аналізу, зокрема Phase Space Warping (PSW), дозволяють диференціювати механізми ушкодження, розділяючи крихке та пластичне руйнування за частотними характеристиками сигналу [60].

Механічне перевантаження формує неоднорідну клітинну відповідь: у зонах мікротріщин остеобласти демонструють підвищену чутливість до апоптозу, тоді як інша популяція підтримує ремоделювання та відновлення тканини [116]. Комбіновані мікропошкодження викликають більш виражене зниження жорсткості та активацію резорбції порівняно з ізольованими ушкодженнями [100].

Неінвазивна оцінка втомного стану кістки базується на аналізі ультразвукового поширення хвиль Лемба. Зміни параметрів симетричних і антисиметричних мод ( $S_0$ ,  $S_1$ ;  $A_0$ ,  $A_1$ ) корелюють зі ступенем структурної деградації кістки [23]. Зниження фазових швидкостей цих мод при циклічному навантаженні підтверджує їх чутливість до накопичення пошкоджень і дозволяє використовувати їх як індикатори втомного стану [155].

Дані  $\mu$ СТ та механічних випробувань підтверджують, що тривале циклічне навантаження призводить до структурної перебудови кістки та зниження її жорсткості, що є морфологічною основою втомного руйнування [137].

Судинна архітектура кістки розглядається як один із факторів її втомної витривалості. Для вторинної кісткової тканини встановлено пряму залежність між геометрією судинних каналів і тривалістю витримування циклічного навантаження, тоді як у ретикульованій кістці така кореляція відсутня. Це свідчить про структурно-типову детермінованість механічної витривалості та роль судинних елементів у розподілі напружень [45].

Адаптація кісткової тканини до повторюваного навантаження є стадійно залежною. На ранніх етапах репарації надмірне механічне навантаження посилює мікропошкодження, тоді як у фазі консолідації дозовані механічні стимули сприяють

ремоделюванню та відновленню міцності [47, 215]. Таким чином, механічний вплив має фазозалежний характер, визначаючи його потенційно деструктивну або терапевтичну дію залежно від стадії репаративного процесу [69, 144].

Ключовим регулятором адаптаційної відповіді є механотрансдукція в остеобластах. Під дією навантаження знижується експресія *Sost* і рівень склеростину, підвищується *OPG* та співвідношення *OPG/RANKL*, що зміщує баланс у бік остеогенезу [108, 110, 112]. Експериментально показано, що оптимальні параметри деформації ( $\approx 2500$  мкє, 0,5 Гц у MC3T3-E1) активують остеобластичну диференціацію (ALP), тоді як надмірна компресія індукує апоптоз [108, 110].

ЕСМ виступає не лише структурним, а й регуляторним середовищем. Його жорсткість і ступінь зшивання визначають напрямок клітинної диференціації: щільний ЕСМ асоціюється з остеогенезом, тоді як більш «м'який» сприяє резорбтивним процесам [109]. При цьому молекулярні механізми механотрансдукції залишаються неповністю з'ясованими, особливо в умовах мікрогравітації та іммобілізації [186].

Окремий рівень регуляції становлять некодуючі РНК, зокрема *Neat1*, експресія якої змінюється залежно від механічного навантаження та корелює з активністю остеобластів [186, 189, 193]. Це вказує на участь епігенетичних механізмів у механочутливій регуляції кісткової тканини.

Механосенсорні системи клітин включають інтегрини  $\beta 1/\beta 3$ , первинні війки та іонні канали Piezo. Вони забезпечують передачу сигналу до внутрішньоклітинних каскадів ERK/FAK і  $\text{Ca}^{2+}$ -залежної активації *Runx2*, що визначає проліферацію та остеогенез [116, 117, 118, 127, 129, 133]. Додатково, участь параспеклів, асоційованих із *Neat1*, вказує на зв'язок механічних стимулів із ядерною організацією клітини [113, 114].

Таким чином, ремоделювання кісткової тканини є результатом інтеграції механічних сигналів, властивостей ЕСМ та внутрішньоклітинних регуляторних систем. Порушення рівноваги між мікропошкодженням і репарацією при хронічному циклічному навантаженні призводить до прогресивної деградації мікроархітектури та

формування стресових переломів як клінічного прояву втомного перевантаження кістки.

#### **1.4 Регуляція ремоделювання кісткової тканини та її роль у розвитку патологічних станів**

Сучасні уявлення розглядають кісткову тканину як високодинамічну систему, гомеостаз якої підтримується безперервним ремоделюванням. Її ефективність визначається балансом між остеокластичною резорбцією та остеобластичним формуванням, порушення якого є центральною ланкою патогенезу остеопорозу [62].

Ремоделювання реалізується в межах базових мультиклітинних одиниць (BMU) і включає послідовні фази резорбції та формування кістки [61, 67, 160, 190, 192]. Коротка тривалість резорбції (10–13 діб) у поєднанні з пролонгованим періодом формування матриксу зумовлює високу залежність системи від точності часової координації процесів [40].

Ключовим молекулярним регулятором є система RANK/RANKL/OPG, яка визначає інтенсивність остеокластогенезу. Дисбаланс у бік RANKL-опосередкованої активації розглядається як провідний механізм резорбтивного домінування та негативного кісткового балансу [99, 154, 192].

Важливим системним регулятором є механічне навантаження, що відповідно до теорії механостату визначає напрям ремоделювання [85]. Остеоцити виконують роль ключових механосенсорів, трансформуючи механічні стимули у біохімічні сигнали; їх апоптоз при розвантаженні супроводжується підвищенням експресії RANKL та активацією резорбції [46].

Мікроструктурною основою зниження міцності кістки є підвищення кортикальної пористості, яка значною мірою визначає механічні властивості тканини (до 76% варіації міцності) [176, 184]. Пористість формує зони концентрації напружень і сприяє накопиченню мікропошкоджень [138], а її прогресування асоціюється з віковими та патологічними змінами остеональної системи [232].

Порушення просторово-часової координації резорбції та остеогенезу призводить до феномену «роз'єданого ремоделювання», при якому переважає резорбтивна активність без адекватної остеобластичної компенсації [42, 232]. Це

формує негативний кістковий баланс, зниження мінералізації та розвиток перитрабекулярного фіброзу як морфологічного відображення дефектного остеогенезу.

Запальний компонент є невід'ємним регулятором репаративного остеогенезу. На ранніх етапах нейтрофіли та макрофаги продукують прозапальні цитокіни (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6), що забезпечують рекрутування мезенхімальних клітин і ініціацію остеогенезу [135, 167, 232]. Перехід макрофагів від фенотипу M1 до M2 є критично важливим для переходу від запалення до репарації [31, 158, 202]. Дисрегуляція запальної відповіді порушує остеогенез: інгібіція COX-2/PGE2 затримує формування кісткової мозолі [135, 239], тоді як надлишок TNF- $\alpha$  пригнічує остеобластичну диференціацію [135, 167]. Хронічна активація NF- $\kappa$ B підтримує патологічний ремоделювальний дисбаланс [167, 177].

Вікові зміни супроводжуються зниженням функціональної активності остеоцитів, хондроцитів і макрофагів, порушенням ангиогенезу та пролонгацією запальної фази [16, 39], що зумовлює зниження ефективності репаративного остеогенезу.

Остеопороз формується як результат переважання резорбції над кісткоутворенням під впливом гормональних і вікових факторів [160, 192]. Водночас кісткова система функціонально інтегрована із судинною, яка визначає не лише трофіку, а й регуляцію остеогенезу через клітинне мікрооточення [192].

Сучасні уявлення про ремоделювання кісткової тканини підкреслюють її тісний функціональний зв'язок із судинною системою, яка забезпечує не лише трофіку, а й регуляцію клітинного мікрооточення [192]. Судинна мережа кістки є ключовим чинником, що визначає перебіг остеогенезу, ремоделювання та репаративної регенерації [154].

Ефективність цих процесів визначається адекватним кровопостачанням, яке забезпечує доставку кисню, поживних речовин і клітинних елементів у зону перебудови. Зниження кісткового кровотоку пригнічує ангиогенез та остеогенез і супроводжується зменшенням активності Notch-сигналізації ендотеліальних клітин [190, 216]. Аналогічні зміни характерні для старіння, що відображає тісний зв'язок

між гемодинамічними порушеннями та зниженням регенераторного потенціалу кістки [179].

Порушення кровопостачання спостерігається при низці патологічних станів і супроводжується змінами остеогенезу. При постменопаузальному остеопорозі зменшується об'єм судинної мережі та експресія проангіогенних факторів. При цукровому діабеті мікроангіопатія призводить до зниження перфузії, а при атеросклерозі окислені ліпіди активують прозапальні цитокіни та пригнічують остеобластогенез через інгібування Wnt-сигналізації [61].

Зміни судинної системи кістки асоціюються зі зниженням ангіогенного потенціалу та уповільненням загоєння переломів [61]. Важливим механізмом є зменшення кількості перицитів, що дестабілізує мікроциркуляцію та порушує ангіогенез [105]. Це суттєво обмежує регенерацію кісткової тканини.

Фармакологічне пригнічення ангіогенезу (TNP-470, НПЗП, фумаглілін) призводить до порушення формування кісткової мозолі та розвитку атрофічних незрощень [216]. Натомість біофізичні методи стимуляції (ESWT, LIPUS, ELF-PEMFs, НВО) підвищують експресію проангіогенних факторів і покращують остеогенез [190].

Разом із тим, рівень васкуляризації не завжди корелює з якістю регенерації. Тканина незрощених переломів може бути добре васкуляризованою [46, 85], однак це не гарантує адекватного остеогенезу. У зоні незрощення часто виявляється васкуляризована фіброзна тканина без формування кісткового регенерату [89]. Подібно, модифікація VEGF не завжди впливає на формування кісткової мозолі [45], що свідчить про обмежену роль ізольованого VEGF-залежного ангіогенезу [190].

Отже, визначальним є не лише наявність судин, а їх функціональна ефективність. Порушення перфузії та гіпоксія пригнічують остеогенну диференціацію і порушують ремоделювання кісткової тканини [190, 216].

Окрім судинного фактора, важливу роль відіграє внутрішньокісткове механічне середовище, зокрема внутрішньокістковий тиск і динаміка кісткової рідини. Воно формується під впливом пульсуючого судинного тиску, механічних обмежень кісткового матриксу та осьового навантаження [176].

Пульсуючий внутрішньосудинний тиск, що залежить від системного артеріального тиску, є важливим регулятором кісткового кровотоку [184]. Потік кісткової рідини забезпечує передачу механічних сигналів до клітин і є ключовим механізмом механотрансдукції. Навіть мінімальні деформації кісткового матриксу можуть ініціювати ремоделювання через зміну рідинної динаміки [184].

Експериментально доведено, що динамічна гідравлічна стимуляція (DHS) викликає частотозалежні зміни внутрішньокісткового тиску при мінімальних деформаціях ( $<8$  мкє) і активує остеогенез. Максимальний ефект спостерігається при частоті близько 2 Гц [17].

Таким чином, внутрішньокістковий тиск є незалежним регулятором ремоделювання і потенційною терапевтичною мішенню при остеопенії та остеопорозі [39, 62].

Патологічні зміни внутрішньокісткового середовища при остеопорозі, остеомалаяції та хворобі Педжета супроводжуються порушенням взаємодії судинного, механічного та клітинно-матричного компонентів, що призводить до змін мікроархітектури та метаболічної активності кістки [160, 192].

Ефективність ремоделювання визначається інтеграцією трьох систем: судинної (ангіогенез, судини типу H), механічної (внутрішньокістковий тиск, потік рідини, механотрансдукція) та клітинно-матричної. Порушення будь-якої з них при остеопорозі, старінні або метаболічних порушеннях призводить до зниження регенерації та погіршення механічних властивостей кістки [61, 62, 179].

Зниження васкуляризації є ключовим чинником втрати кісткової маси, особливо у проксимальному відділі стегнової кістки [61, 192]. У жінок у постменопаузі з остеопорозом виявлено підвищену артеріальну жорсткість [154], що підтверджує двонаправлений зв'язок між судинною патологією та станом кісткової тканини [61, 171].

Судинна дисфункція також негативно впливає на м'язову тканину, обмежуючи доставку кисню та сприяючи розвитку метаболічних порушень і ранньої м'язової втоми [47].

Навіть короткочасне розвантаження скелета знижує кістковий кровотік і перфузію, тоді як відновлення навантаження частково нормалізує ці показники [111], що підкреслює роль механічного навантаження у регуляції судинної функції [136, 189].

При остеопорозі порушується репаративний остеогенез: знижується кісткова маса, підвищується пористість, порушується трабекулярна архітектоніка та склад матриксу [91]. Також знижується механочутливість клітин і порушується секреція TGF- $\beta$  та NO [81, 87, 88, 114].

Експериментально встановлено затримку загоєння переломів, зменшення мінералізації та біомеханічної міцності, а також порушення диференціації хондроцитів [82, 84, 110].

У пізніх фазах відзначається затримка ендохондрального остеогенезу, підвищення остеокластичної активності та дезорганізація трабекул [104, 212].

Клінічні дані щодо впливу остеопорозу на загоєння переломів є суперечливими: великі дослідження вказують на підвищений ризик затримки зрощення [257], однак інші роботи не підтверджують чіткої асоціації [106, 157].

Повторюване механічне навантаження є ключовим фактором стресових переломів [53]. Загоєння таких ушкоджень відбувається переважно шляхом інтрамембранозного остеогенезу з формуванням періостальної мозолі [181, 221]. Ефективність процесу залежить від адекватної ангіогенної відповіді.

Узагальнення сучасних даних свідчить, що кровообіг, структурно-функціональний стан судин та внутрішньокістковий тиск формують єдину інтегровану систему регуляції ремоделювання кісткової тканини. Порушення будь-якого з цих компонентів створює патогенетичні передумови для розвитку патологічного ремоделювання. Найбільш виражено ці зміни проявляються за умов травми, остеопорозу та вікових змін, що супроводжується підвищенням крихкості кісткової тканини, зниженням регенераторного потенціалу та зростанням ризику незрощень і стресових переломів.

## 1.5 Роль ремоделювання та моделювання кісткової тканини у формуванні стресових переломів

Стресові переломи є наслідком порушення рівноваги між накопиченням мікропошкоджень у кістковій тканині та її здатністю до адекватної репарації. Провідним патогенетичним механізмом виступає дискоординація ремоделювання, при якій механічно індукована резорбція тимчасово перевищує остеогенну відповідь, формуючи ділянки зниженої механічної міцності кістки [165, 223].

У фізіологічних умовах мікропошкодження, що виникають при повторюваному субмаксимальному навантаженні, елімінуються через активацію базових мультиклітинних одиниць ремоделювання. Цей процес включає послідовні фази остеокластичної резорбції та остеобластичного формування нової кісткової тканини, ініційовані апоптозом остеоцитів та локальною активацією RANKL- і VEGF-залежних сигнальних шляхів [173].

Однак ремоделювання характеризується принциповим біомеханічним обмеженням: фаза резорбції супроводжується транзиторним зниженням кортикальної щільності та модуля пружності кістки, що формує так зване «вікно тимчасової механічної слабкості» (transient remodeling-induced weakness window) [78]. Саме в цей період кісткова тканина є найбільш вразливою до прогресування мікропошкоджень у макроскопічні переломи.

Паралельно з ремоделюванням функціонує адаптивне моделювання кістки (bone modeling), яке реалізується без попередньої резорбції та забезпечує *de novo* формування кісткової тканини переважно на періостальній поверхні [83, 106, 181, 257]. Його активація зумовлена механічним навантаженням і реалізується через остеоцитарну механотрансдукцію із залученням PGE<sub>2</sub>, IGF-I, NO, ATP та пригніченням склеростину і DKK1 з подальшою активацією Wnt/ $\beta$ -катенін-залежного остеогенезу [104, 140, 197, 237, 241]. Це призводить до збільшення геометричної стійкості кістки, зокрема моменту інерції поперечного перерізу (CSMI), що є критичним фактором опору втомному навантаженню [105, 171, 224, 234].

Таким чином, механічна стабільність кістки визначається балансом двох взаємопов'язаних процесів: ремоделювання, яке забезпечує усунення мікропошкоджень, але тимчасово знижує міцність, та моделювання, що формує довготривалу адаптацію до навантаження [98, 110, 157]. Порухення цього балансу — зокрема переважання резорбції або недостатність остеогенної відповіді — є ключовою умовою накопичення мікропошкоджень і розвитку стресових переломів [166, 170, 207, 224].

Важливим методологічним аспектом є невідповідність між експериментальними моделями та клінічною реальністю. В умовах *in vitro* показано, що руйнування кісткової тканини при фізіологічних рівнях деформації ( $\approx 1200$ – $1500$  мікродеформацій) потребує десятків мільйонів циклів навантаження [36, 111, 113, 151]. Натомість у клінічних умовах стресові переломи можуть формуватися протягом кількох тижнів інтенсивної фізичної активності [44, 86, 131, 194]. Це свідчить про істотну роль системних і середовищних факторів, які не відтворюються в експерименті.

До таких факторів належать особливості багатовекторного навантаження, індивідуальна геометрія кістки, м'язова втома та порушення нейром'язового контролю [47, 86, 104, 223]. Додатково значний вплив мають системні метаболічні чинники: енергетичний дефіцит асоціюється зі зниженням остеогенезу [22, 191, 252], дефіцит вітаміну D — із порушенням мінералізації та підвищенням ризику переломів [65, 125], а застосування НПЗП — із пригніченням COX-2/PGE2-залежної механотрансдукції [17, 66, 152]. У сукупності ці фактори формують негативний баланс ремоделювання.

Отже, стресові переломи є результатом патологічної взаємодії механічних і біологічних процесів, при якій формуються умови для перевищення швидкості накопичення мікропошкоджень над можливостями їх репарації. Концептуально це може бути представлено як порушення рівноваги між «патологічною петлею ремоделювання» та «захисною петлею моделювання», що визначає індивідуальний ризик структурної неспроможності кістки [44, 79, 103, 163].

Значущість цих механізмів зростає в умовах радикально зміненого біомеханічного середовища, зокрема після ампутації кінцівки. У таких умовах порушується розподіл механічних навантажень, змінюється внутрішньокісткова рідинна динаміка, погіршується судинне забезпечення та формуються локальні зони перевантаження, що ініціюють патологічне ремоделювання. Це дозволяє розглядати кістковий залишок кукси як модель, у якій реалізуються механізми, подібні до стресових переломів, але в умовах хронічно зміненого механічного та біологічного середовища.

Механічне навантаження є ключовим регулятором кісткового метаболізму, тому особливий інтерес становить дослідження ремоделювання кісткової тканини після ампутації кінцівки. Ампутація формує модель екстремальної біомеханічної перебудови, що включає гіподинамію, порушення судинної архітекτονіки, зміну внутрішньокісткового тиску та нетипове навантаження через протезні системи або остеointegraційні імплантати [83, 141, 193, 210, 235, 257]. У цих умовах кістковий залишок кукси стає унікальною експериментально-клінічною моделлю для вивчення адаптивного ремоделювання, stress shielding та формування зон концентрації напружень [141, 189, 205, 207, 208].

Кістковий залишок кукси виконує опорну та стабілізуючу функцію, забезпечує передачу осьових і ударних навантажень, підтримує м'які тканини та бере участь у мінеральному гомеостазі [26, 141]. Після ампутації виникають суттєві порушення регіонарної гемодинаміки, зокрема ушкодження періостальних і нутріційних судин, порушення герметичності кістковомозкового каналу та зниження внутрішньокісткового тиску, що негативно впливає на мікроциркуляцію та репаративні процеси [205, 206, 208–210].

Ці зміни сприяють розвитку локальної остеопенії, підвищенню кортикальної пористості та зниженню мінеральної щільності кісткової тканини [26, 77, 148, 204]. Додатково нетиповий характер навантаження через протезні системи формує явища stress shielding і локальні концентрації напружень, що підвищує ризик остеопоротичних і травматичних переломів [77, 134, 207, 208, 257].

Незважаючи на наявні клінічні дослідження, вони переважно описують втрату кісткової маси, зміни геометрії та кортикальної пористості, не розкриваючи механістичні основи адаптивного ремоделювання та його вплив на функціональну стабільність кукси [83, 87, 187, 193]. Поодинокі експериментальні роботи аналізують кістковий залишок у стані спокою, тоді як його фізіологічна функція реалізується в умовах циклічного навантаження під час ходьби та протезування [118, 208].

Високий рівень повторних хірургічних втручань на куксі після травматичних ампутацій (41,9–48,8 %) [139, 231] додатково свідчить про недостатню ефективність існуючих підходів до регуляції ремоделювання кісткової тканини та необхідність їх удосконалення.

Таким чином, системне дослідження адаптивного ремоделювання кісткової тканини ампутаційної кукси в умовах функціонального навантаження є критично важливим для розуміння механізмів структурної стабільності, розробки біомеханічно обґрунтованих стратегій реабілітації та профілактики патологічних змін, що забезпечить підвищення ефективності протезування та зниження ризику вторинних ускладнень.

Основні положення розділу представлені в публікаціях: [1, 2, 3, 6, 7, 9, 11].

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

#### 2.1. Дизайн та організація дослідження

Дослідження передбачало експериментальну та клінічну частини. Метою експериментальної частини було визначення характеру структурних змін кісткової тканини кукси кістки після проведення міопластичної (без герметичного закриття) та кістковопластичної (з герметичним закриттям кістковомозкового каналу тонким кортикальним ауто трансплантатом) ампутації стегна і впливу на цей процес механічних навантажень в різні терміни їх початку, сила та режимів.

Проведено 5 серій дослідів на 51 кролику породи Шиншила вагою 4,2-4,5 кг з термінами спостереження 6, 10, 18 тижнів. Кролів утримували в умовах віварію на стандартному харчовому раціоні з вільним доступом до їжі та води. Під загальним наркозом (кетамін 40 мг/кг + ксилазин 10 мг/кг внутрішньом'язово) виконували ампутацію стегна на рівні середньої третини.

В I серії після ампутації під опиом зшивали м'язи-антагоністи. Механічне навантаження не проводилось. В II серії в терміни 4, 8, 16 тижнів поряд із зшиванням м'язів-антагоністів починали механічне навантаження торцевої поверхні кукси ударною хвилею з щільністю енергії  $0,55 \text{ мДж/мм}^2$ , частотою 120 імпульсів за хвилину (2 Гц) і серією 400 імпульсів за сеанс протягом 12 днів. В III серії також з міопластикою в ті ж терміни проводили механічне навантаження кукси ударною хвилею з щільністю енергії  $0,55 \text{ мДж/мм}^2$ , частотою 120 імпульсів за хвилину (2 Гц) і серією 200 імпульсів за сеанс двічі на день з інтервалом 6 годин. В IV серії під час ампутації з сегмента, що видалявся, брали тонкий кортикальний ауто трансплантат, яким герметично закривали кістковомозковий канал, зшиваючи м'язи-антагоністи. Механічне навантаження кукси не проводили. В V серії крім герметичного закриття кістковомозкового каналу і міопластики проводили механічне навантаження кукси один раз на день з щільністю енергії  $0,55 \text{ мДж/мм}^2$ , частотою 120 імпульсів за хвилину (2 Гц) і серією 400 імпульсів за сеанс на протязі 12 днів.

Для знеболення перед процедурою механічного навантаження тварині внутрішньом'язово вводили комбінацію кетаміну 25 мг/кг та ксилазину (5 мг/кг). Перед виведенням з досліду тварині давали наркоз (кетамін 40 мг/кг + ксилазин 10 мг/кг внутрішньом'язово). Розкривали черевну порожнину. Виділяли черевний відділ аорти. Внутрішньоартеріально вводили летальну дозу пентобарбіталу 200 мг/кг та перев'язували черевну аорту. Нижче лігатури вводили канюлю від системи для внутрішньоартеріального нагнітання, фіксуючи її в просвіті судини. Наповнювали судинну систему кукси 10% туш-желатиною сумішшю. Через добу вичленяли стегнову кістку в кульшовому суглобі. Давали візуальну оцінку взаємин м'яких тканин з кісткою, після чого куку стегна звільняли від м'яких тканин, залишаючи їх лише по торцевій поверхні.

## **2.2. Методика гістологічного дослідження**

Здійснювали фіксацію препарату у 12% розчині формаліну та декальцинацію його за допомогою 15% розчину азотної кислоти. Робили сагітальний зріз через середину кістки, який заливали блоком у целоїдин. Зрізи товщиною 15-30 мкм фарбували гематоксиліном та еозином та за Ван Гізоном. Робили і просвітлені зрізи. Морфологічне дослідження включало мікроскопічне вивчення гістотопографічних і звичайних гістологічних зрізів кісткової тканини. Оцінювали стан мікроциркуляторної мережі кістки та м'язів, заповненої туш-желатиною сумішшю, враховували (без спеціальних вимірювань) щільність розташування судин та їх діаметр.

М'язи кукси фіксували у 10% розчині формаліну, розведеному у фосфатному буфері (рН 7,4). Термін фіксації 24 години за температури 4°C. Зразки м'язів промивали від формаліну, зневоднювали у ізопропанолі (від 70% до 99,8%) і заключали у парафін. Із зразків, ущільнених у парафіні, виготовляли зрізи товщиною 5 мкм. Їх забарвлювали гематоксиліном та еозином і заключали в синтетичне середовище. Мікропрепарати досліджували на мікроскопі Olympus BX51 (Olympus Corporation, Japan).

### 2.3. Клінічне дослідження

Метою клінічного розділу роботи було дослідження особливостей ремоделювання кісткової тканини кукси кістки в залежності від рівня ампутації, характеру пластики (міопластика, кісткова пластика), кількості попередніх втручань, термінів початку протезування і його тривалості, формування адаптивного та патологічного ремоделювання, пов'язаного із загальними, післяампутаційними і протезними ризиками.

Під нашим спостереженням перебувало 57 пацієнтів з ампутаційними куками нижніх кінцівок. Серед них у 32 протезованих пацієнтів сформувались стресові переломи ампутаційних кукс, а у 25 чоловік – різноманітні анатомо-функціональні вади кукс, що унеможливлювали протезування та потребували хірургічної реконструкції. Вік пацієнтів коливався від 21 до 50 років і в середньому становив  $33,9 \pm 7,7$  року. Особи чоловічої статі становили 54 (94,7 %), жіночої – 3 особи (5,3 %).

Терміни після первинної ампутації варіювали залежно від клінічної підгрупи. У пацієнтів з вадами кукс від 2,5 до 16 тижнів, середнє значення становило  $4,79 \pm 2,17$  тижнів. У пацієнтів зі стресовими переломами кукс від 6 до 16 місяців, середнє значення становило  $10,51 \pm 3,82$  місяця. Терміни первинного протезування у пацієнтів зі стресовими переломами кукс склали  $4,26 \pm 1,47$  місяця після ампутації, тривалість щоденного користування протезом становила  $9,78 \pm 1,97$  години.

Серед причин ампутацій міно-вибухові поранення були у 33 (57,9 %), вибухові ушкодження – у 17 (29,8 %), вогнепальні – у 5 (8,8 %), ішемічні ушкодження – у 2 пацієнтів (3,5 %). Поєднані ушкодження мали місце у 22 пацієнтів (38,6 %).

Ампутації на рівні стегна були у 4 (7,0 %), на рівні верхньої третини гомілки – у 7 (12,3 %), середньої третини гомілки – у 16 (28,1 %), нижньої третини гомілки – у 30 пацієнтів (52,6 %). Двобічні ампутації спостерігались у 7 пацієнтів (12,3 %).

Серед анатомо-функціональних вад кукс у 15 пацієнтів (26,3 %) діагностовано високий рівень усічених м'язів з виступом опилу кістки та необробленим гребенем великогомілкової кістки, у 4 (7 %) – занадто короткі або довгі кукуси, у 9 (15,8 %) – булавоподібні форми кукс через надлишок і провисання литкового та

камбалоподібного м'язів, у 6 (10,5 %) – надмірна рухомість малогомілкової кістки з вальгусним відхиленням, у 12 пацієнтів (21 %) – болючі спаяні з підлеглими тканинами рубці та прикріплення до них м'язів.

З метою формування функціональної придатної до протезування ампутаційної кукси у 34 хворих виконана реампутація. У 14 пацієнтів м'язову пластику поєднували з кістковою. Для цього під час операції з підлягаючої видаленню частини кістки формували тонкий кортикальний трансплантат, яким закривали кістковомозковий канал кістки, забезпечуючи його герметичність. Окремо у 3 з цих хворих проводилось подовження ампутаційної кукси, у 2 – розширення кінця кукси, ще у 3 пацієнтів – формування синостозу гомілкових кісток за рахунок дистракційного регенерату. У 7 хворих з обширними рубцевими змінами шкіри опорної поверхні кукси виконано невелику шкірну аутопластику зсувними шкірними клаптями. Біоматеріал, отриманий під час реампутацій, підлягав гістологічному дослідженню.

Поряд із загальноклінічним обстеженням та оцінкою антропометричних показників (зріст, вага, індекс маси тіла) усім пацієнтам проводили інструментальні дослідження, спрямовані на визначення структурних та функціональних змін кукс нижніх кінцівок. Інтенсивність больового синдрому оцінювали за допомогою візуальної аналогової шкали (ВАШ) із 10-бальною градацією, що дозволяло кількісно характеризувати рівень болю та відстежувати його динаміку в процесі спостереження.

Рентгенологічне обстеження ампутаційних кукс нижніх кінцівок виконували на цифровому рентгенівському апараті у прямій (передньо-задній) та бічній проєкціях, що дозволяло детально візуалізувати форму, контури, щільність кісткової тканини та виявляти патологічні зміни в ампутованому сегменті. Для забезпечення стандартизованого положення пацієнта використовували спеціальні фіксуєчі пристрої.

З метою кількісного визначення локального ремоделювання кісткової тканини після реампутації була розроблена бальна система (табл. 2.1).

**Система бальної рентгенологічної оцінки ремоделювання ампутаційної кукси та розрахунку інтегрального рентгенологічного індексу**

Параметр	Бальна шкала	Опис оцінки
Форма кісткової кукси	1	Циліндрична
	2	Помірно-конічна
	3	Конічна
	4	Булавоподібна
Кортикальний шар	1	Без змін
	2	Витончений
	3	Асиметричний, неоднорідний (веретеноподібний)
Ширина кістковомозкового каналу	1	Збережена
	2	Розширений ( $\Delta \leq 15\%$ )
	3	Різко розширений ( $\Delta > 15\%$ )
Крайові кісткові розростання	1	Відсутні
	2	Помірні
	3	Виражені,
Резорбція кістки	1	Відсутня
	2	Помірна
	3	Виражена (локальні або виражені осередки резорбції, нерівномірно розподілені)
Кісткова замикаюча пластинка	1	Відсутня
	2	Частково сформована
	3	Сформована
Кісткова замикаюча пластинка (кісткова пластика)	1	Нормальна
	2	Помірна резорбція (деформована пластинка)
	3	Значна резорбція
Остеопороз	1	Відсутній
	2	Локальний (адаптивний, обмежений; зазвичай дистально)
	3	Плямистий, розлитий
Інтегральний рентгенологічний індекс	-	Сума балів за всіма параметрами для кількісної оцінки ремоделювання кістки та кореляційного аналізу

Вона включала такі параметри: форму кісткової кукси, стан кортикального шару, ширину кістковомозкового каналу, крайові кісткові розростання, резорбцію кісткової тканини, стан кісткової замикаючої пластинки та ознаки остеопорозу. Кожен показник оцінювали за 3–4-бальною шкалою залежно від вираженості змін: для параметра «Форма кукси» — 4 рівні, для інших — 3 рівні. На основі сумарного балу розраховували інтегральний рентгенологічний індекс (ІРІ), який дозволяв кількісно характеризувати ступінь ремоделювання кісткової тканини та забезпечував об'єктивне порівняння між пацієнтами з різними анатомо-функціональними порушеннями. Вищі значення індексу відповідали більш вираженим патологічним змінам.

Денситометричне дослідження виконували за допомогою двохенергетичної рентгенівської абсорбціометрії (DXA) на апараті Dexxum T (Osteosys Co. Ltd, модель H2AV-002A). У всіх пацієнтів оцінювали щільність кісткової тканини (BMD, г/см<sup>2</sup>) та кісткову масу (BMC, г) на рівні поперекового відділу хребта (L1-L4, передньо-задня проєкція), проксимального відділу стегнової кістки (шийка стегна, вертел, загальний стегновий сегмент) та великогомілкової кістки ампутованої та контралатеральної кінцівок.

Під час першого візиту вимірювання виконували за допомогою асистента у положенні стоячи на одній нозі. На наступних візитах для зменшення ризику падіння пацієнт перебував у протезі; після сканування протез знімали та зважували окремо, після чого для отримання фактичної маси тіла його масу віднімали від загальної ваги.

Отримані результати автоматично оброблялись програмним забезпеченням Dexxum T і виводились у вигляді значень BMD, BMC, T-score, Z-score. На основі цих даних розраховували динаміку змін BMD у відсотках від вихідного рівня до 6 та 12 місяців після реампутації.

#### **2.4. Методи математичної статистики та біоетичні аспекти дослідження**

Обробку даних виконували за допомогою стандартних методів описової та порівняльної статистики. Неперервні показники наведені як середнє значення та стандартне відхилення ( $M \pm SD$ ). Динаміку показників у межах групи (6 та 12 місяців) оцінювали за допомогою парного t-тесту ( $p < 0,05$ ).

Для порівняння незалежних груп застосовували непараметричний тест Краскала-Волліса з подальшим постхок аналізом тестом Манна-Уїтні. Категоріальні дані з малими очікуваними частотами аналізували за допомогою точного тесту Фішера.

Взаємозв'язок між локальними змінами BMD та інтегральними рентгенологічними показниками (ІРІ) визначали за допомогою коефіцієнтів кореляції Пірсона ( $r$ ) для даних з нормальним розподілом та Спірмена ( $\rho$ ) для ненормальних. Статистично значущими вважали зв'язки при  $p < 0,05$ . Для оцінки одночасного впливу клінічних та хірургічних факторів на динаміку BMD та ІРІ застосовували множинну лінійну регресію з розрахунком коефіцієнтів регресії, стандартних помилок та  $r$ -значень. Відповідність моделі оцінювали за множинним коефіцієнтом кореляції ( $R$ ), коефіцієнтом детермінації ( $R^2$ ), нормованим  $R^2$  та F-тестом (ANOVA).

Вплив окремих факторів на динаміку BMD та ІРІ оцінювали за допомогою одного та багатофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA) для визначення частки варіабельності залежної змінної, пояснюваної незалежними факторами.

Дослідження проводились згідно з рекомендаціями комісії з біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (протокол № 4 від 23.09.2022 р.). Усі процедури для лабораторних тварин виконувались відповідно до Європейської конвенції про захист хребетних тварин (Страсбург, 1986) та Директиви 2010/63/ЄС про захист тварин, що використовуються в наукових цілях.

Основні положення розділу представлені в публікаціях: [1, 2, 6, 7].

### РОЗДІЛ 3

## РЕМОДЕЛЮВАННЯ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ КУКСИ ПРИ РІЗНИХ РЕЖИМАХ МЕХАНІЧНИХ НАВАНТАЖЕНЬ В УМОВАХ ГЕРМЕТИЧНОГО І НЕГЕРМЕТИЧНОГО ЗАКРИТТЯ КІСТКОВОМОЗКОВОГО КАНАЛУ

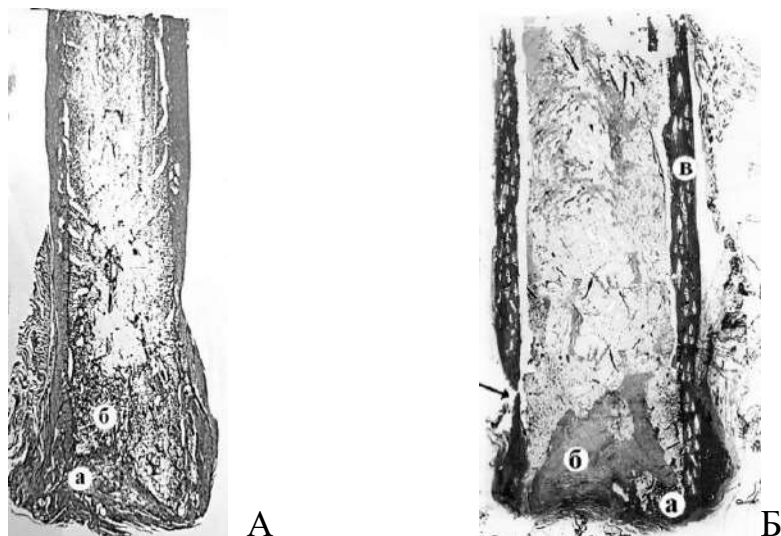
### 3.1. Ремоделювання куksi кістки з міопластикою без механічного навантаження

1 серія – міопластика без механічного навантаження (9 спостережень).

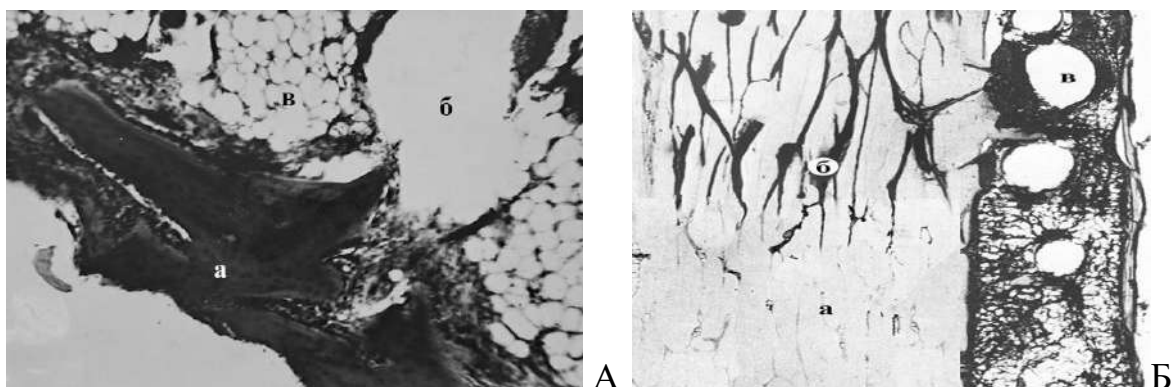
Термін 6 тижнів, 3 спостереження.

В усіх спостереженнях сформовані куksi циліндричної форми (рис. 3.1 А, 3.1 Б, 3.2 А). На кінці опику кістки на основі ендостального кісткоутворення починала формуватись кісткова замикаюча пластинка з примітивних кісткових балок. Судини міжбалкових просторів періостального і ендостального кісткоутворення були різнокаліберні з явищами підвищеної проникності. По лінії торцевої поверхні опику і вглиб кістковомозкового каналу виявлялась щільна волокниста тканина. В неї зі сторони кістковомозкового каналу і потовщеного окістя вросли судини синусоїдного типу та клітинно-волокниста тканина остеобластичного типу. В кістковомозковому каналі спостерігались розширені судини з нечіткими контурами стінок, нерівномірним заповненням тушшю і її дифузиею в оточуючі тканини. Визначалась значна кількість судин синусоїдного типу і тканинних кіст, зв'язаних з мікросудинною сіткою. Кортикальна діафізарна пластинка витончена, з дистрофічними змінами, спонгізацією, локальною резорбцією. На значних за площею ділянках знаходилась стара безостеоцитна кісткова тканина. Частина кісткових балок з мікротріщинами. У двох випадках виявлені неповні стресові переломи кортикальної діафізарної пластинки. Опил кістки містив аваскулярні ділянки (рис. 3.2 Б). Поряд з площиною опику спостерігались розширені гаверсові і фолькманівські канали. В них були розташовані поодинокі розширені і дрібні множинні проліферуючі мікросудини з

дифузією туші в периваскулярний простір. В міжбалкових просторах визначались остеобластична тканина та набряк кісткового мозку.



**Рис. 3.1.** Гістотопограми. А: зарощення отвору кістковомозкового каналу щільною волокнистою тканиною (а); балки ендостального кісткоутворення (б). Б: балки ендостального кісткоутворення (а), зарощення отвору кістковомозкового каналу щільною волокнистою тканиною (б), спонгізація кортикальної діафізарної пластинки, стрілка – щілина стресового перелому (в). Гематоксилін та еозин. х2,5.

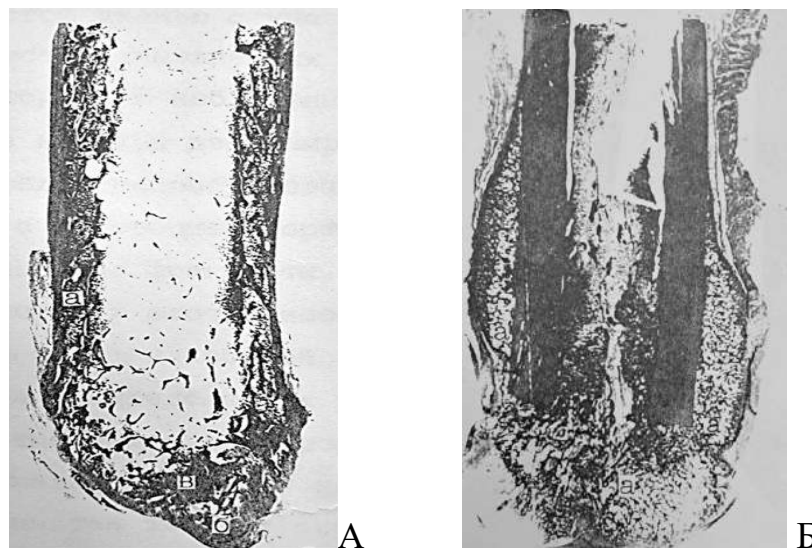


**Рис. 3.2.** Мікрофотографії. А: ендостальний регенерат з незрілої кісткової тканини на кінці кукси (а); тканинна кіста (б), жировий кістковий мозок (в). Гематоксилін та еозин. х90. Б: аваскулярність кортикальної діафізарної пластинки на кінці кукси (а); значне розширення судин кортикальної діафізарної пластинки в проксимальній частині (б).

(б); мікрокісти в кістковомозковому каналі вздовж ендостальної поверхні (в). Просвітлений зріз. x18.

Термін 10 тижнів, 3 спостереження.

У 2-х спостереженнях сформований конусоподібний (рис. 3.3 А), в 1-му – булавоподібний кінець кукси (рис. 3.3 Б). Ендостальне і періостальне кісткоутворення в зоні кінця кукси зменшувалось, хоча було представлено більш зрілими балковими структурами. Кісткова тканина частково сформованої замикаючої пластинки різного ступеню зрілості, що свідчить про незавершеність ремоделювання.



**Рис. 3.3.** Гістотопограми. А: кукса з деформованим внаслідок асиметрії конусоподібним кінцем, потовщена та спонгізована діафізарна кортикальна пластинка (а); конусоподібний кінець (б); ендостально утворені кісткові балки (в). Б: Кукса зі зміненою формою у зв'язку з майже повним розсмоктуванням кінців кортикальної діафізарної пластинки і формуванням на цій ділянці ендостально-періостальних регенератів (а). Гематоксилін та еозин. x2,5.

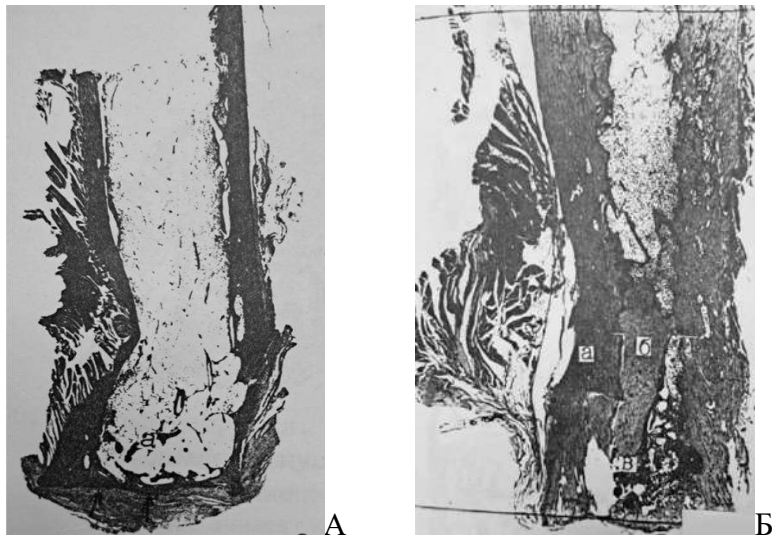
Кортикальна діафізарна пластинка тонка. Спостерігалась її резорбція по ходу судинних каналів і зі сторони медулярної порожнини. В зонах резорбції кісткової тканини сформувались кістковомозкові порожнини, заповнені пухкою волокнистою

тканиною, жировим кістковим мозком, капілярами синусоїдного типу, тканинними кістами. Процеси остеокластичної резорбції викликали вогнищеву спонгізацію, витончення кортикальної пластинки, зміну форми кукси. На окремих ділянках кортикальна діафізарна пластинка втрачала остеонну будову. В компактній кістці спостерігали лізис остеоцитів, порожні остеоцитарні лакуни, некроз вмісту центральних каналів, зникнення клітин в гаверсових каналах. В дистальному і проксимальному відділах кістковомозкової порожнини спостерігалась набрякла пухка волокниста тканина з судинами синусоїдного типу. В двох випадках відмічалось викривлення вісі кукси з її розширенням в проксимальному відділі кістковомозкового каналу після перенесеного стресового перелому.

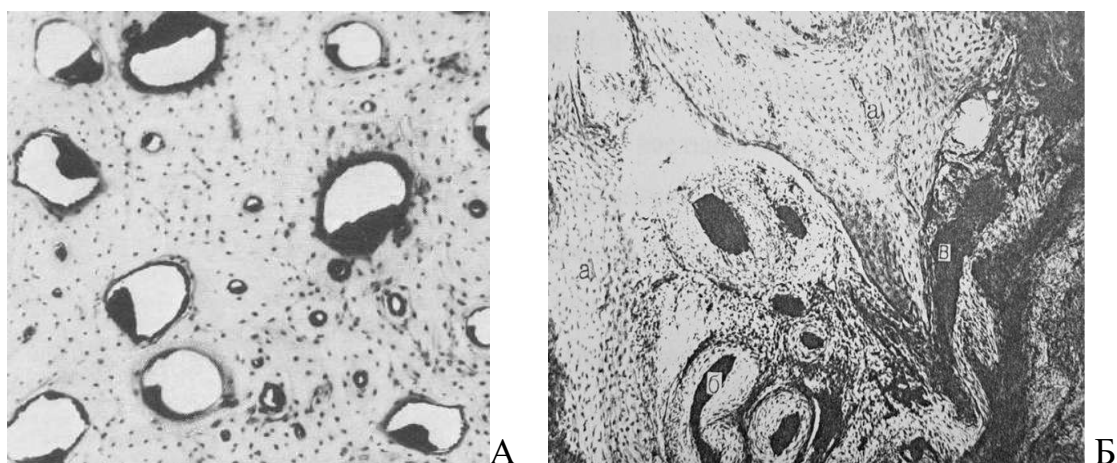
Термін 18 тижнів, 3 спостереження.

Форма кукси в одному спостереженні була умовно циліндричною у зв'язку з викривленням, в одному – конусоподібною, а ще в одному – роздвоєною (рис. 3.4 А, 3.4 Б). Для всіх спостережень цього терміну характерними були прогресуюче зменшення мікроциркуляторної сітки, порушення судинної проникності, розвиток периваскулярного набряку (рис. 3.5), зникнення клітин в судинних каналах кортикальної діафізарної пластинки, резорбція кісткової тканини по ходу судинних каналів і ендостальної поверхні на фоні зниження проліферативних процесів у кістковій і кістковомозковій тканинах, часткове заміщення жирового кісткового мозку пухкою волокнистою тканиною. Спостерігались виразні явища ремоделювання з переважанням резорбції з утворенням широких міжкісткових просторів (рис. 3.6). Гаверсові канали залишались розширеними. Наступало значне розсмоктування кісткових структур з вогнищевою інфільтрацією плазматичними та лімфоїдними клітинами. Рарефікація супроводжувалась зменшенням кількості і товщини кісткових балок, а також клітинних елементів. В кісткових порожнинах витончених кісткових балок зникали остеоцити. Всередині кісткових балок з'являлись мікротріщини. Мікропереломи кісткових балочок супроводжувались незначними крововиливами. В них формувались утворення, що скріплювали краї зламаних кісткових балок, будучи основою, на якій розвивались репаративні процеси. В набряклому кістковому мозку відмічалась проліферація фіброретикулярних клітинних елементів з появою ділянок

волокнистого кісткового мозку. Спостерігались розширені вени і численні капіляри синусоїдного типу. В одному спостереженні між балками ендостального кісткоутворення виявлялись просвіти а. nutriticia і її гілок, які переходили з кістковомозкової порожнини у волокнисте оточення кукси і створювали перешкоди для формування кісткової замикаючої пластинки (рис. 3.5 Б).

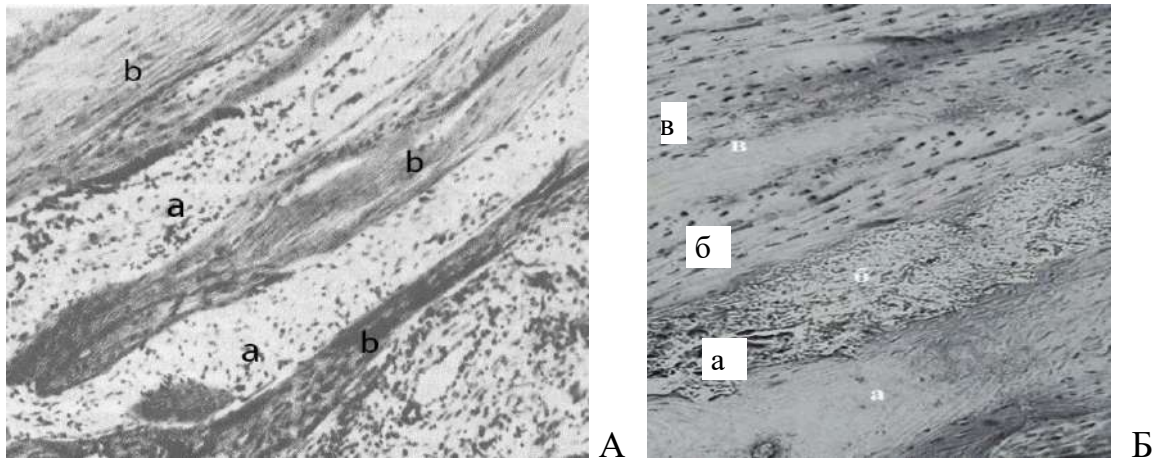


**Рис. 3.4.** Гістотопограми. А: кукса з викривленням перебудованої кортикальної діафізарної пластинки після перелому. Б: кукса неправильної форми з деформованою кортикальною діафізарною пластинкою (а); зарощення частини кістковомозкового каналу щільною сполучною тканиною (б); кістковий виріст (в). Гематоксилін та еозин.  $\times 2,5$ .



**Рис. 3.5.** Мікрофотографії. А: периваскулярний набряк у розширених гаверсових каналах. Гематоксилін та еозин.  $\times 90$ . Б: ендостальний кістковий регенерат кінця кукси

(а) з наявністю в кістковомозкових просторах численних отворів живильної артерії (б), заповнених тушшю, і гілок венозного синусу (в). Гематоксилін та еозин. х78.



**Рис. 3.6.** Мікрофотографії. А: заповнені волокнистою тканиною широкі міжкісткові простори (а) кортикальної діафізарної пластинки з розсмоктуванням кісткової тканини (б). х90. Б: розсмоктування старої безостеоцитної кістки (а) з наявністю широких міжкісткових просторів, заповнених волокнистою тканиною (б) на межі з новоутвореною кістковою тканиною (в). Гематоксилін та еозин. х75.

В двох спостереженнях в компактному шарі визначалась незріла кісткова тканина після загоєння стресових переломів. В кістковомозковому каналі виявлялись ендостально утворені кісткові структури, що звужували його просвіт.

### **3.2. Ремоделювання кукси кістки з міопластикою та механічним навантаженням**

#### **3.2.1. Ремоделювання кукси кістки з міопластикою та механічним навантаженням енергією 0,5 мДж/мм<sup>2</sup>, частотою 2 Гц, 400 імпульсів за сеанс**

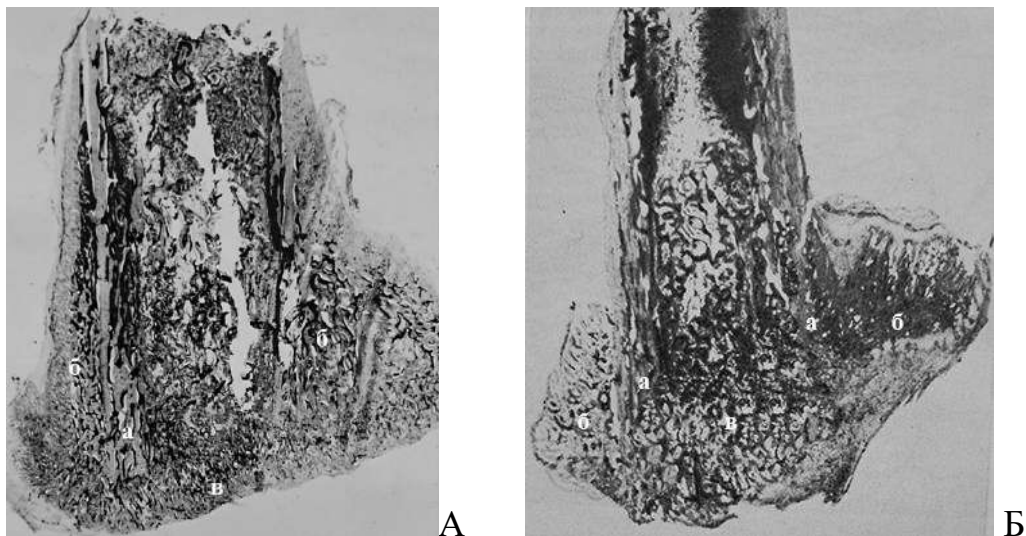
Міопластика з механічним навантаженням кукси кістки з подачею 400 імпульсів за сеанс 1 раз на день (15 спостережень).

Термін 6 тижнів, 5 спостережень. Механічне навантаження розпочато через 4 тижні після ампутації.

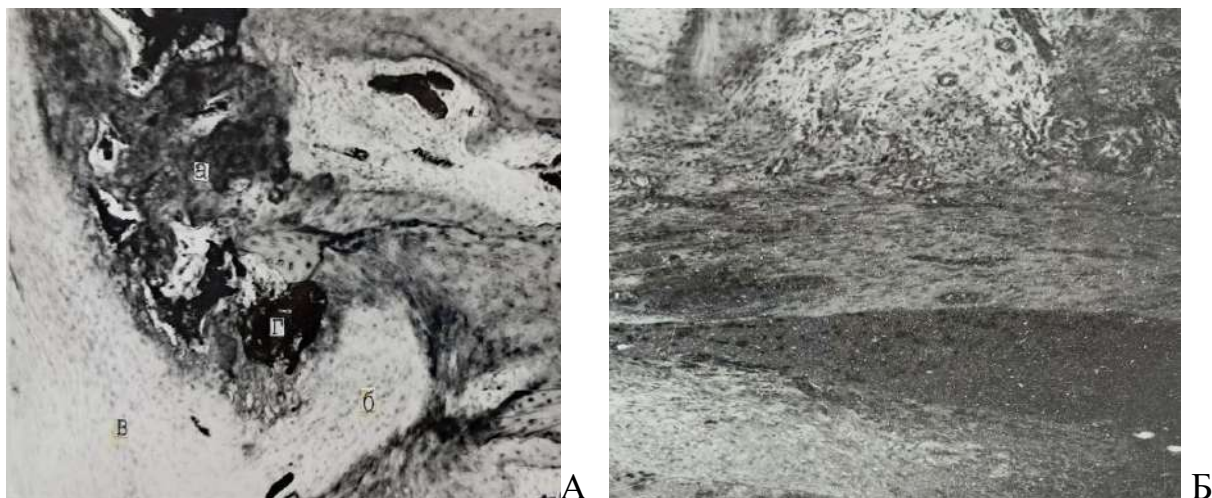
В усіх спостереженнях були сформовані кукси із значним розширенням кінця кістки за рахунок виразних періостально-ендостальних регенератів, які деформували кінець кукси надаючи йому булавоподібну форму (рис. 3.7). Внаслідок злиття цих відкладень контури кортикальної діафізарної пластинки в дистальному відділі не визначались. Кісткова замикаюча пластинка не сформована. В дистальному відділі кістковомозкового каналу визначались незрілі балки ендостального регенерату (рис. 3.8 А) та осередки некротизованого кісткового мозку. В набряклому кістковому мозку визначались численні капіляри синусоїдного типу та тканинні кісти. Останні мали нерівні стінки внаслідок розпаду і просякнення еритроцитами. Структура періостальних регенератів представлена балками різної зрілості. В одному спостереженні їх покривала широка зона гіалінового хряща. Відмічалась резорбція кінця кортикальної діафізарної пластинки та вогнища незрілої фіброзної тканини з осередками незрілих кісткових балок та ділянки хрящової тканини. Спостерігались посттравматичні крововиливи (рис. 3.8 Б) та запальна клітинна інфільтрація з поліморфноядерних лейкоцитів та плазматичних клітин. Частина хрящових клітин знаходилась в стані руйнації. В проксимальному відділі кортикальна діафізарна пластинка потовщена, спонгізована. Спостерігалось незначне розширення частини судинних каналів компактної безостеоцитної кістки. В багатьох з них клітинні елементи відсутні. У зв'язку з периваскулярним набряком відмічалось пристінкове розміщення капілярів. Відзначалось зменшення кількості та розміру остеоцитів, їх апоптоз та значне посилення остеокластичної резорбції кісткової тканини. Визначався плазмостаз, некроз вмісту центральних каналів. У трьох спостереженнях у місцях витончення кортикальної пластинки виявлені стресові переломи кісткових балок та остеобластична тканина з остеокластами.

В інших спостереженнях цього терміну на поперечному зрізі кортикальної діафізарної пластинки на 1,5-2 см від кінця кукси значна частина остеонного шару зазнала руйнації, яка викликала появу численних некрозів, лакун резорбції та ділянок секвестрації. Вище регенерата спостерігалась аваскулярність збереженого кінця кортикальної діафізарної пластинки і жирового кісткового мозку. Відмічалась проліферація судин потовщеного окістя. Новоутворені капіляри синусоїдного типу

були зв'язані з судинами оточуючих м'яких тканин та гаверсової системи. В міжбалкових просторах ендостального кісткоутворення визначались пухка волокниста тканина і густа сітка капілярів синусоїдного типу.



**Рис. 3.7.** Гістотопограми кінців булавоподібної кукси: А: резорбція кортикальної діафізарної пластинки (а), періостальне кісткоутворення (б), відсутність кісткової замикаючої пластинки (в), стресові переломи (стрілки). Б: резорбція кортикальної діафізарної пластинки (а), періостальні кістково-хрящові регенерати (б), ендостальне кісткоутворення (в), стресовий перелом (стрілка). Гематоксилін та еозин. x2.



**Рис. 3.8.** Мікрофотографії. А: незрілі кісткові структури (а) з участю хрящової тканини (б), волокнисто-хрящова і фіброзна тканина (в), заповнені тушшю судини

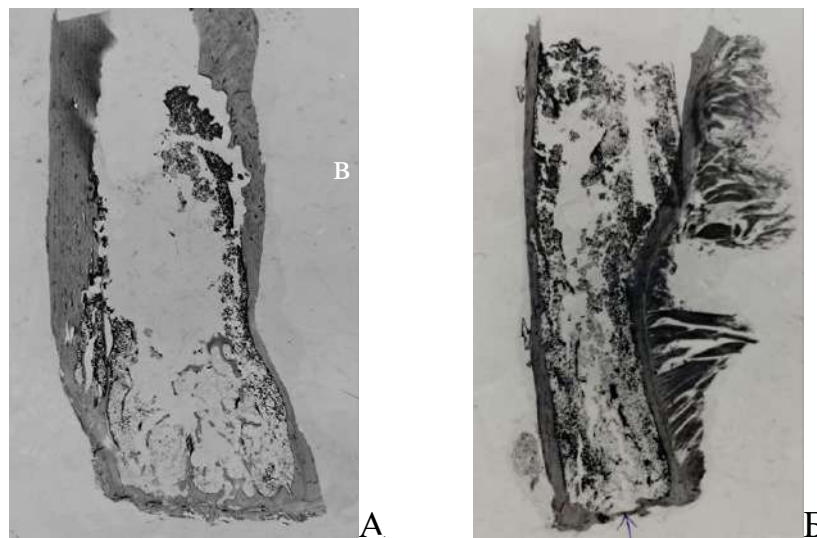
синусоїдного типу (Г) в міжбалкових просторах. Б: крововиливи у фіброзному прошарку торця кукси. Гематоксилін та еозин. x120.

В періостальних регенератах і поверхневих шарах кортикальної діафізарної пластинки вище зони розсмоктування спостерігалась зона остеокластогенезу та наявність широких судин, зв'язаних з судинами кістковомозкової порожнини. Мікросудини кортикальної діафізарної пластинки значно розширені. В кістковомозковому каналі визначались набряк жирового кісткового мозку та бідної клітинами пухкої волокнистої тканини зі значною кількістю синусоїдів і тканинних кіст. Визначались зруйновані еритроцити. Більшість тканинних кіст мали нерівні стінки внаслідок розпаду тканин і просякнення їх еритроцитами. Відмічалась дифузія туші за межі судинного русла.

Термін 10 тижнів, 5 спостережень. Механічне навантаження розпочато через 8 тижнів після ампутації.

В усіх 5-и спостереженнях отримані кукси умовно циліндричної форми. В двох з них відмічалось викривлення та нерівномірне потовщення кортикальної діафізарної пластинки (рис. 3.9 А, 3,9 Б). На кінці опилу спостерігався ендостальний регенерат, по нижньому краю якого сформувався кістковий замикаючий шар із незрілої кісткової тканини. В кістковій тканині в значній кількості були присутні остеобласти і остецити. По нижньому краю ендостального регенерата визначались зазубрини з наявністю гаушипових лакун та остеокластів. Кортикальна діафізарна пластинка була нерівномірно потовщена з ділянками деякого витончення. На відстані 1,5 см від кінця кукси з однієї сторони спостерігалась незріла кісткова тканина після зрощеного стресового перелому. З другої сторони кортикальна діафізарна пластинка витончена. Тут також виявлялась зона незрілої кісткової тканини. В цьому місці наступило викривлення кукси. В трьох інших спостереженнях в кортикальній діафізарній пластинці також виявлялись вогнищеві включення щільної волокнистої тканини, що свідчило про стресові мікропереломи і заміщення в цьому місці кісткової тканини грубоволокнистою. Спостерігалось подальше розширення частини гаверсових каналів. В них містились збільшені в діаметрі мікросудини з дифузиею туші в

периваскулярний простір. Визначались численні анастомози між судинами гаверсових каналів, кістковомозкової порожнини та судинами м'яких тканин, що оточували кістку. Відмічалось пристінкове розташування судин в кісткових каналах. На ендостальній поверхні кортикальної діафізарної пластинки виявлялись невеликі заглиблення, заповнені капілярами синусоїдного типу. В центрі кістковомозкового каналу визначалась бідна клітинами набрякла пухка волокниста тканина. Вона містила великі кістозні порожнини та численні судини синусоїдного типу. Судини венозної сітки були різко розширені. Відмічалась дифузія туші в периваскулярний простір.

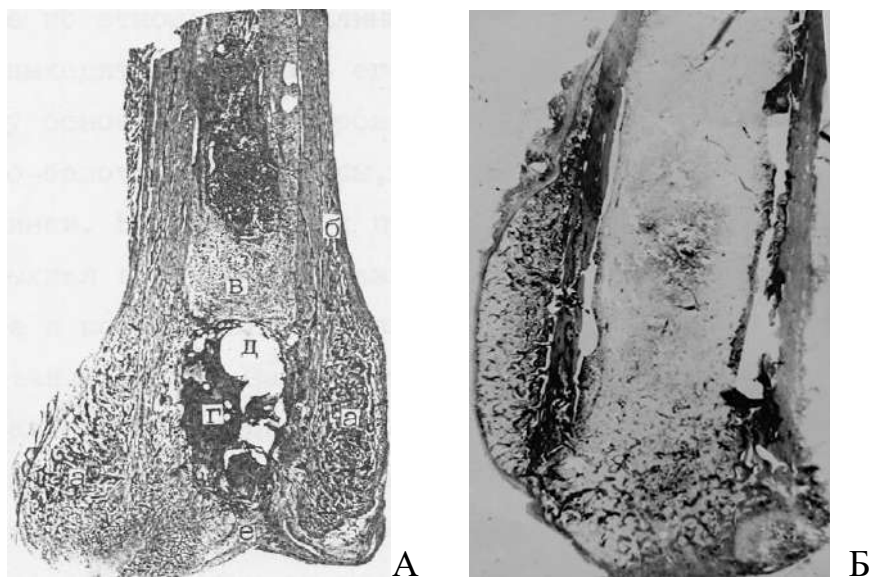


**Рис. 3.9.** Гістотопограми кінців кукс з формою, наближеною до циліндричної. А: витончена і викривлена та нерівномірно потовщена кортикальна діафізарна пластинка (а), балки ендостального кісткоутворення (б). Б: викривлена з однієї сторони кортикальна діафізарна пластинка (а), ендостальний регенерат (б), різко розширений кістковомозковий канал (в). Гематоксилін та еозин. х2.

Термін 18 тижнів, 5 спостережень. Механічне навантаження розпочато через 16 тижнів після ампутації.

В двох спостереженнях були сформовані кукси булавоподібної (рис. 3.10 А, 3.10 Б), в трьох – конусоподібної форми зі стресовими переломами. В одному випадку кортикальна діафізарна пластинка була потовщена, спонгізована, місцями витончена. В дистальному відділі наступила її повна резорбція. Потовщений кінець кукси сформований подібно епіфізарному відділу стегнової кістки. Кортикальна діафізарна

пластинка на значній відстані піддалась резорбції, завдяки чому періостальний і ендостальний регенерати злились. Проксимальний відділ кортикальної діафізарної пластинки спонгізований. В кістковомозковому каналі на відстані 3,5 см від кінця кукси утворилась м'якотканинна перетинка товщиною 1,5 см. З обох сторін від перетинки визначалась пухка волокниста тканина з великою кількістю капілярів синусоїдного типу та тканинних кіст. Вище перетинки в кортикальній діафізарній пластинці спостерігалась незріла кісткова тканина, що обумовлено недостатнім кровопостачанням та ремоделюванням. Дистальний відділ кістковомозкового каналу зарощений щільною волокнистою тканиною. В іншому спостереженні утворився деформований кінець кукси з викривленням вісі, збільшенням поперечного розміру за рахунок плоского поздовжньо розташованого періостального регенерату та злиття періостального і ендостального регенератів (рис. 3.10 Б). Як і в попередньому випадку дистальний кінець кісткової кукси на протязі двох сантиметрів розсмоктався.



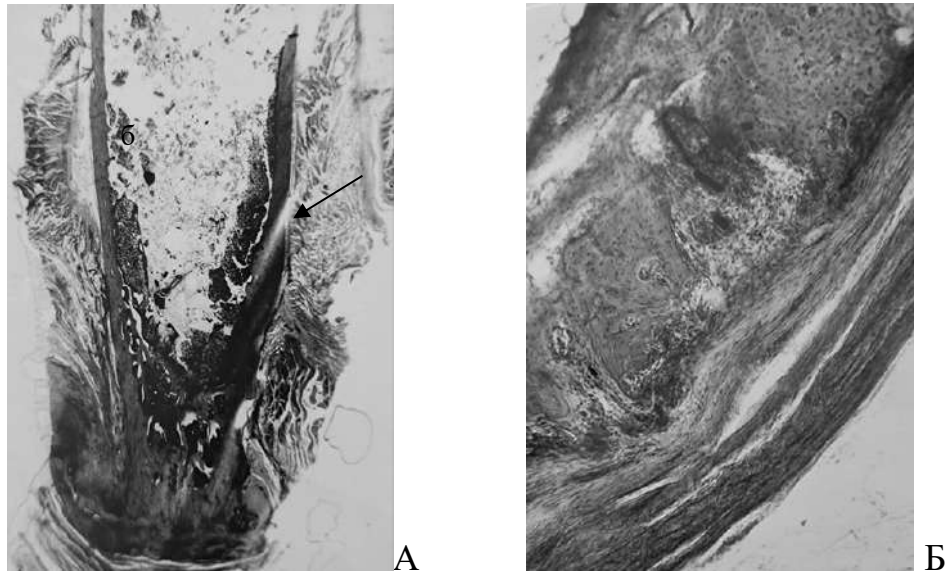
**Рис. 3.10.** Гістотопограми кінця кукси. А: у формі епіфіза, ендостально-періостальний регенерат на кінці кукси (а); спонгізована кортикальна діафізарна пластинка (б); перетинка з щільної сполучної тканини в кістковомозковому каналі(в); кістковий мозок (г), просякнута тушшю; отвори розширеного венозного синуса і живильної артерії (д); регенерат з щільної сполучної тканини, замикаючий кістковомозковий канал (е). Б: деформована кукса з рарефікацією і розсмоктуванням кінця кортикальної діафізарної пластинки, формуванням на значній протяжності

повздожнього плоского періостального регенерата (а); утворення ендостально-періостального регенерата неправильної форми (б). Гематоксилін та еозин. х2,5.

Спостерігались дегенеративно-дистрофічні і некротичні зміни кортикальної діафізарної пластинки і кісткового мозку. Кісткова замикаюча пластинка не сформована. Порушення процесів формування і ремоделювання кісткової тканини проявлялись в неоднорідності новоутворених кісткових структур кортикальної діафізарної та кісткової замикаючої пластинки, в яких ділянки фіброзної тканини межували з ділянками кісткової тканини, що мали неоднорідний склад та нерівномірне забарвлення. Таке різнобарв'я було свідченням порушення мінералізації новоутвореної кісткової тканини. Остання характеризувалась нерівномірністю остеонів, зменшенням кількості остеоцитів, наявністю значної кількості незаповнених остеоцитарних порожнин. На поверхні кісткових балок знаходились поодинокі остеобласти та значна кількість остеокластів, що свідчило про незавершеність ремоделювання кісткової тканини. Відмічали значне розширення частини мікросудин кортикальної діафізарної пластинки та кістковомозкової порожнини. В останній – незважаючи на численну кількість капілярів синусоїдного типу жировий кістковий мозок вогнищево аваскулярний. Місцями спостерігався його некроз, ділянки розпаду та детриту із зруйнованими еритроцитами. Внаслідок розпаду тканин стінки кіст були нерівні. Визначались ділянки просякнення тканин кістковомозкової порожнини тушшою. Інша частина мікросудин кортикальної пластинки та жирового кісткового мозку звужена. Їх кількість зменшилася. На кінці кукси відмічали перфорацію незрілого ендостального регенерата гілками живильної артерії з їх виходом в оточуючі тканини. Форма фіброзно-кісткових структур, які замикали кістковомозковий канал, неправильна.

В конусоподібних куксах відмічалась рарефікація і вогнищеве розсмоктування кортикальної пластинки (рис. 3.11 А). В останній визначались зони незрілої кісткової тканини (рис. 3.11 Б). Внаслідок резорбції і накладання новоутворених кісткових балок спостерігалась спонгізація кортикальної діафізарної пластинки. Продовжувались активні процеси ремоделювання гаверсової системи. В потовщеній кортикальній діафізарній пластинці спостерігали звуження гаверсових каналів. На

ендостальній поверхні пластинки судинні канали залишались розширеними. В них розміщувались новоутворені капіляри та клітинні елементи. Частина судин була заповнена плазматичною рідиною. В кістковомозковому каналі спостерігалась значна кількість судин синусоїдного типу і тканинних кіст. Відмічалась наявність неповного стресового перелому кортикальної діафізарної пластинки.



**Рис. 3.11.** А - гістотопограма конусоподібної кукси з зарощенням кінця кістково-фіброзним регенератом (а), витонченням кортикальної діафізарної пластинки (б) та стресовим переломом (стрілка). Гематоксилін та еозин.  $\times 2,5$ . Б - мікрофотографія. Незрілі кісткові балки на кінці конусоподібної кукси. Гематоксилін та еозин.  $\times 78$

### **3.2.2. Ремоделювання кукси кістки з міопластикою та механічним навантаженням енергією $0,5 \text{ мДж/мм}^2$ , частотою 2 Гц, 200 імпульсів за сеанс двічі на день**

Міопластика з механічним навантаженням кукси з подачею 200 імпульсів за сеанс двічі на день (9 спостережень).

Термін 6 тижнів, 3 спостереження. Механічне навантаження розпочато через 4 тижні після ампутації.

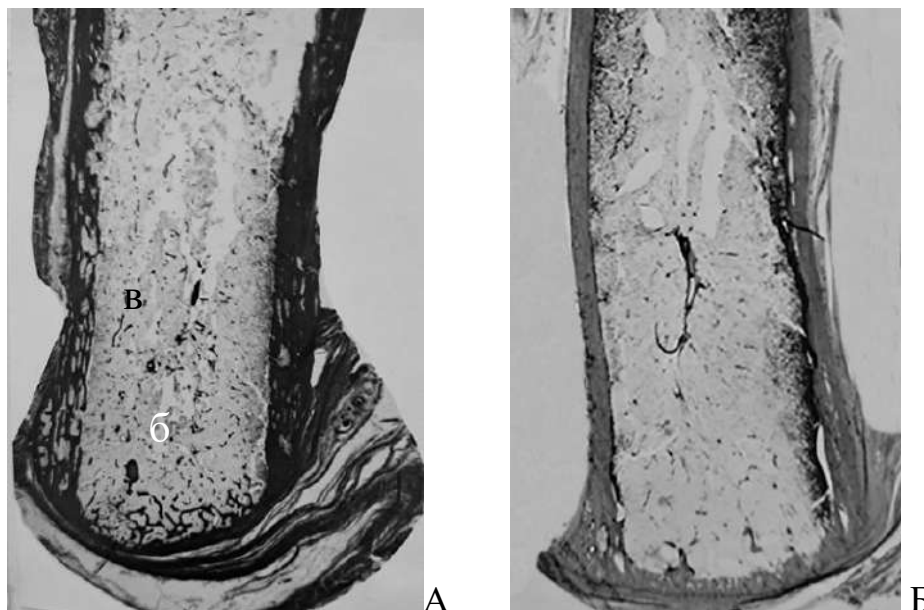
В усіх спостереженнях сформовані кукси з циліндричною формою кінця (рис. 3.12). Тут виявлялись ділянки аваскулярності кортикальної діафізарної пластинки. Дистальний відділ кістковомозкового каналу заповнений ендостальним регенератом.

Тут же визначалась волокниста тканина зі слідами крововиливів. Балки ендостального регенерата різного ступеня зрілості. Їх нижні краї розташовувались на різних рівнях. На частині протяжності кісткова замикаюча пластинка була сформована з незрілої кісткової тканини. В іншій частині пластинка представлена поодинокими кістковими балками і щільною волокнистою тканиною. Через регенерат в оточення кукси кістки проходили заповнені тушшю гілки живильної артерії. Збережений з одного боку край опилу кортикальної діафізарної пластинки містив численні зазубрини. Інший її край був значно резорбований. Міжбалкові простори були заповнені пухкою волокнистою тканиною із значною кількістю тканинних кіст, екстравазатів, судин синусоїдного типу. Клітинно-волокниста тканина інтенсивно фарбована тушшю. Товщина кортикальної діафізарної пластинки в зв'язку з її резорбцією по ендостальній та періостальній поверхнях неоднакова з чергуванням потовщень і витончень. В кістковомозковому каналі кінця кукси визначались набряклий жировий кістковий мозок, судини синусоїдного типу, кісти. Проксимальний відділ кукси містив жировий кістковий мозок, пухку волокнисту тканину, судини синусоїдного типу та тканинні кісти. Волокнисте оточення кінця кукси сформоване з пухкої та щільної сполучної тканини з прошарками хряща. В ньому виявлялись сліди післятравматичних крововиливів із запальною клітинною інфільтрацією.

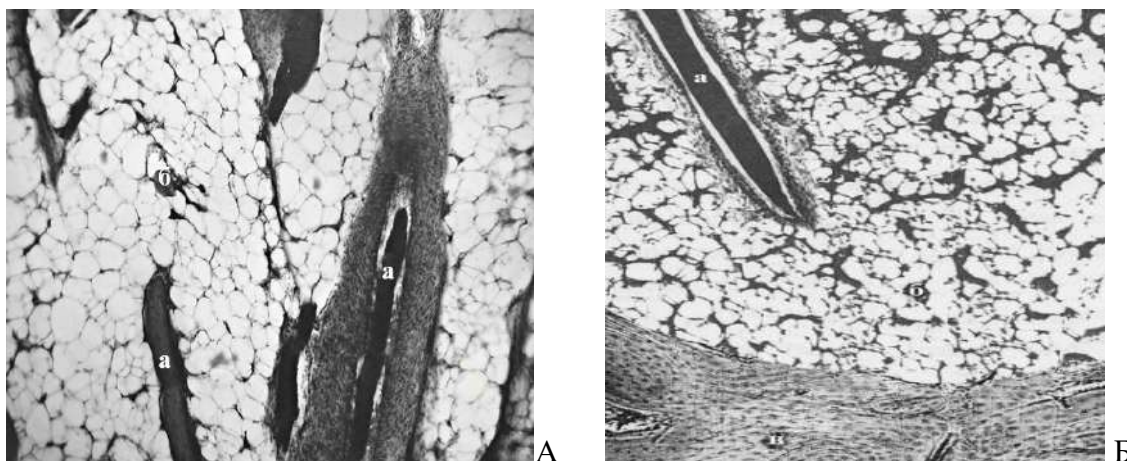
Термін 10 тижнів, 3 спостереження. Механічне навантаження розпочато через 8 тижнів після ампутації.

В усіх спостереженнях кукса кістки зберегла циліндричну форму і структуру характерну для діафіза (рис. 3.12 Б). Кортикальна діафізарна пластинка на всю довжину була однакової товщини. Резорбтивні процеси не вплинули на її структуру. На кінці кукси сформувалась тонка компактна замикаюча кісткова пластинка. Кістковомозковий канал в дистальному і проксимальному відділах заповнений жировим кістковим мозком з характерною для нього структурою та мікроциркуляцією. Привертає увагу майже повна відсутність капілярів синусоїдного типу та тканинних кіст. Переважали крупні магістральні судини (рис. 3.13 А). Звужені

гілки *a.nutricia* виявлялись на відстані 1,5 см від кінця кукси і не порушували цілісність кісткової замикаючої пластинки (рис. 3.13 Б).



**Рис. 3.12.** Гістотопограми. А: кукса з закругленим кінцем, кісткова замикаюча пластинка (а), спонгізація кортикальної діафізарної пластинки з однієї сторони (б), нерівномірне потовщення і витончення діафізарної пластинки (в). Ван Гізон. х2. Б: кукса циліндричної форми, кісткова замикаюча пластинка (а), кортикальна діафізарна пластинка (б). Гематоксилін і еозин. х2.



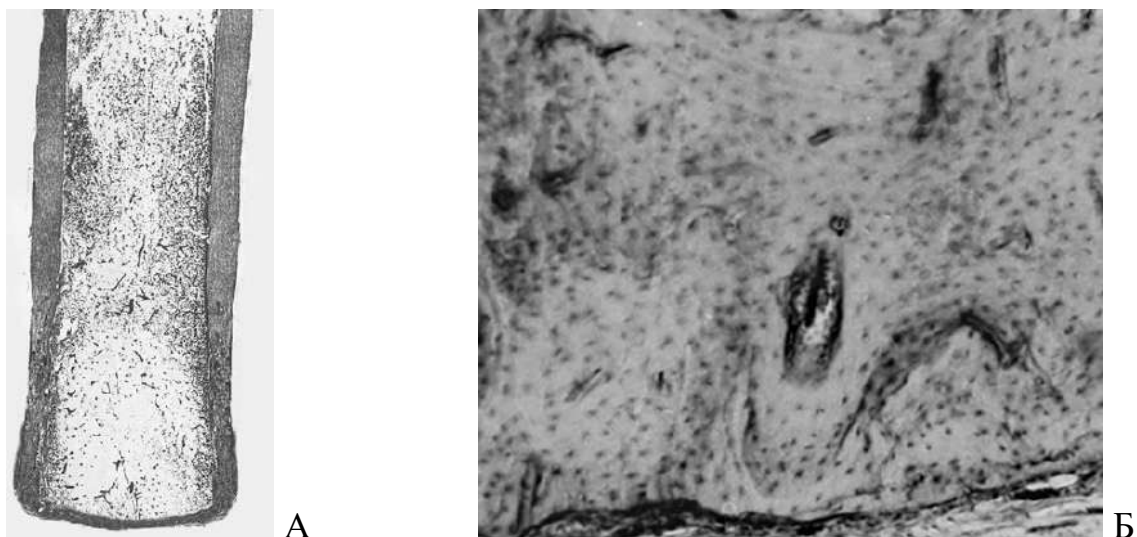
**Рис. 3.13.** Мікрофотографії. А – Крупні магістральні судини кістковомозкової порожнини: гілки *a.nutricia* (а), жировий кістковий мозок (б). Б – Редукована та звужена гілка живильної артерії серед жирового кісткового мозку: гілка *a.nutricia* (а),

жировий кістковий мозок (б), кісткова замикаюча пластинка (в). Гематоксилін і еозин. x 90.

Судини венозного відділу розширені. Ендостальна поверхня рівна. Периваскулярний набряк помірний. Структура кортикальної діафізарної пластинки звичайна. Гаверсові канали порівняно з попереднім терміном звужені. В них знаходяться артеріоли та венули, які анастомозують з судинами кісткового мозку. По ходу судинних каналів відмічалась незначна резорбція кісткової тканини.

Термін 18 тижнів, 3 спостереження. Механічне навантаження розпочато через 16 тижнів після ампутації.

В усіх спостереженнях кукса кістки зберігала циліндричну форму (рис. 3.14 А). Кістковомозковий канал в дистальному і проксимальному відділах містив жировий кістковий мозок і пухку волокнисту тканину. Його замикала кісткова замикаюча пластинка із зрілої (рис. 3.14 Б) і не зовсім зрілої кісткової тканини з явищами ремоделювання. Кортикальна діафізарна пластинка вогнищево спонгізована, потовщена.



**Рис. 3.14.** А - Гістотопограма кінця кукси: кісткова замикаюча пластинка (а), кортикальна діафізарна пластинка з нерівномірністю її товщини (б). Гематоксилін і еозин. x2. Б - Мікрофотографія. Кісткова замикаюча пластинка із зрілої компактної тканини. Гематоксилін і еозин. x 90

В компактній кістці відмічались незначні зміни, місцями відсутність остеоцитів. В інших місцях на поверхні нових сформованих кісткових структур спостерігалась велика кількість секретуючих остеобластів та остеоцитів. Більшою була кількість порожніх остеоцитарних порожнин. Визначалась помірна резорбція кісткової тканини по ходу судинних каналів. В деяких місцях кортикальна діафізарна пластинка втрачала остеонну будову. У двох спостереженнях відмічені стресові переломи. Гаверсові канали помірно розширені на рівні попереднього терміну. В них визначались судини типу артеріол, венул, прекапілярів і остеогенна тканина. По стінках каналів відкладалась новоутворена кісткова речовина з добре пофарбованими ядрами остеоцитів. В пухкій волокнистій тканині та жировому кістковому мозку виявлялись поодинокі тканинні кісти та капіляри синусоїдного типу.

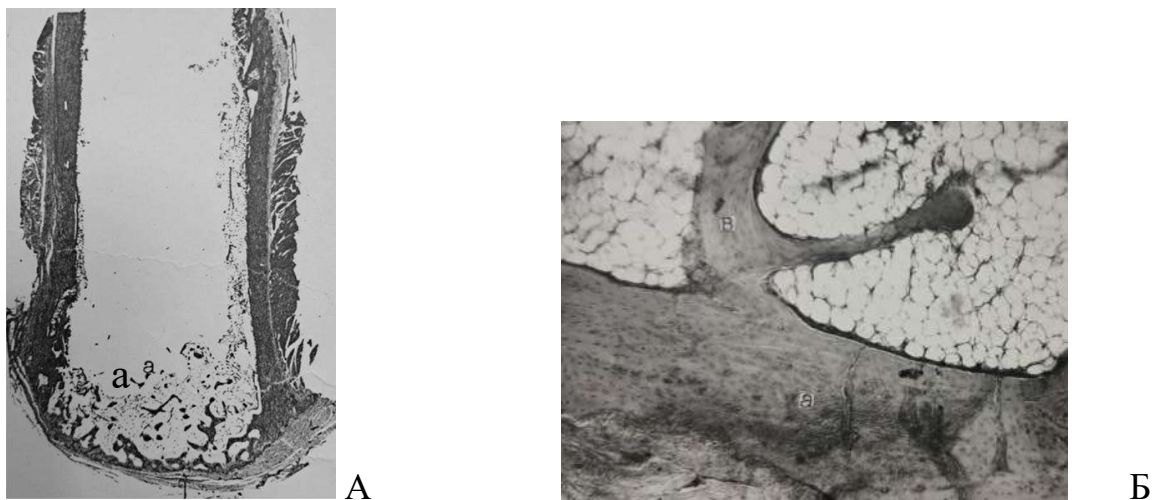
### **3.3. Ремоделювання кісткової тканини кукси після ампутації з кістковою пластикою без механічного навантаження**

Кісткова пластика без механічного навантаження (9 спостережень).

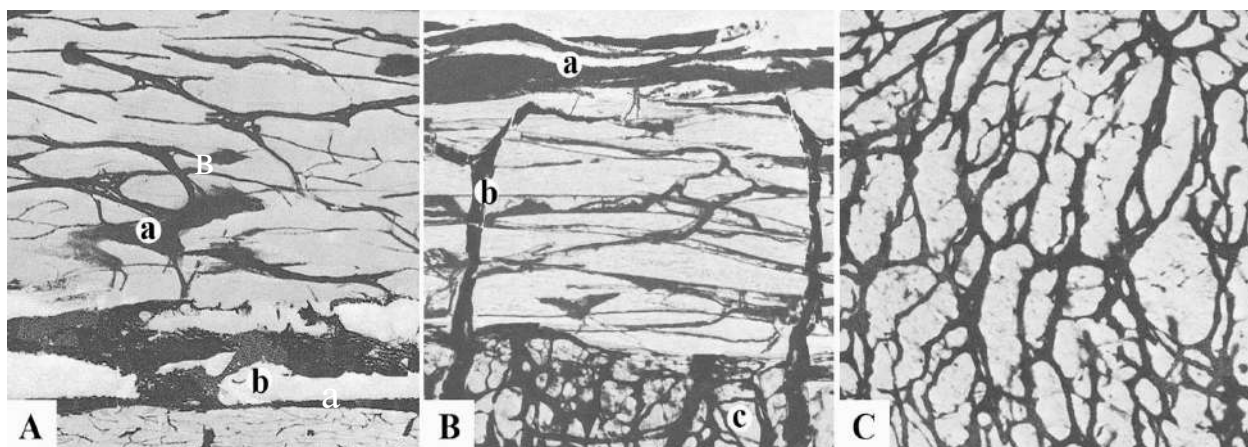
Термін 6 тижнів, 3 спостереження.

У всіх спостереженнях сформовані кукси циліндричної форми з незначним розсмоктуванням країв кортикальної діафізарної пластинки в місці її контакту з трансплантатом, що герметизував кістковомозкову порожнину (рис. 3.15 А). Ремоделювання тонкого кісткового трансплантата проходило шляхом його заміщення ендостальною кістковою тканиною і формуванням кісткової замикаючої пластинки. На кінці кукси в кістковомозковому каналі спостерігалась негуста сітка кісткових балок. Кісткова тканина замикаючої пластинки майже зріла (рис. 3.15 Б). Підвищений внутрішньокістковий тиск створював і підтримував потік інтерстиціальної рідини в перилакунарній системі, який забезпечував гомеостаз. Крім цього кровопостачання посилювалось за рахунок судин оточуючих м'яких тканин та періоста (рис. 3.16). Спостерігалось розширення гаверсових каналів з наявністю мікросудин і тканинних

елементів. В міжбалкових просторах визначався жировий кістковий мозок, пухка волокниста тканина, судини синусоїдного типу.



**Рис. 3.15.** А - Гістотопограма кукси циліндричної форми з незначною рарефікацією і вогнищевою спонгізацією кінця кортикальної діафізарної пластинки; стрілка – кісткова замикаюча пластинка; балки ендостального кісткоутворення (а). Гематоксилін та еозин.  $\times 2,5$ . Б - Мікрофотографія. Кісткова замикаюча пластинка компактної будови (а), з невеликими узурами (стрілка), щільна волокниста тканина, що облямовує пластинку (б), ендостальна балка (в). Гематоксилін та еозин.  $\times 90$ .



**Рис. 3.16.** Мікрофотографії. А - Різке розширення мікросудин кортикальної діафізарної пластинки (а), великі кісти кістковомозкової порожнини (б). В - Значне розширення періостальної судинної мережі (а), судинний анастомоз (б), розширені

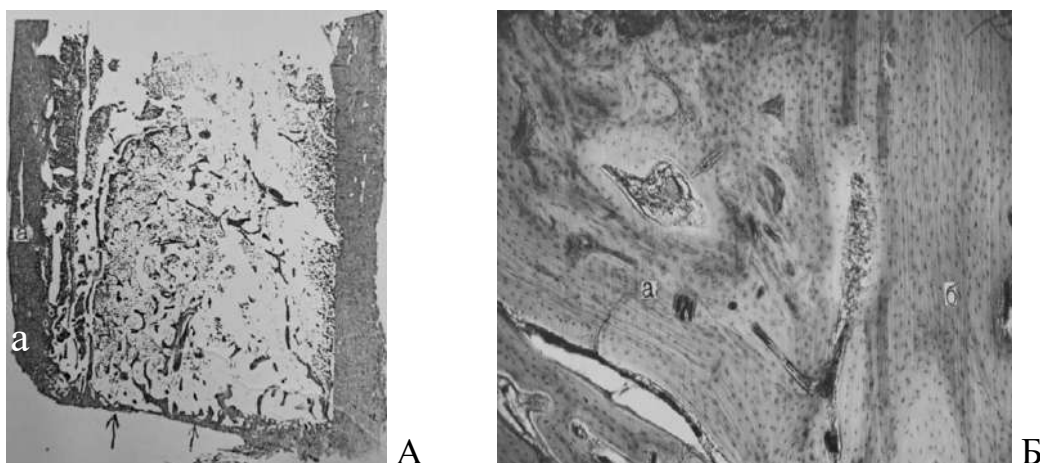
судини кістковомозкової порожнини (в). С - Розширення судин кістковомозкової порожнини. Просвітлені зрізи. х50.

В проксимальному відділі кістковомозкового каналу спостерігався жировий кістковий мозок, судини синусоїдного типу. Кортикальна діафізарна пластинка по всій довжині однакової товщини. Незначна резорбція по ендостальній поверхні була рівномірною. На тлі процесів остеорезорбції відмічалось інтенсивне відкладення новоутвореної кісткової речовини з добре пофарбованими ядрами остеоцитів по стінках каналів. В деяких ділянках відсутні остеоцити. На поверхні нових кісткових структур визначалась значна кількість секретуючих остеобластів та остеоцирів. В одному спостереженні визначався стресовий перелом кортикальної діафізарної пластинки.

Термін 10 тижнів, 3 спостереження.

В усіх спостереженнях форма кінця кукс була циліндричною. Зберігалось розширення судинних каналів кортикальної діафізарної пластинки. По всій протяжності кукси у поверхневих шарах кортикальної діафізарної пластинки визначалась мережа широких судин, які тісно анастомозували з судинами періоста та медулярної порожнини. Судини останньої залишались розширеними. В дистальному відділі кукси зустрічались поодинокі судини синусоїдного типу і тканинні кісти. Кінці кукс були плоскими. Спонгізована кортикальна діафізарна пластинка прослідковувалась по всій довжині кукси. Відмічалась її резорбція та деяке витончення по ендостальній поверхні (рис. 3.17 А, Б). В дистальному відділі кістковомозкового каналу на значній відстані вздовж спонгізованої кортикальної діафізарної пластинки виявлялась сітка не зовсім зрілих кісткових балок. Вони були витончені й узуровані. Тут спостерігався стресовий перелом. На поверхні кісткової тканини відмічалось значне зменшення кількості активних остеобластів. В проксимальних відділах спостерігався жировий кістковий мозок і пухка волокниста тканина із заповненими тушню мікросудинами. На тлі відновлення старих і росту нових внутрішньокісткових магістральних судин кількість синусоїдних капілярів значно зменшилась. Новоутворення кісткової тканини в судинних каналах значно зменшилось. Кісткова

замикаюча пластинка остеонно-балкової структури. Волокнисте оточення кукси кістки потовщене, оформлене в ураганну структуру.

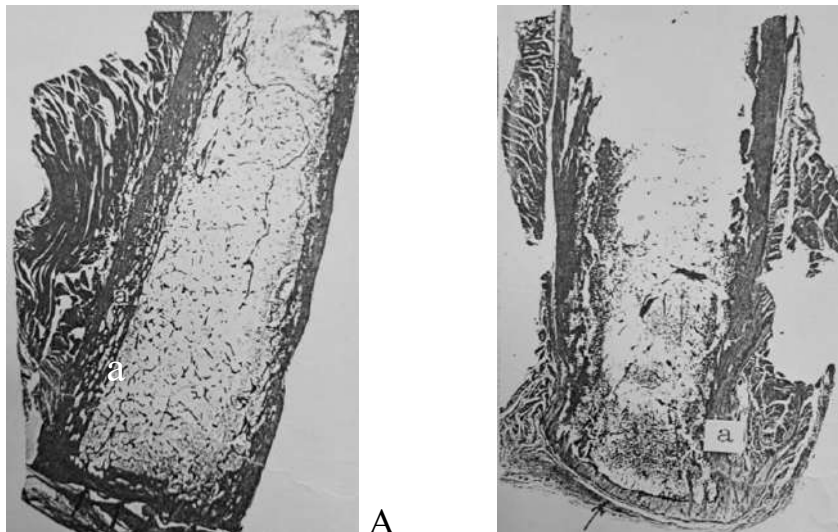


**Рис. 3.17.** А - Гістотопограма кукси циліндричної форми: кортикальна діафізарна пластинка нерівномірної товщини з рарефікацією (а); кісткова замикаюча пластинка (стрілка). Гематоксилін та еозин.  $\times 2,5$ . Б - Мікрофотографія. Кісткова замикаюча пластинка остеонно-балкової будови (а), що починається від внутрішньої поверхні кортикальної діафізарної пластинки (б). Гематоксилін та еозин.  $\times 90$ .

Термін 18 тижнів, 3 спостереження.

В усіх спостереженнях сформовані кукси циліндричної форми. В одному з них тонкий кортикальний трансплантат на торцевій поверхні був заміщений балковою структурою кісткової замикаючої пластинки з не зовсім зрілої кісткової тканини. В інших двох кісткова замикаюча пластинка була компактної будови, а кортикальна діафізарна пластинка з початковими явищами розвитку остеопорозу (рис. 3.18 А). Кортикальна діафізарна пластинка на значній відстані від краю була спонгізована (рис. 3.18 Б). В цьому ж спостереженні відмічалось розсмоктування кісткової тканини по ходу судинних каналів і вздовж ендостальної поверхні кортикальної діафізарної пластинки. В значно розширених гаверсових каналах зустрічались капіляри синусоїдного типу. Спостерігалась нерівномірність і бідність мікросудинної сітки, явища пристінкового набряку (рис. 3.19 А). Виявлялись порожні лакуни остеоцитів. На поверхні кісткових трабекул спостерігалась активізація остеокластів. Остеобласти були в меншій кількості, що свідчить про незавершеність ремоделювання. Міжбалкові

простори заповнені жировим кістковим мозком і пухкою волокнистою тканиною, більшість судин була синусоїдного типу. В проксимальних відділах жировий кістковий мозок зі звичайною мікроциркуляторною мережею (рис. 3.19 Б). В одному спостереженні в місці входження в кістку живильної артерії внаслідок перенесеного стресового перелому визначалась незріла кісткова тканина.



**Рис. 3.18.** Гістотопограми кукс циліндричної форми. А –спонгізована кортикальна діафізарна пластинка (а). Б - Гематоксилін та еозин. вогнищева резорбція краю кортикальної діафізарної пластинки (а); кісткова замикаюча пластинка (стрілка). Гематоксилін та еозин.  $\times 2,5$ .



**Рис. 3.19.** Мікрофотографії. А - Виразне повнокрів'я мікроциркуляторної сітки кортикальної діафізарної пластинки та медулярної порожнини. Пристінковий набряк. Просвітлений зріз.  $\times 70$ . Б - Жировий кітковий мозок та внутрішньокісткові

магістральні судини. Заповнені тушшою живильна артерія (а) та венозний синус (б). Гематоксилін та еозин. х90.

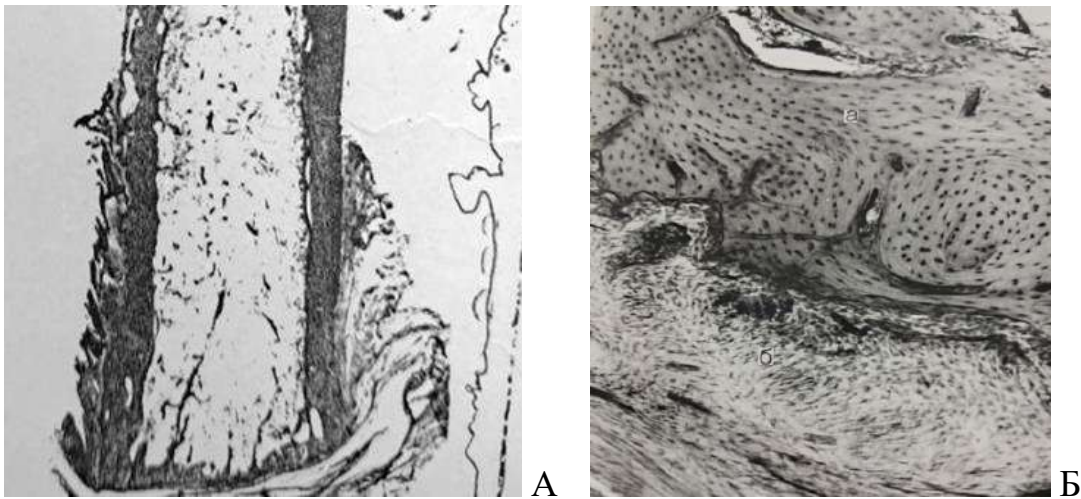
### **3.4. Ремоделювання кісткової тканини кукси після ампутації з кістковою пластикою та механічним навантаженням енергією 0,5 мДж/мм<sup>2</sup>, частотою 2 Гц, 400 імпульсів за сеанс**

Кісткова пластика з механічним навантаженням, 9 спостережень.

Термін 6 тижнів, 3 спостереження.

У всіх спостереженнях сформовані кукси органотипічної форми (рис. 3.20 А). На кінці кукси виявлялась негуста сітка ендостальних кісткових балок, по нижньому краю яких формувалась кісткова замикаюча пластинка. В двох препаратах вона складалась зі зрілої (рис. 3.20 Б), а в одному з не зовсім зрілої кісткової тканини. В міжбалкових просторах ендостального кісткоутворення у всіх спостереженнях виявлялась пухка волокниста тканина з прошарками фіброретикулярної остеобластичної тканини і судини мікроциркуляторного русла. Зустрічались поодинокі капіляри синусоїдного типу. В проксимальних відділах кістковомозкового каналу спостерігався жировий кістковий мозок з нормально розвинутою мікросудинною сіткою. Кортикальна діафізарна пластинка значно потовщена за рахунок періостальних накладень, які інтенсивно компактизувались. В їх периферичних відділах виявлялись розширені центральні канали. В глибоких відділах періостальні накладення повністю компактизовані. Судинні канали кортикальної діафізарної пластинки розширені. В одному випадку спостерігалось порушення їх напрямку, що свідчило про перенесений стресовий перелом. В них знаходились збільшені в діаметрі проліферуючі судини і новоутворені капіляри. Навколо них формувались кісткові структури типу остеонів. Вони рівномірно забарвлені. Судини типу артеріол, венул, посткапілярів в кісткових каналах розташовані пристінково внаслідок периваскулярного набряку. Гілки а. nutriticia в проксимальному відділі кістковомозкового каналу значно розширені. В остеобластичній тканині міжкісткових просторів визначалась значна кількість

остеобластів та остеокластів. Відбувався активний процес ремоделювання судинної системи та кісткової тканини без резорбції з формуванням компактною кістки за рахунок напластування нової пластинчастої кістки з добре пофарбованими ядрами остеоцитів.

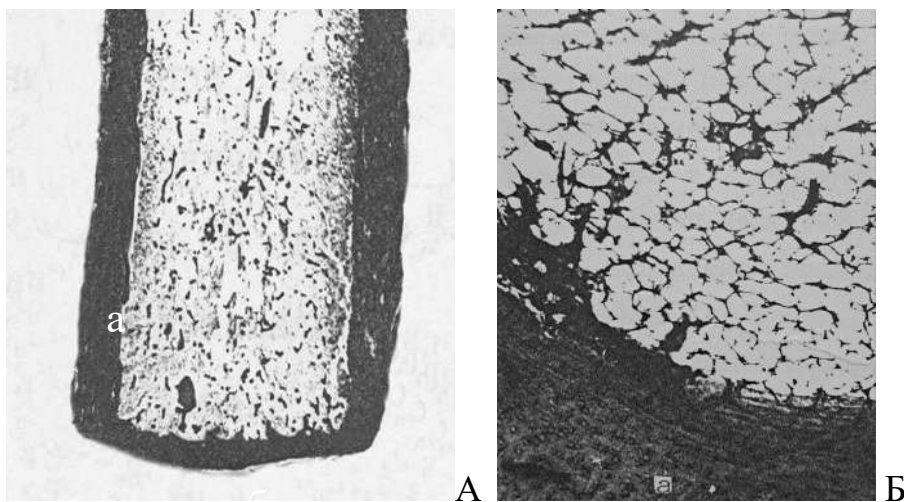


**Рис. 3.20.** А - Гістотопограма кукси циліндричної форми з компактною кістковою замикаючою пластинкою. Гематоксилін та еозин.  $\times 2,5$ . Б - Мікрофотографія. Кісткова замикаюча пластинка зі зрілої кісткової тканини – а; оточеної волокнистою тканиною – б). Гематоксилін і еозин.  $\times 90$

Термін 10 тижнів, 3 спостереження.

У всіх спостереженнях сформовані кукси циліндричної органотипічної форми (рис. 3.21 А). Відмічалась відсутність прогресування репаративних процесів ендостального і періостального кісткоутворення. Кортикальна діафізарна пластинка була значно потовщена за рахунок компактизації періостальних накладень. Вона добре контурувалась на всьому протязі. В місці входження а.nutricia спостерігали локальний остеопороз, мікропереломи і незрілу кісткову тканину. Кінець кукси закритий товстою замикаючою пластинкою із зрілої компактною кістковою тканини (рис. 3.21 Б). Порівняно з попереднім терміном наступило звуження судинних каналів кортикальної діафізарної пластинки. Структура кісткової тканини стабільна. Дистрофічних змін кісткової тканини і безклітинних ділянок не спостерігалось. В дистальному відділі кістковомозкового каналу жировий кістковий мозок із

заповненими тушшою мікросудинами, близькими до судин нормальної кістки. Капіляри синусоїдного типу та тканинні кісти поодинокі. На відміну від попередніх серій в судинній системі кістковомозкової порожнини спостерігалось переважання магістральних судин, які утворювались в процесі ангиогенезу, значно посиленого герметизацією кістковомозкової порожнини і підвищеним з сучасним напруженням, створюваним механічним навантаженням. В проксимальному відділі кістковомозкового каналу жировий кістковий мозок з характерною для норми судинною сіткою. Мікроциркуляторні зміни компенсаторного характеру завершувались.

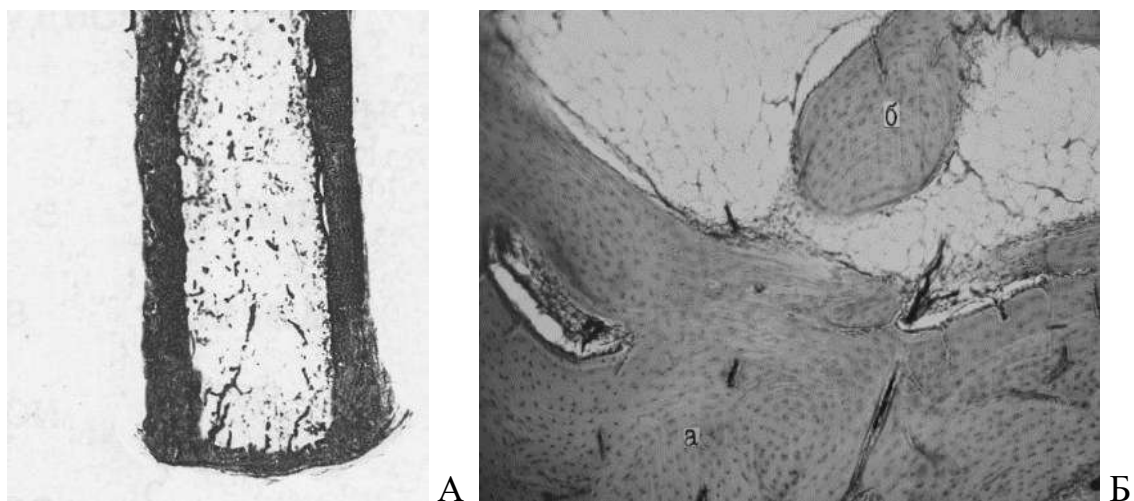


**Рис. 3.21.** А - Гістотопограма кукси циліндричної форми з рівномірно потовщеною кортикальною діафізарною пластинкою (а); кісткова замикаюча пластинка (б). Гематоксилін та еозин.  $\times 2,5$ . Б - Мікрофотографія. Кісткова замикаюча пластинка – а); мікроциркуляторна сітка жирового кісткового мозку на кінці кукси – б). Гематоксилін і еозин.  $\times 90$

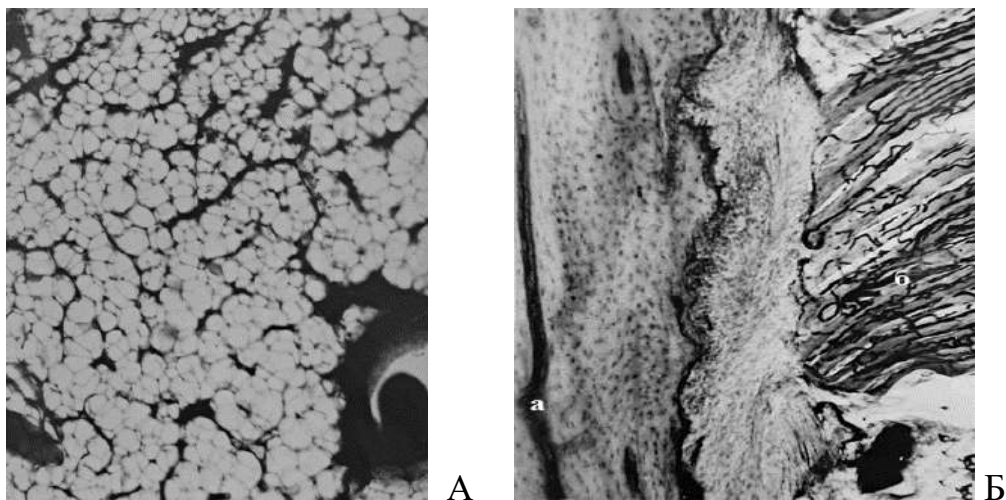
Термін 18 тижнів, 3 спостереження.

У всіх трьох спостереженнях сформовані кукси циліндричної форми з рівними потовщеними органної будови стінками кортикальної діафізарної пластинки і замикаючої кісткової пластинки компактної будови (рис. 3.22 А, Б). Ремодельовання кісткової, кістковомозкової та судинної систем завершувалось. Структура кортикальної діафізарної, кісткової замикаючої пластинок, кісткового мозку, макро-

та мікроциркуляторного русла були наближені до норми (рис. 3.23 А, Б). Нових процесів кісткоутворення не відмічено. Періостальні накладення повністю компактизовані.



**Рис. 3.22.** А - Гістотопограма кукси циліндричної форми з рівномірно потовщеною кортикальною діафізарною пластинкою. Гематоксилін та еозин.  $\times 2,5$ . Б - Мікрофотографія. Кісткова замикаюча пластинка компактної будови на кінці кукси (а), балка в кістковомозковому каналі (б). Гематоксилін та еозин.  $\times 2,5$ .



**Рис. 3.23.** Мікрофотографії. А – Жировий кістковий мозок кінця кукси з заповненими тушшою судинами мікроциркуляторного русла. Стан внутрішньокісткової мікроциркуляції наближений до норми. Б – Кортикальна діафізарна пластинка з налитими тушшою судинами (а), судини мікроциркуляторного русла (б) в м'язах. Гематоксилін та еозин.  $\times 90$ .

Таким чином, герметичне закриття кістковомозкової порожнини, поєднане з механічним навантаженням, сприяло оптимальному перебігу репаративного остеогенезу, активному адаптивному ремоделюванню кісткової тканини кукси без її попередньої резорбції і отриманню органотипічної форми.

Проведений морфометричний аналіз тканин ампутаційної кукси дозволив кількісно оцінити співвідношення остеогенної, хондрогенної та фіброгенної тканин (табл. 3.1). Статистичний аналіз підтвердив достовірні відмінності між групами ( $H = 17,14-15,64$ ;  $p < 0,01$  за критерієм Крускала-Волліса). Отримані результати свідчать про різний ступінь завершеності процесів репаративного остеогенезу та ремоделювання кісткової тканини залежно від виду пластики та функціонального навантаження.

У I групі (м'язова пластика без навантаження) вміст остеогенної тканини становив  $72,8 \pm 3,11\%$ , при цьому частка хондрогенної та фіброгенної тканин була значною ( $10,8 \pm 2,28\%$  та  $16,4 \pm 3,51\%$  відповідно). Така структура свідчить про переважання фіброзно-хрящового типу регенерату, незавершеність остеогенезу та негативний вплив відсутності механічного стимулу й ослабленого потоку інтерстиціальної кісткової рідини, що підтверджується наявністю дистрофічних змін і стресових переломів кортикальної діафізарної пластинки.

У II групі (м'язова пластика з навантаженням 400 імпульсів) спостерігалось зростання остеогенної тканини до  $78,6 \pm 2,70\%$  при одночасному зниженні хондрогенної та фіброгенної компонентів до  $10,2 \pm 1,31\%$  і  $11,2 \pm 3,35\%$ , відповідно. Це свідчить про часткову активацію остеогенезу під впливом дозованого механічного навантаження, яке покращує потік інтерстиціальної рідини та стимулює ангиогенез, проте морфологічна зрілість кукси залишалася обмеженою через відсутність кісткового трансплантату.

III група (м'язова пластика з помірним навантаженням  $2 \times 200$  імпульсів) демонструвала  $83,9 \pm 2,17\%$  остеогенної тканини,  $8,9 \pm 1,26\%$  хондрогенної та  $7,2 \pm 2,41\%$  фіброгенної. За морфометричними показниками ця група наближалася до

IV групи (кісткова пластика без навантаження:  $85,2 \pm 2,28\%$  остеогенної,  $8,4 \pm 1,12\%$  хондрогенної,  $6,4 \pm 2,51\%$  фіброгенної), що демонструє ефективність помірною

Таблиця 3.1

### Кількісна оцінка структури тканин ампутаційної кукси

Дослідні групи	Структура тканин, %		
	Остеогенна M±SD	Хондрогенна M±SD	Фіброгенна M±SD
I група (м'язова пластика без навантаження) (n=3)	72,8±3,11	10,8±2,28	16,4±3,51
II група (м'язова пластика з навантаженням 400 імпульсів) (n=5)	78,6±2,70	10,2±1,31	11,2±3,35
III група (м'язова пластика з навантаженням 200 імпульсів) (n=3)	83,9±2,17	8,9±1,26	7,2±2,41
IV група (кісткова пластика без навантаження) (n=3)	85,2±2,28	8,4±1,12	6,4±2,51
V група (кісткова пластика з навантаженням) (n=3)	91,2±2,17	4,6±1,14	4,2±1,64
H Kruskal - Wallis test	17.14	13.46	15.64
p-значення	0.0007	0.0037	0.0013

### Попарне порівняння груп за структурою тканин (тест Манна-Уїтні)

Групи	Остеогенна	Хондрогенна	Фіброгенна
I-II	0,03	0,15	0,12
I-III	0,01	0,05	0,02
I-IV	0,01	0,03	0,01
I-V	<0,01	<0,01	<0,01
II-III	0,04	0,25	0,05
II-IV	0,02	0,12	0,04
II-V	<0,01	0,01	0,01
III-IV	0,10	0,40	0,30
III-V	0,02	0,03	0,04
IV-V	0,01	0,02	0,03

**Примітка:**  $p < 0,05$  вважається статистично значущим.

механічного стимулу для часткового відновлення морфологічної зрілості кукси навіть без застосування кісткового трансплантату.

V група (кісткова пластика з навантаженням) характеризувалася максимальним вмістом остеогенної тканини –  $91,2 \pm 2,17\%$ , при мінімальних рівнях хондрогенної ( $4,6 \pm 1,14\%$ ) та фіброгенної ( $4,2 \pm 1,64\%$ ) тканин. Поєднання герметичного закриття кістковомозкової порожнини з дозованим механічним навантаженням забезпечувало завершене ремоделювання, формування органотипової циліндричної кукси та стабілізацію кортикальної пластинки. У цій серії відзначалася оптимальна орієнтація трабекул, відновлення ангиогенезу та формування ламелярної кісткової тканини, що є морфологічним критерієм зрілості регенерату.

Таким чином, морфометричні дані підтверджують визначальну роль режиму механічного навантаження та герметичного закриття кістковомозкової порожнини у спрямуванні репаративного остеогенезу та ремоделювання кісткової тканини кукси. III група демонструє, що помірно дозоване навантаження дозволяє частково компенсувати відсутність герметичного закриття, наближаючи морфологічну зрілість регенерату до показників кісткової пластики без навантаження (IV група). Поєднання кісткової пластики та механічного навантаження (V група) створює найсприятливіші умови для завершеного морфологічного та функціонального відновлення кістки.

### ***Висновок до розділу***

Відсутність механічних навантажень кукси кістки в I серії призводить до непрогнозованих порушень репаративного остеогенезу й ремоделювання, залежного не тільки безпосередньо від них, але й ослабленого розгерметизацією кістковомозкової порожнини потоку інтерстиціальної кісткової рідини з області високого тиску до низького. Отримані результати ремоделювання не можна вважати задовільними ні в ранній (6 тижнів), ні в наступні (10, 18 тижнів) терміни. В ранній термін виникли значні порушення кровопостачання, дистрофічні та некротичні процеси. В подальшому вони прогресували з формуванням в шести (66,6%)

спостереженнях патологічних форм кукси (конусоподібна, булавоподібна, роздвоєна, викривлена). Також в шести (66,6%) випадках виявлені стресові переломи кортикальної діафізарної пластинки. Ці патологічні порушення були викликані відсутністю механічного навантаження та слабким потоком інтерстиціальної кісткової рідини в перилакунарно-каналцевої системі і внаслідок цього недостатній остеоцитарній сигналізації на біохімічні процеси. Надто сильне механічне навантаження на куксу кістки в другій серії в ранні терміни є шкідливим внаслідок виникаючих локальних запальних змін на кінці кукси кістки, які викликають порушення процесів репаративної регенерації і ремоделювання. Крім цього, таке навантаження призводить до мікротромбозів частини кортикальних судин, зменшення чисельності їх формування при ангиогенезі, запусканню частини гаверсових каналів, появи надмірної кількості капілярів синусоїдного типу і тканинних кіст, які, в свою чергу, порушували остеогенез. Не виключено, що раннє або пізнє сильне механічне навантаження на кінець кукси викликало втому незрілих кісткових структур і, відповідно, порушення репаративних процесів.

Пізно розпочате механічне навантаження кукси кістки в термін 16 тижнів не досягає мети покращення васкуляризації й остеогенезу, оскільки в цей період розвиваються мікротромбози судин, остеопороз і незворотні зміни в структурі кісткової тканини, втрачається механочутливість, активність та тривалість життєвого циклу остеобластів, зменшується кількість одиниць ремоделювання. Тривала відсутність нормального потоку інтерстиціальної кісткової рідини впливає й на ангиогенез. Розвинута в термін до 10 тижнів судинна мережа внаслідок ослабленого потоку рідини і зменшення рекрутування кількості ендотеліальних клітин гальмується в своєму розвитку. Більш потужні судини, такі, як внутрішньокісткові магістральні артеріоли і прекапіляри, не утворюються. Створюються дрібні судини у вигляді капілярів, посткапілярів і значної кількості капілярів синусоїдного типу. В гаверсових каналах переважали прекапіляри і посткапіляри. Відмічалась значна кількість синусоїдних капілярів, які в нормі в мікросудинній системі відсутні. Судини фолькманівських каналів крім посткапілярів також містили значну кількість капілярів синусоїдного типу. Мікросудини кісткового мозку були представлені капілярами

синусоїдного типу і значною кількістю тканинних кіст. Внаслідок сильного навантаження і значних порушень кровопостачання в десяти випадках (66,6 %) спостерігали патологічне ремоделювання зі зміною форми кінця, а в двох – викривлення внаслідок загострених стресових переломів.

Більш слабе механічне навантаження 200 імпульсів, два рази на день з перервою для зняття втоми з структурних елементів кісткової тканини вже в термін 6 тижнів сприяло формуванню кукси зі збереженою циліндричною формою. Не відмічалось мікротромбозів судин, запусіння гаверсових каналів, меншим був перилакунарний набряк. Збільшення міцності кістки можна пояснити й ущільненням кісткової тканини. Слід підкреслити, що навіть в цей термін мікроциркуляція і репаративні процеси забезпечували стабільність форми кукси, хоча було порушене формування кісткової замикаючої пластинки з перфорацією недосконалого регенерата гілками живильної артерії. Кровопостачання в більшості забезпечувалось за рахунок розвитку значної кількості капілярів синусоїдного типу та тканинних кіст, внаслідок чого у волокнистому оточенні кукси з'являлась хрящова тканина. На нашу думку таке формування «на межі» наступало внаслідок відсутності герметичного закриття кістковомозкового каналу під час операції і ослабленого потоку інтерстиціальної рідини. В наступні терміни 10 та 18 тижнів при збереженні циліндричної форми кукси кістки і формування кісткової замикаючої пластинки кровопостачання кісткової тканини покращилось. Посилення потоку інтерстиціальної рідини в основному відбулось за рахунок дозованого помірного механічного навантаження, внаслідок чого покращився ангіогенез з утворенням нових і відновленням старих магістральних судин. Останні перебрали на себе частину компенсаторного кровопостачання капілярами синусоїдного типу та тканинними кістами. В термін 18 тижнів виявлено два стресових переломи кортикальної діафізарної пластинки.

Таким чином, помірне механічне навантаження кукси кістки після ампутації з негерметичним закриттям кістковомозкової порожнини дозволяє частково нівелювати значний негативний вплив надмірного навантаження або його відсутність. При цьому зберігається притаманна діафізу стегнової кістки циліндрична

форма, досягається поступова (особливо в термін 10 тижнів після ампутації) нормалізація макро- і мікроциркуляції та ремоделювання кісткової тканини. Оптимальним є початок механічного навантаження в 6 тижнів після ампутації. Проте навіть таке навантаження у визначені терміни є недостатнім для якісного ремоделювання кісткової тканини та судинної системи кукси. Важливу самостійну, майже рівноцінну механічному навантаженню, роль в ремоделюванні кісткової тканини кукси кістки відіграє герметичне закриття відкритого під час ампутації кістковомозкового каналу. В усіх спостереженнях четвертої серії дослідів була сформована кукса циліндричної форми з певною рівновагою процесів остеорезорбції і кісткоутворення. В герметично закритій кістковомозковій порожнині з перших днів підтримувався позитивний підвищений тиск. Він створював напруги зсуву на кісткові клітини і сприяв рівномірному потоку інтерстиціальної кісткової рідини в перилакунарно-каналцевій системі. В системі кровопостачання переважали магістральні судини. Як і в попередній серії за результатами ремоделювання найбільш сприятливим терміном початку навантажень був термін 8 тижнів після ампутації. В термін 18 тижнів після ампутації ремоделювання кісткової тканини і судинної системи кукси продовжувалось, але при збереженні форми кукси спостерігались початкові явища остеопорозу внаслідок тривалої відсутності навантаження. Таким чином, тільки герметичне закриття кістковомозкової порожнини самостійно не може забезпечити повноцінне ремоделювання. Проте в цій і наступній серіях дослідів у жодному випадку не відмічено присутності вперше виявленого нами фактора функціональної розгерметизації кістковомозкової порожнини проростаючими внаслідок ангіогенезу гілками живильної артерії, які перешкождали формуванню повноцінної кісткової замикаючої пластинки і м'якотканинного покриття кукси, що є вагомим аргументом на користь кістковопластичного закриття каналу під час ампутації. В цій серії спостерігались три неповні стресові переломи кортикальної діафізарної пластинки.

Використане в V серії дослідів герметичне закриття кістковомозкової порожнини, поєднане з механічним навантаженням, дозволило отримати органотипічну циліндричну форму кукси кістки. На її кінці відмічалась сформована

на щільній основі аутотрансплантата кісткова замикаюча пластинка. У восьми з дев'яти спостережень вона була представлена зрілою компактною тканиною. В судинній системі основну роль відігравали новостворені внаслідок посиленого ангиогенезу та відновлені старі магістральні судини. Частка резервного компенсаторного кровопостачання за рахунок капілярів синусоїдного типу та тканинних кіст була незначною і в основному в термін 6 тижнів. Внаслідок швидкого відновлення гомеостазу і механічного навантаження спостерігалось адаптивне потовщення кортикальної діафізарної пластинки. В процесі такого наближеного до фізіологічного ремоделювання не всі ділянки кістки піддаються резорбції та заміщенню молодого кістковою тканиною. Ці структури залишались, оскільки їх архітектура і міцність відповідали функціональним потребам. Діагностовано два стресових переломи кортикальної діафізарної пластинки в місті входження в кістковомозковий канал *a.nutricia*. В цій серії за рахунок герметичного закриття кістковомозкового каналу і механічного навантаження були досягнуті збереження структури кісткового матриксу, покращення васкуляризації, нівелювання сили і термінів початку навантаження.

Основні положення розділу представлені в публікаціях: [6, 7, 206, 211].

## РОЗДІЛ 4

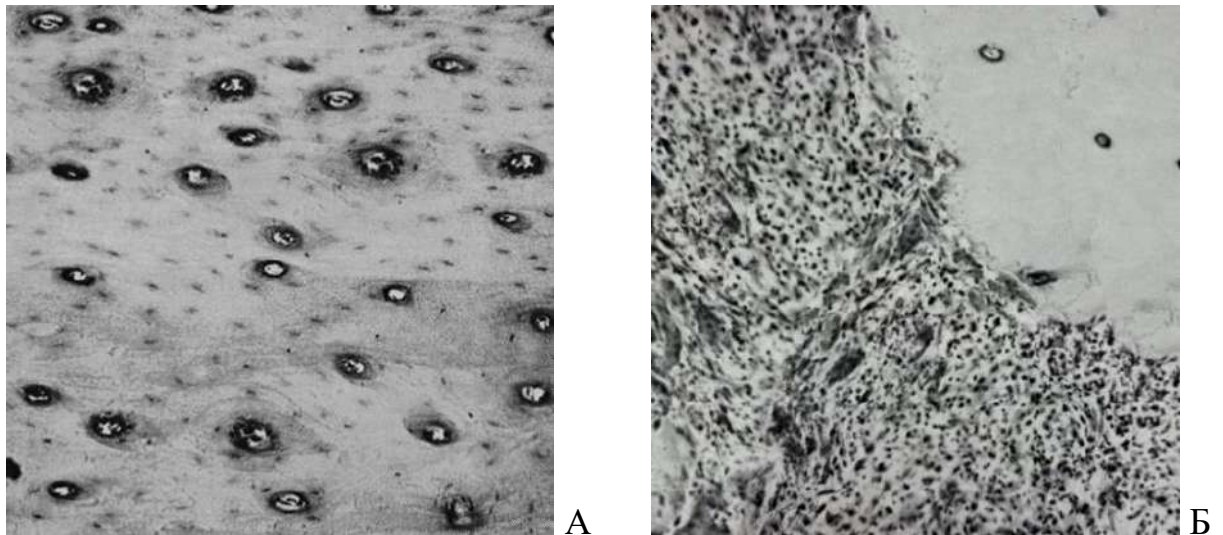
### ПАТОЛОГІЧНЕ РЕМОДЕЛЮВАННЯ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ КУКСИ З ФОРМУВАННЯМ СТРЕСОВИХ ПЕРЕЛОМІВ

В процесі дослідження ремоделювання кісткової тканини кукси кістки практично в усіх серіях поряд з патологічною формою кінця, дегенеративно-дистрофічними та некротичними змінами в кортикальній діафізарній пластинці і кістковому мозку, зарощенням кістковомозкового каналу фіброзною чи фіброзно-хрящовою тканиною, переважанням позасудинних шляхів мікроциркуляції та розвитком остеопорозу в усіх серіях, особливо в I і II, виявлені стресові переломи кісткової тканини. У зв'язку з відсутністю в доступній літературі інформації про стресові переломи після ампутації в 4 розділі представлені отримані в процесі виконання роботи матеріали про цю різновидність патологічного ремоделювання кісткової тканини кукси кістки.

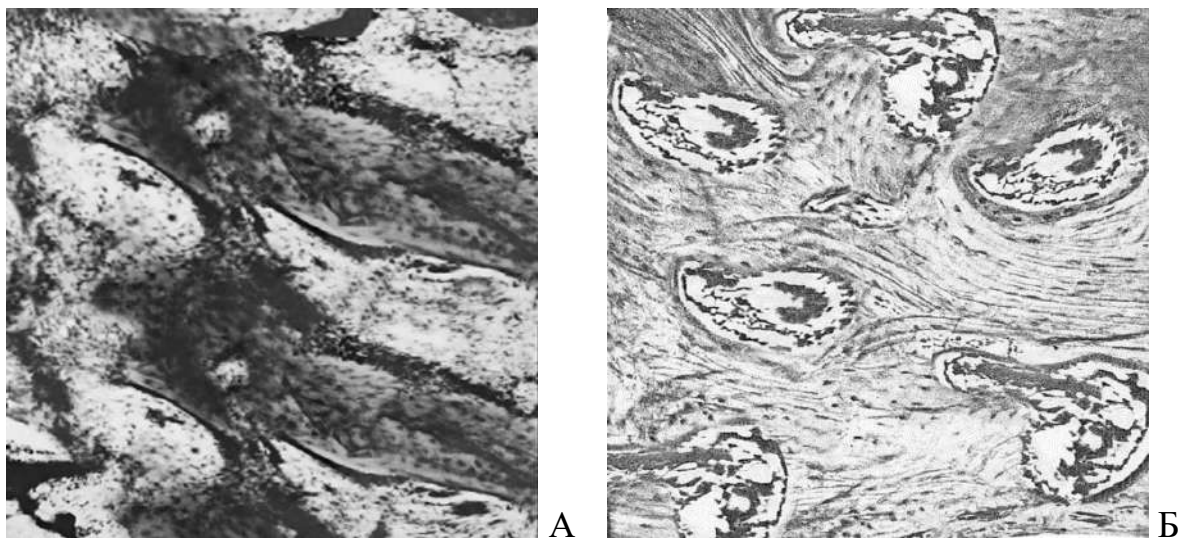
#### 4.1. Стресові переломи в місці входження в кістку *a. nutricia*

Стресові переломи кукси кістки в місці входження в кістковомозковий канал *a. nutricia* спостерігали у 4 піддослідних тварин. Цьому передувало значне зниження якості кістки. Під впливом посиленої пульсації *a. nutricia* в її оточенні виникала зона патологічного ремоделювання кісткової тканини з резорбцією, виразними некротичними змінами та значною пористістю (рис 4.1, 4.2) наступав стресовий перелом (рис. 4.3). Між уламками спостерігався сформований регенерат з фіброзної сполучної та хрящової тканини з острівцями губчастої кістки. Компактна тканина кінців уламків рарефікована.

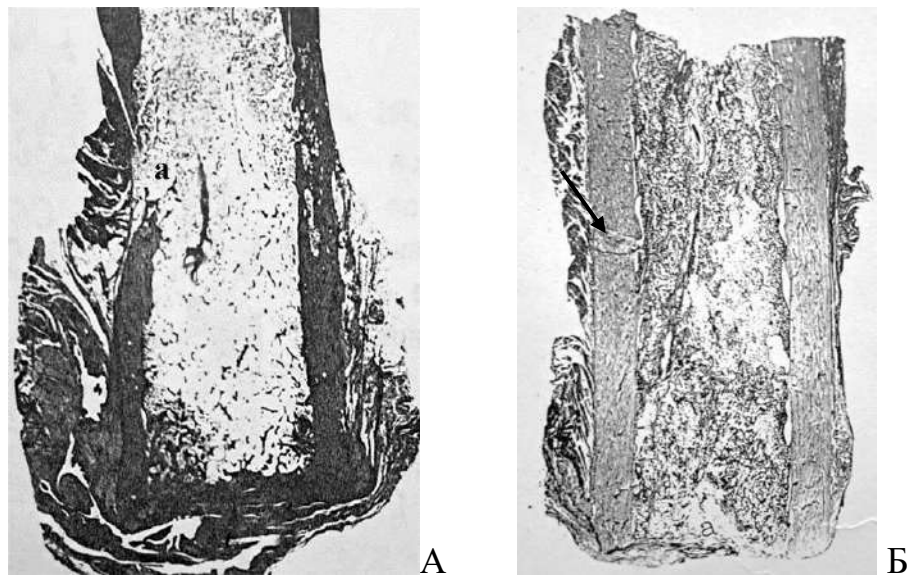
В одному випадку (рис. 4.3 Б) спостерігалось зрощення перелому кортикальної діафізарної пластинки за рахунок поступового перетворення балкових структур грубоволокнистої кісткової тканини в більш зрілі з формуванням пластинчастої кісткової тканини (рис. 4.4).



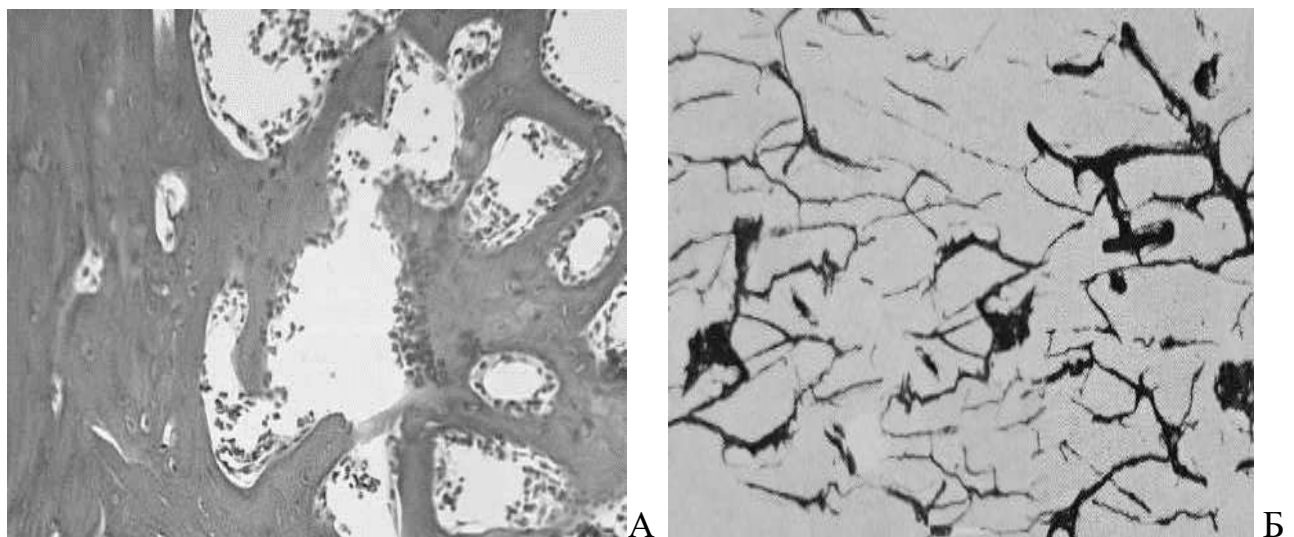
**Рис. 4.1.** Мікрофотографії. А – Виразні дистрофічні та некротичні зміни кісткової тканини. Б – Остеокластична резорбція некротизованої кісткової тканини. Гематоксилін та еозин. x20.



**Рис. 4.2.** Мікрофотографії. А – Кісткова тканина з явищами інтенсивної перебудови та наявністю незрілих кісткової кісткових балок в оточенні а. nutriticia зі значним розширенням кістковомозкових просторів з судинами синусоїдного типу. x78. Б – Ділянка некрозу центральних каналів. x40. Гематоксилін та еозин.



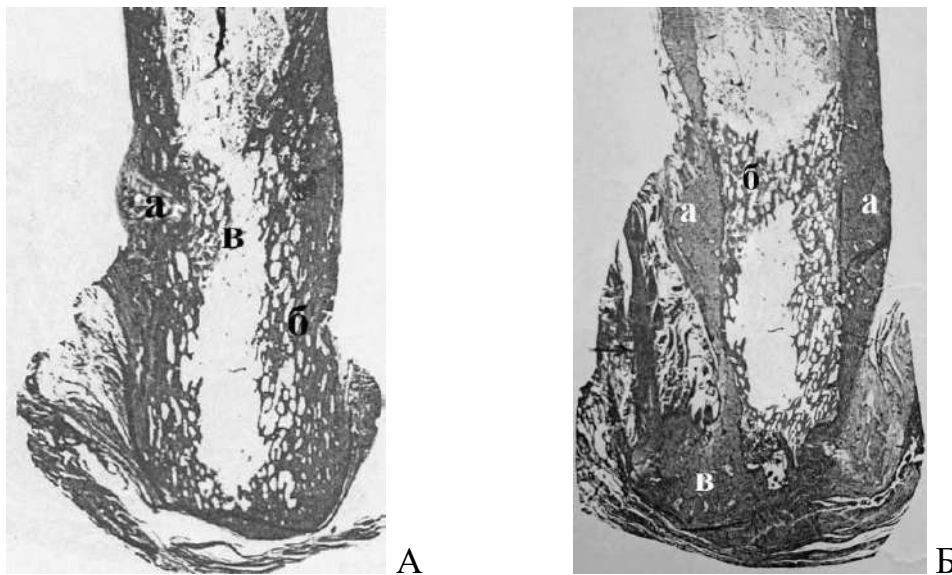
**Рис. 4.3.** Гістотопограми. А - Стресовий перелом у місці входження в кістку живильної артерії (а). Гематоксилін та еозин.  $\times 2,5$ . Б - Зрощений перелом кортикальної діафізарної пластинки (стрілка). Гематоксилін та еозин.  $\times 2,5$ .



**Рис. 4.4.** Мікрофотографії. А - Формування пластинчастої кісткової тканини Фарбування за Ван Гізоном.  $\times 20$ . Б - Зрощений перелом. Судинна сітка кортикальної діафізарної пластинки на місці перелому. Просвітлений зріз.  $\times 16$ .

Зрощені переломи кортикальної діафізарної пластинки в зоні патологічної перебудови кісткової тканини в оточенні живильної артерії спостерігались ще в двох випадках. В одному з них при діафізарній формі кукси (рис. 4.5) відмічали інтенсивну спонгізацію потовщеної кортикальної діафізарної пластинки. Вздовж неї на значній відстані від кінця виявлялись незрілі ендостальні кісткові балки. Продовжувалось інтенсивне ремоделювання кісткової тканини. На місці перенесеного перелому спостерігались періостальний, ендостальний і інтермедіарний регенерати з виразними процесами перебудови. В кістковомозковому каналі балки ендостального кісткоутворення перекривали кістковомозковий канал у вигляді пісочного годинника місце зрощення визначалось по перимедулярному розміщенню остеонів. Повна нормалізація структури кістки в зоні зрощення не наступила. Судинні канали інтермедіарної мозолі були спрямовані в поперечному напрямку. Розташування гаверсових каналів нерегулярне.

В спостереженні з конусоподібним кінцем кукси (рис. 4.5 Б) в звуженому дистальному відділі кістковомозкового каналу виявлялись кісткові балки різної зрілості. Збережені ділянки пластинки мали будову компактної безостеоцитної кістки. Її судинні канали розширені. В місцях, де наступило заміщення старої кістки новоутвореними кістковими структурами, визначалось посилене ремоделювання з великою кількістю ліній склеювання, утворення нерегулярних ділянок мозаїчного вигляду та скупчень остеокластів. При дослідженні кісткового мозоля визначались молоді та зрілі кісткові балки. В міжбалкових просторах спостерігалась фіброретикулярна, місцями хондробластична тканина. Місце зрощення представлено компактною кістковою тканиною остеонної будови з розширеними гаверсовими каналами та нашаруваннями пластинчастої кісткової тканини. Невеликі ділянки старої безостеоцитної кістки інтимно зв'язані з новоутвореною кістковою тканиною. По стінках гаверсових каналів відмічались відкладення новоутвореної пластинчастої кістки. У значно потовщеному за рахунок періостальних структур з незрілої кісткової тканини краї вони зливались з фрагментами пластинчастої кістки самої діафізарної пластинки.



**Рис. 4.5.** Гістотопограми. А - Кукса з перенесеним переломом: кістковий мозоль (а); спонгізація (б) і потовщення кортикальної діафізарної пластинки з накладенням ендостально утворених балок (в). Гематоксилін та еозин.  $\times 2,5$ . Б - Кукса з деформованим кінцем: кістковий мозоль в місці перенесеного перелому (а); ендостальне кістко утворення (б). Гематоксилін та еозин.  $\times 2,5$ .

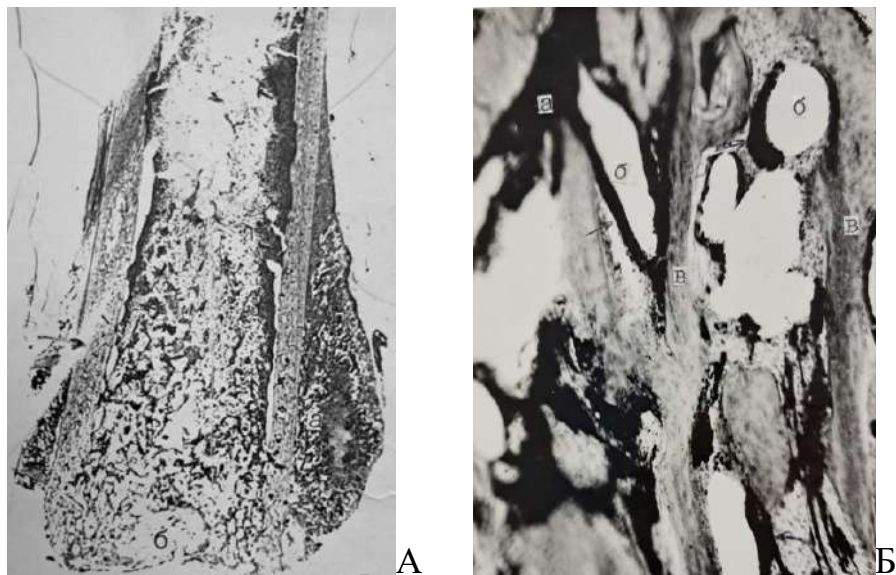
На іншій ділянці у зв'язку з перенесеним переломом визначались новоутворені ендостальні структури, що звужували просвіт кістковомозкового каналу. У середньому відділі нерівномірно потовщеної кортикальної діафізарної пластинки визначалась зона періостально і ендостально утворених незрілих кісткових регенератів з порушенням напрямку судинних каналів, що свідчить про зрощений перелом. В місці зрощення спостерігалась посилена перебудова у вигляді появи ліній склеювання, утворення мозаїчних структур та накопичень остеокластів. У місцях витончення кортикальної діафізарної пластинки виявлялась волокниста остеобластична тканина з наявністю остеокластів. Кістковомозковий канал був заповнений пухкою волокнистою тканиною зі значною кількістю тканинних кіст та судин синусоїдного типу.

Таким чином, стресові переломи в місці входження в кістку живильної артерії наступали внаслідок виразної перебудови, локальної пористості та втрати щільності кісткової тканини. Зрощення переломів відбувалось шляхом ендостально-

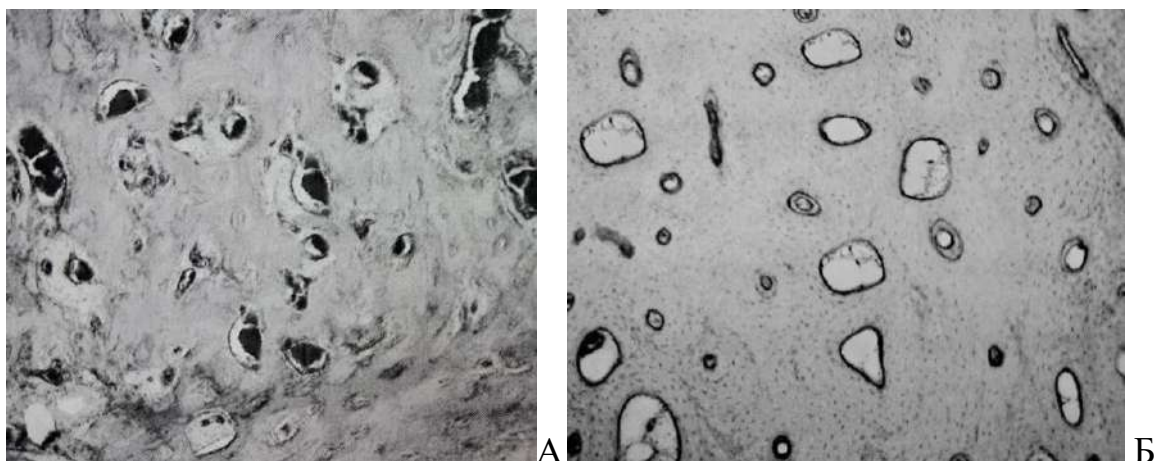
періостально-інтермедіарного кісткоутворення та формування грубоволокнистої кісткової тканини з її перебудовою в пластинчасту кістку.

#### 4.2. Стресові переломи кукси кістки на тлі гіперостозу

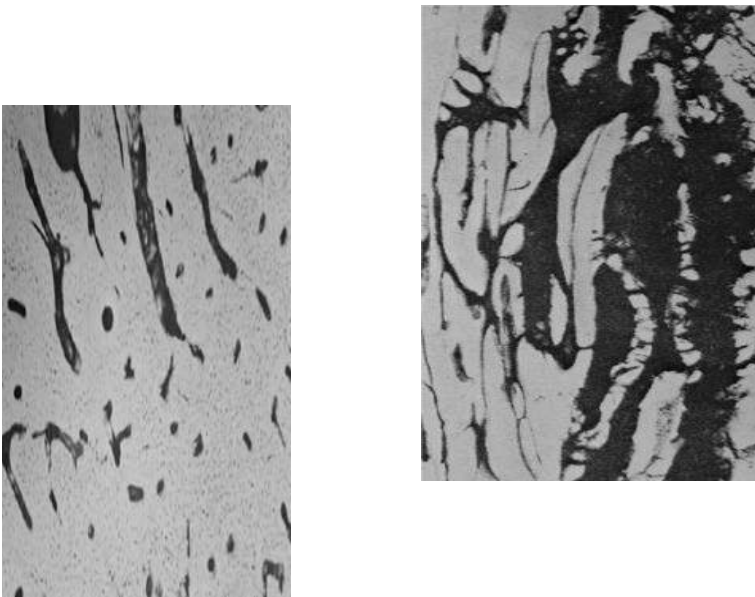
Функціональне перевантаження кістки викликало місцеве порушення мікроциркуляції і репаративну реакцію на перенапруження, яка призводила до швидкого локального збільшення маси, потовщення і зміни форми кукси з формуванням гіперостозу. Стресові переломи кортикальної діафізарної пластинки на тлі гіперостозу спостерігались в 2 випадках. В одному з них (рис. 4.6А) перелом сформувався на протилежній стороні від великого ендостально-періостального регенерату і проходив через губчасту тканину періостального регенерата (рис. 4.6.Б) та компактну кісткову тканину під кутом  $45^\circ$  до поздовжньої вісі кукси. За формою регенерат нагадував епіфізарний кінець. Його поверхня була покрита незрілим волокнистим хрящем і незрілою щільною волокнистою тканиною. Ендостально-періостальний регенерат був представлений балками різної зрілості. Контури балок нечіткі і нерівні. В місці перелому визначалась ділянка некрозу періостального регенерата (рис. 4.7 А, Б). Спостерігалась рарефікація компактної кісткової тканини зі значно розширеними судинними каналами. В рарефікованій компактній кістці відмічалась виразна остеокластична резорбція. У міжбалкових просторах присутня набрякла волокниста тканина з прошарками жирового кісткового мозку та судинами синусоїдного типу. Відмічались включення волокнистого хряща. Кортикальна діафізарна пластинка була рарефікована, особливо на кінці опилю. Відмічалось значне розширення судин кортикальної діафізарної пластинки, періоста та кісткового мозку (рис. 4.8 А, Б). Спостерігалась інтенсивна перебудова компактної кісткової тканини. Ядра остецитів фарбувались слабо. В компактній кістковій тканині вище і нижче лінії перелому визначались дистрофічні та некротичні зміни, безостецитні ділянки, розширення центральних каналів.



**Рис. 4.6.** А – Гістотопограма кукси з формуванням великого періостального регенерата. Стресовий перелом кортикальної діафізарної пластинки (стрілка). Гематоксилін та еозин.  $\times 2,5$ . Б – Мікрофотографія. Губчаста тканина періостального регенерата поряд з кістковомозковим каналом. Заповнені тушшю гілки живильної артерії (а), кісти в міжбалкових просторах (б), кісткові балки (в). Гематоксилін та еозин.  $\times 78$ .



**Рис. 4.7.** Мікрофотографії. А - Некроз періостального регенерата. Заповнення центральних судинних каналів некротичними гемоцитами. Поперечний зріз. Гематоксилін та еозин.  $\times 5$ . Б - Рарефікована некротична компактна кісткова тканина. Розширені судинні канали. Поперечний зріз. Гематоксилін та еозин.  $\times 5$ .

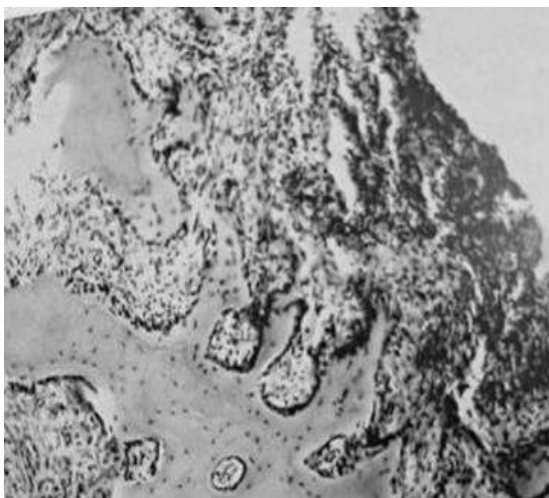


А

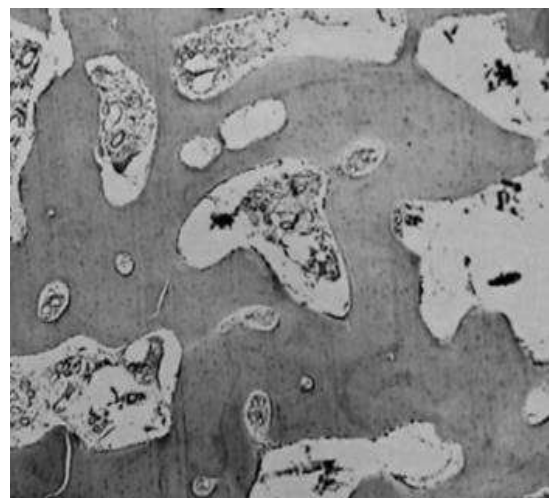
Б

**Рис. 4.8.** Мікрофотографії. А - Розширення судинних каналів кортикальної діафізарної пластинки. Просвітлений зріз. x50. Б - Значне розширення медулярних судин з дифузією туші в періваскулярний простір. Просвітлений зріз. x18.

Зона перелому заповнювалась кістковими структурами губчастої будови (рис. 4.9). Перелом губчастої кістки супроводжувався масовими переломами кісткових балок.



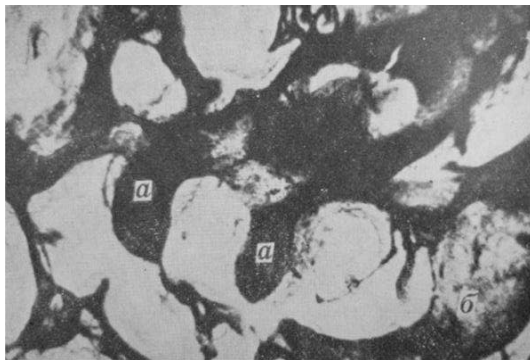
А



Б

**Рис. 4.9.** Мікрофотографії: А – новоутворення кісткових структур губчастої будови; Б – хондрогенез і формування губчастої структури. Гематоксилін та еозин. x130.

За наявності вузької щілини зламані балки зближувались і зростались по десмальному типу без участі хрящової тканини. Ендостальне зрощення наступало за рахунок контактів широких кістковомозкових просторів. В кістковомозковому каналі визначались набряклий жировий кістковий мозок, судини синусоїдного типу, тканинні кісти (рис.4,10).



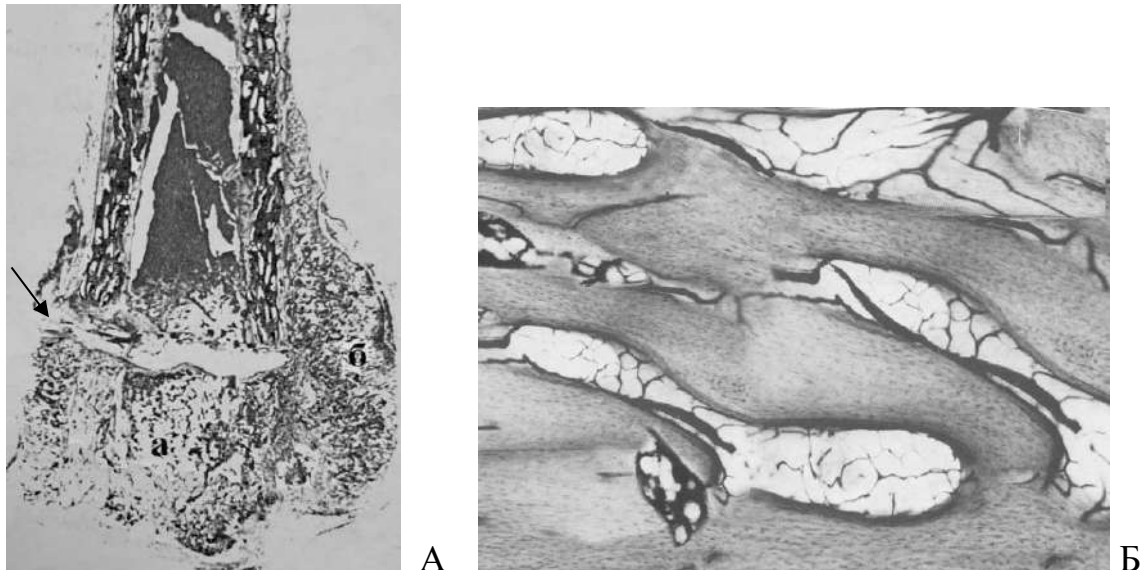
А

Б

**Рис. 4.10.** Мікрофотографії. А – Капіляри синусоїдного типу в кістковомозковому каналі, гематоксилін та еозин, x120; Б – Кісти в кістковому мозку, гематоксилін та еозин. x90.

В одному спостереженні за наявності великого гіперостоза (рис. 4.11) зрощення перелому не наступило. На відстані 2 см від краю кісткової кукси виявлявся перелом з формуванням на цій ділянці структури типу хибного суглоба. В проксимальних відділах кортикальна діафізарна пластинка різко спонгізована. Основну частину кістковомозкового каналу займали значно розширені живильна артерія та венозний синус. На кінці кукси кістковомозковий канал перекритий об'ємним регенератом з

балок ендостального та періостального кісткоутворення. На невеликій ділянці його закривала щільна волокниста тканина. Періостальні накладення піддавались активній перебудові, особливо по периферії. Тут спостерігалась значна кількість розширених центральних каналів. В міжбалкових просторах ендостального регенерата на місці резорбованої кортикальної діафізарної пластинки збереглися окремі її включення та невеликий фрагмент опилу. Ендостальний і періостальний регенерати представлені новоутвореною не зовсім зрілою кістковою тканиною. В зоні ендостального регенерату кістковий мозок в основному фіброретикулярний, з явищами набряку та нерівномірно розширеними венами. В проксимальному відділі кістковомозкового каналу спостерігались пухка волокниста тканина, кісти, екстравазати. В кістковомозковому каналі дистального відділу кукси визначалась набрякла пухка волокниста тканина з поодинокими кістковими балками і значною кількістю заповнених тушню отворів тонкостінних судин. Кінець кукси оточував волокнистий хрящ.



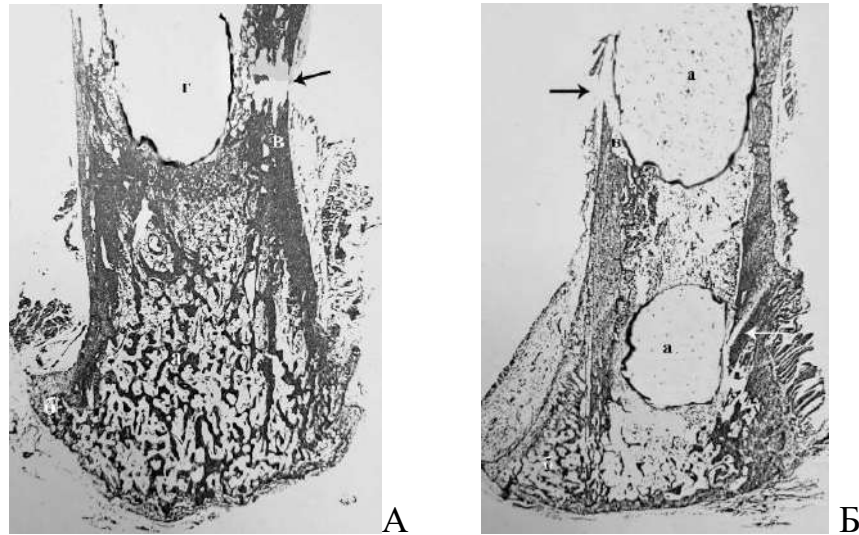
**Рис. 4.11.** А – Гістотопограма кукси з хибним суглобом (стрілка): ендостально утворені балки (а); періостальний регенерат(б); спонгізована кортикальна діафізарна пластинка (в). Гематоксилін та еозин. х2. Б – Мікрофотографія. Патологічне ремоделювання кісткової тканини кортикальної діафізарної пластинки. Гематоксилін та еозин. х75.

Між уламками спонгізованої кортикальної діафізарної пластинки в проксимальному відділі та резорбованої в дистальному відділі знаходилась безсудинна зона волокнистої тканини. На кінцях уламків утворилась спонгіозна тканина. В місці її контакту з тканиною періостального регенерата спостерігався некроз і витончення кісткових балок, численні синусоїди. В компактній кістковій тканині вище і нижче зони хибного суглобу спостерігалась відсутність остеоцитів, накопичення центральних каналів, заповнених плазмою або клітинами крові. На внутрішній поверхні кортикальної діафізарної пластинки утворились порожнини, заповнені пухкою волокнистою тканиною з численними синусоїдними капілярами. В частині значно розширених гаверсових каналів і міжбалкових просторів визначались варикозно змінені широкі синусоїди.

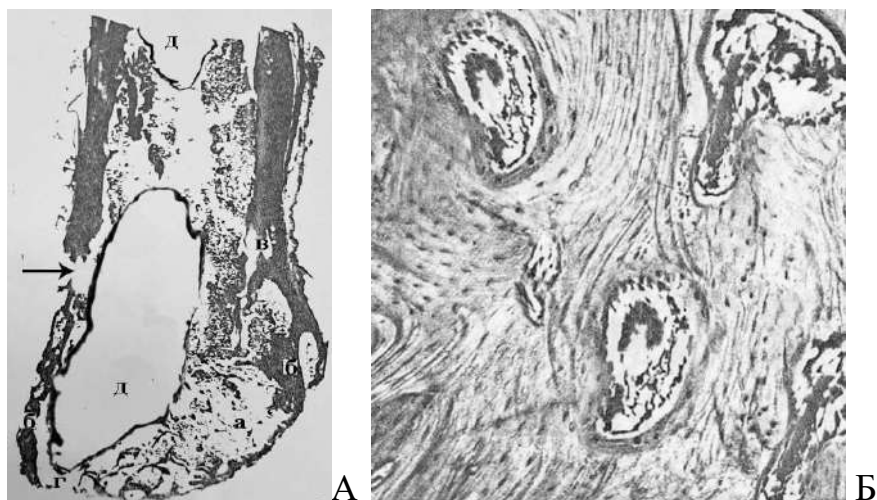
#### **4.3. Стресові переломи кукси кістки на тлі кістозної порожнини в кістковомозковому каналі**

Стресові переломи кортикальної діафізарної пластинки на тлі кістозної порожнини в кістковомозковому каналі спостерігались в 3 випадках. Форма кінців кукс була змінена. В одному випадку вона була типу епіфізарного кінця, в другому – з роздутим, в третьому – з булавоподібним кінцем внаслідок формування періостального кісткового регенерата (рис. 4.12, 4.13). На тлі дегенеративно-дистрофічних та некротичних змін кортикальної діафізарної пластинки в кістковомозковому каналі спостерігались одна або дві порожнини досить великих розмірів. Вони займали майже весь діаметр каналу. Лише по боках кісти зберігались тонкі смужки пухкої волокнистої тканини з поодинокими судинами синусоїдного типу та балками ендостального кісткоутворення. Стінками кісти була фіброзна тканина, в якій містились остеобластоподібні клітини, фібробласти, кісткові трабекули. Вмістом кісти була грануляційна тканина та рідина з домішками крові. В двох спостереженнях поряд з резорбованою ділянкою кортикальної діафізарної пластинки (зона перелому) волокнистої тканини було обмаль. Вище і нижче перелому тканина кортикальної діафізарної пластинки була аваскулярна та безостеоцитна (рис. 4.13 А). В усіх спостереженнях відмічались ділянки активної остеокластичної

резорбції кінців компактної кісткової тканини (рис. 4.13 Б, 4.14). На відстані від перелому спостерігались значні дистрофічні та некротичні зміни. Більшість гаверсових каналів розширені. В їх просвітах виявлялась клітинноволокниста остеогенна тканина з капілярами.

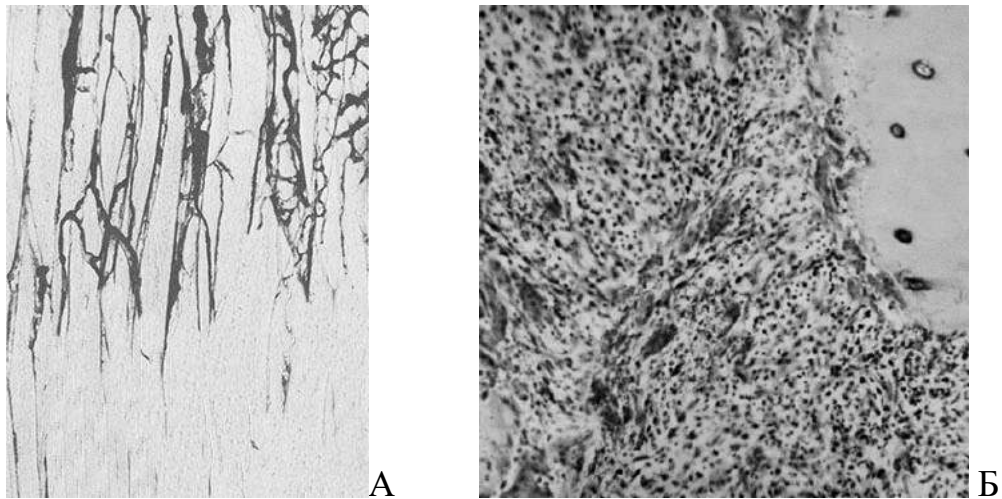


**Рис. 4.12.** Гістотопограми кінця кукси. А - Сформованного по типу епіфізарного: сітка ендостальних кісткових балок (а); періостальний регенерат (б); потовщення та витончення кортикальної діафізарної пластинки (в); кіста (г); стресовий перелом (стрілка). Б - Кукси з двома кістами (а) в кістковозковому каналі; періостальний кістковий регенерат(б); резорбована кортикальна діафізарна пластинка(в). Стресові переломи (стрілки). Гематоксилін та еозин. x2,5



**Рис. 4.13.** А – Гістотопограма кукси з роздутим кінцем: регенерат кінця кукси губчастої будови (а); кортикальна діафізарна пластинка з витонченням і резорбцією (б); трансформована кортикальна діафізарна пластинка(в); волокниста тканина на

кінці кукси (г); кіста в кістковомозковому каналі(д); перелом кортикальної діафізарної пластинки (стрілка). Гематоксилін та еозин.  $\times 2,5$ . Б – Мікрофотографія. Ділянка некрозу центральних судинних каналів. Гематоксилін та еозин.  $\times 40$ .

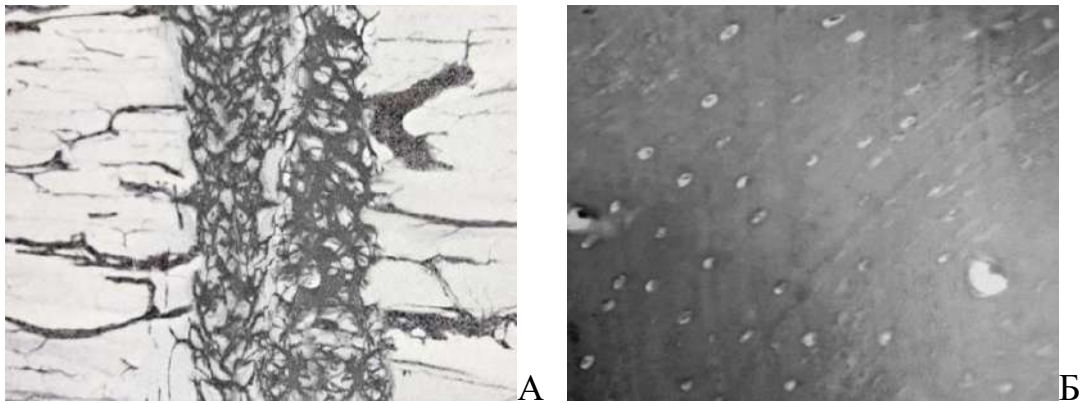


**Рис. 4.14.** Мікрофотографії. А - Аvascularність кортикальної діафізарної пластинки. Просвітлений зріз.  $\times 16$ . Б - Ділянка остеокластичної резорбції кісткової тканини. Гематоксилін та еозин.  $\times 20$ .

По стінках каналів спостерігалось відкладення нової пластинчастої кістки з добре пофарбованими ядрами остеоцитів. Відмічалась картина початку консолідації перелому шляхом утворення сполучної тканини, ендостальних балок, періостального кісткоутворення. Кінці уламків і залишки кісткового мозку були аваскулярні. Спостерігався некроз кісткового мозку.

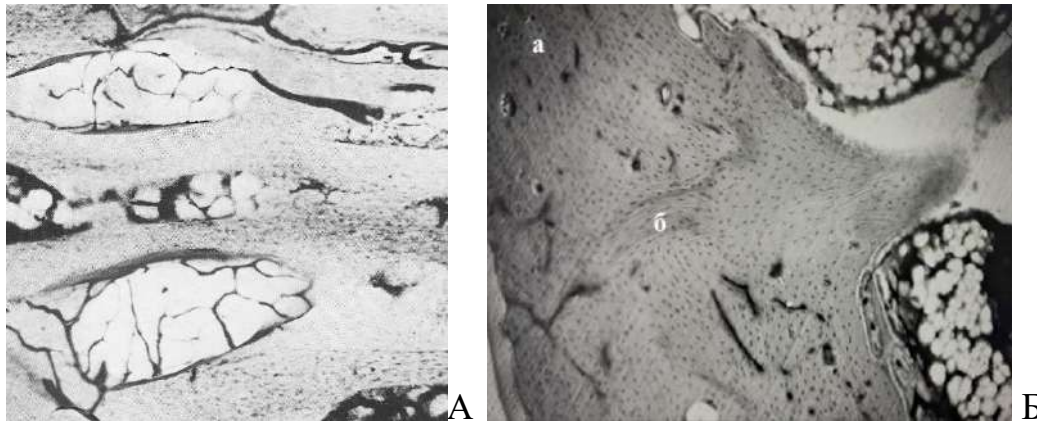
В спостереженні з двома кістозними порожнинами виявлені 2 переломи кортикальної діафізарної пластинки. Один з них сформувався на відстані 2 см від краю торцевої поверхні кукси в потовщеній частині кортикальної діафізарної пластинки навпроти верхнього кінця періостального кісткового регенерата з протилежної сторони. Щілина цього перелому спрямована під кутом  $45^\circ$  до поздовжньої вісі кукси. Вона проходила від кортикальної до ендостальної поверхні. Цей перелом загоювався шляхом інтракортикального остеогенезу (рис. 4.15). У віддаленому періоді відбувалось формування пластинчастої кісткової тканини. Судинні канали в цій зоні розширились шляхом розсмоктування їх стінок,

наблизились до лінії перелому і зайшли в протилежний уламок. По стінках цих каналів відклалась кісткова речовина, яка скріплювала уламки. В щілині другого перелому виявилась остеогенна тканина з примітивними кістковими балками і синусоїдами.



**Рис. 4.15.** Мікрофотографії. А – Зона інтракортикального зрощення стресового перелому. Судини гаверсових каналів у щілині перелому. Просвітлений зріз. x15. Б – Зріла пластинчаста кісткова тканина з гаверсовими каналами. Фарбування за Ван Гізоном. x400.

В куксі з роздутістю відмічалось значне витончення кортикальної діафізарної пластинки з великими вогнищами резорбції та трансформації. На місці резорбції утворився регенерат губчастої будови. На межі з трансформованою пластинкою регенерат витончився. Спостерігалось ремоделювання структури кортикальної діафізарної пластинки та мікроциркуляторної сітки (рис. 4.16). В кістковомозковому каналі виявлялась велика порожнина з нерівними краями. Утворений губчастий регенерат представлений незрілими балками та остеогенною тканиною. На невеликій ділянці кісткової замикаючої пластинки виявлялась незріла кісткова тканина. В трансформованій частині кортикальної діафізарної пластинки проходила інтенсивна перебудова кісткової тканини з утворенням широких кістковомозкових порожнин, що змінили структуру компактної кістки. В порожнинах визначалась велика кількість судин синусоїдного типу. За межами порожнини виявлялась кістковомозкова тканина, яка містила жировий кістковий мозок з пухкою волокнистою тканиною. Щілина перелому заповнена остеогенною та сполучною тканинами.



**Рис. 4.16.** Мікрофотографії. А - Ремодельовання кортикальної діафізарної пластинки та мікроциркуляторної сітки. Гематоксилін та еозин. х75.Б - зона перебудованої компактної кісткової тканини (а) зі зміною її структури в місці перенесеного мікроперелому (б). Гематоксилін та еозин. х90.

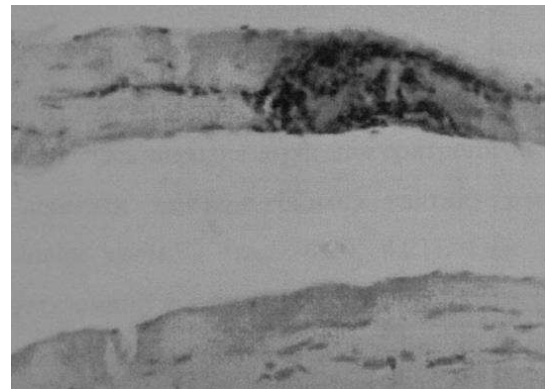
#### **4.4. Стресові переломи кукси кістки внаслідок тромбозу судин**

Стресові переломи кукси кістки внаслідок тромбозу судин виявлені в 3 спостереженнях. Параосально на тлі широких ділянок поперечних зрізів м'язових волокон спостерігались фокуси здуття та розшарування міофібрил з формуванням некрозу м'язової тканини та тканинного детриту (рис. 4.17). У навколишніх м'язах розташовувались вогнища крововиливів з форменими елементами крові, що розпадались. Відмічалось формування запальних інфільтратів. В оточуючих кістку судинах м'яких тканин виявлялись ушкодження та потовщення ендотеліального шару, проліферація гладком'язових елементів, набряк та периваскулярна інфільтрація. У просвітах судин спостерігалась виразна агрегація тромбоцитів та еритроцитів. Такі агрегати займали просвіт судин з утворенням свіжих червоних або старих організованих тромбів, іноді пристінкових, які перекривали судину (рис. 4.18 А, Б). Явища тромбозу мали місце і у судинах кісткового мозку. У щілині між уламками спостерігали залишки гематоми, проліферацію остеогенних клітин, вrostання остеогенної тканини у фібринові скупчення (рис. 4.19 А). Ділянки молодих кісткових балок формувалися в кістковомозковій порожнині на відстані від кінців уламків. Відмічались широкі ділянки некрозу кісткової тканини та виразна остеокластична резорбція (рис. 4.19 Б). На поверхні кісткових уламків формувалися

періостальні нашарування. Щілина між уламками була заповнена фіброретикулярною тканиною з примітивними кістковими балками та судинами синусоїдного типу, що вросли з боку кісткового мозку та періосту. У зоні перелому виявлялись зміни в структурі кортикальної діафізарної пластинки. Вона нерівномірної товщини, місцями розширена, осередково спонгізована, витончена. На всій протяжності кортикального діафізарного шару спостерігався остеопороз, резорбція по періостальній поверхні та по ходу судинних каналів з явищами перебудови. Вище і нижче рівня перелому (рис. 4.20 А) краї кортикальної діафізарної пластинки піддавались резорбції, починаючи з періостальної, і заміщенню новоствореною кістковою тканиною по ендостальній поверхні (рис. 4.20 Б). По контурах уламків визначались великі узури. Виявлялись краї компактної кістки, з'єднані щільною волокнистою тканиною. Міжбалковий простір займала фіброретикулярна тканина з розташованими по контурах балок ланцюжками остеобластів та остеокластів. У кістковомозковому каналі починаючи від кінця в проксимальному напрямку спостерігалась пухка набрякла волокниста тканина зі значною кількістю великих тканинних кіст і тонкостінних судин великого діаметра, заповнених тушшю, а також гілки живильної артерії. На рівні зони резорбції кортикального діафізарного шару в кістковомозковому каналі в набряклій пухкій волокнистій тканині визначались дифузно розташовані макрофаги, лімфоїдні та плазматичні клітини, велика кількість заповнених тушшю синусоїдів. Відмічався вихід туші в периваскулярний простір.

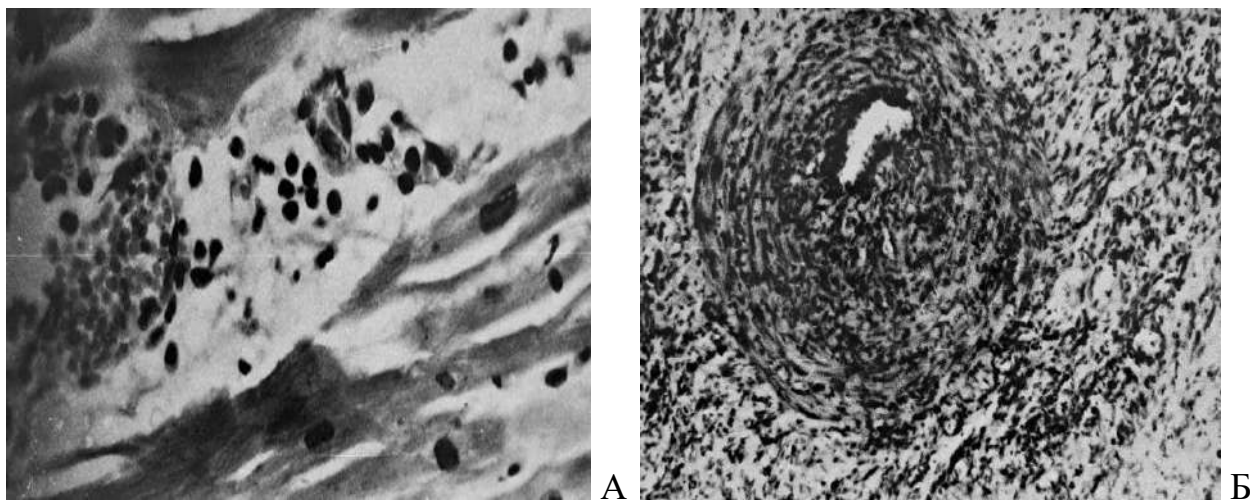


А

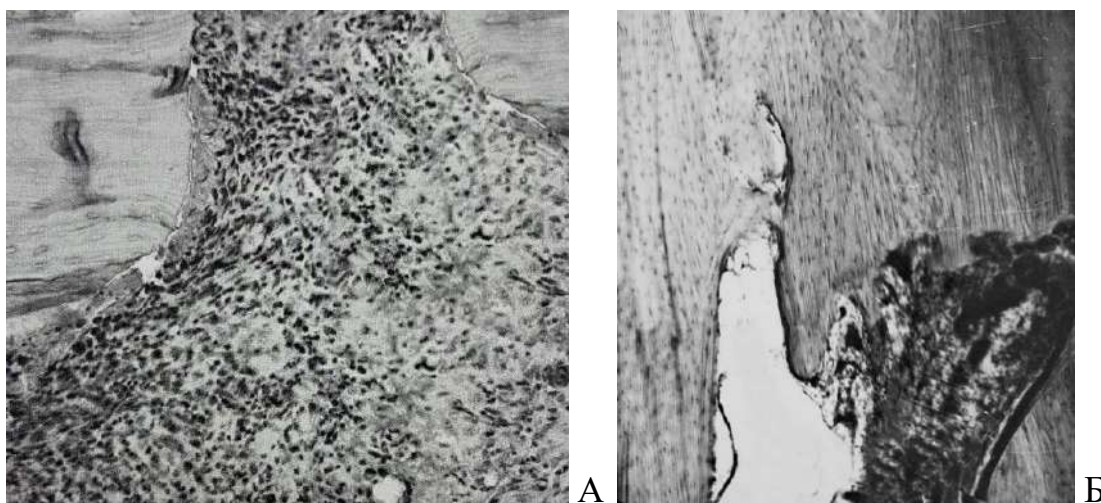


Б

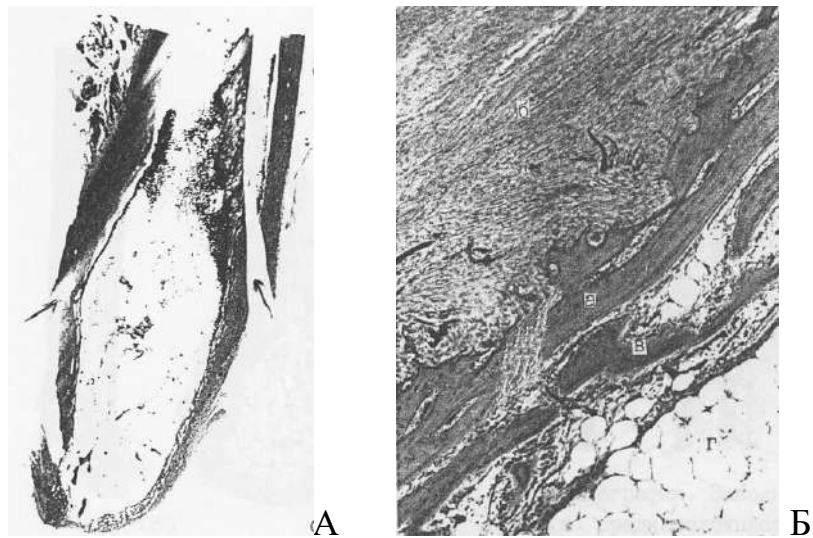
**Рис. 4.17.** Мікрофотографії. А - Ділянка некрозу м'яза. Гематоксилін та еозин. х10. Б - Фокуси некрозу м'язових волокон із запальним клітинним інфільтратом. Гематоксилін та еозин. Х400



**Рис. 4.18.** Мікрофотографії. А - Агрегація формених елементів в капілярах. Гематоксилін та еозин. х400. Б - Організований тромб в артерії. Гематоксилін та еозин. х400.



**Рис. 4.19.** Мікрофотографії. А - Проліферація остеогенних клітин та формування фіброзної тканини між кістковими уламками. Гематоксилін та еозин. х20. Б - Ділянка некрозу кісткової тканини. Гематоксилін та еозин. Х120



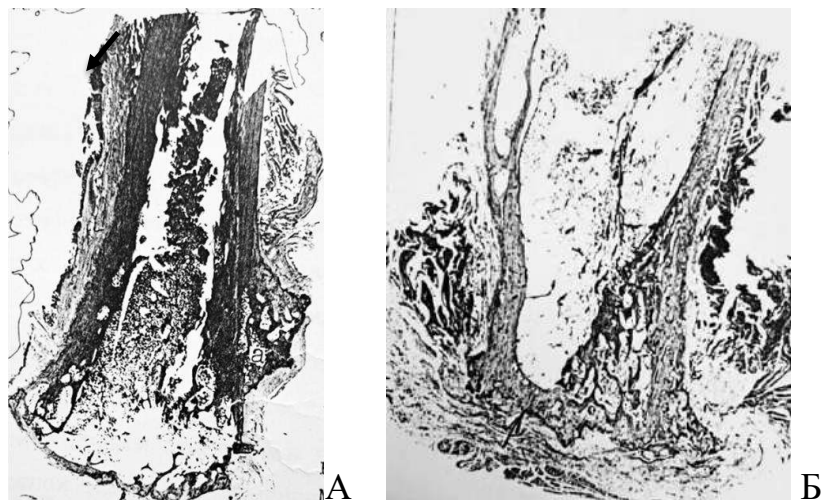
**Рис. 4.20.** А - Гістотопограма кукси зі стресовими переломами (стрілки). Гематоксилін та еозин.  $\times 2,5$ . Б - Мікрофотографія. Структура кортикальної діафізарної пластинки на рівні перелому. Значна резорбція кортикальної діафізарної пластинки: залишки компактної кістки (а); щільна фіброзна тканина на місці резорбованої пластинки (б); новоутворені ендостальні балки (в); кістковий мозок (г); лінії перелому (стрілка). Гематоксилін та еозин.  $\times 78$

В одному зі спостережень кінець кукси був розширений за рахунок резорбції кортикальної діафізарної пластинки, заміщення її ендостальним регенератом та періостальних накладень. В кістковомозковому каналі спостерігався виразний набряк. Губчаста кісткова тканина регенерата зріла. Замикаюча кісткова пластинка представлена в основному зрілою кістковою тканиною Краї кортикальної діафізарної пластинки на відстані 1,5 см від кінця кукси резорбовані. В проксимальному відділі спостерігався перелом кортикальної діафізарної пластинки і початок його зрощення за рахунок ендостального кісткоутворення. Відмічався набряк кісткового мозку (рис. 4.21 А).

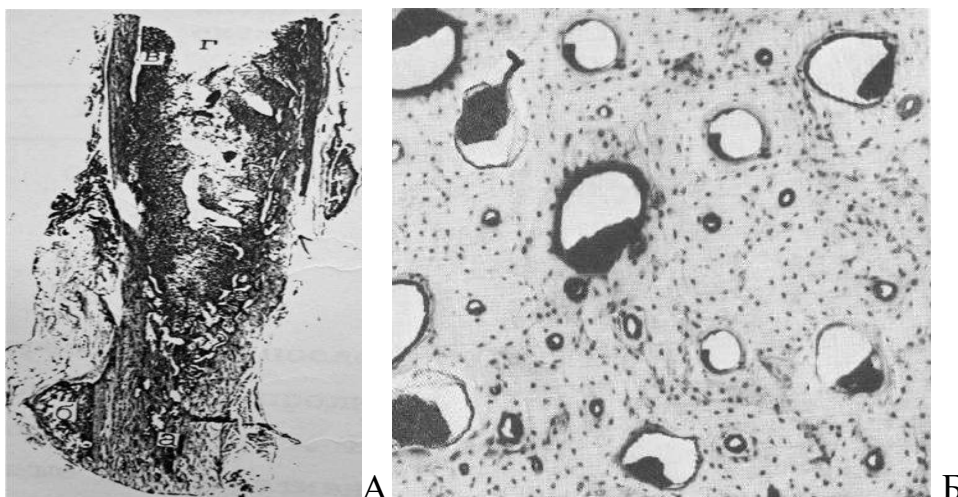
В спостереженні з викривленням кортикальної діафізарної пластинки внаслідок перенесеного перелому виявлялась перебудова кісткової тканини (рис. 4.21 Б).

В інших препаратах (рис. 4.22 А) кінці уламків, особливо дистального, на значному протязі аваскулярні. У щілині перелому виявлялись новоутворені капіляри

синуоїдного типу. Спостерігалось пристінкове розташування розширених гаверсових та фолькманівських каналів, заповнених клітинно-волокнистою тканиною (рис. 4.22 Б).



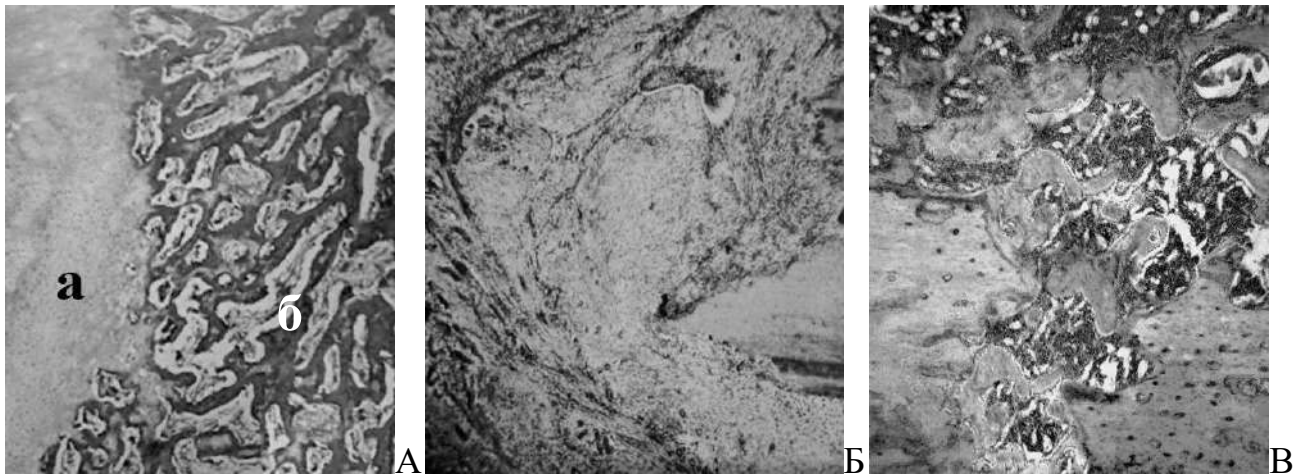
**Рис. 4.21.** А - Гістотопограма кукси циліндричної форми з розширенням кінцевого відділу та набряком кісткового мозку. Стресовий перелом (стрілка) кортикальної діафізарної пластинки. Б – Гістотопограма деформованої кукси з ремоделюванням кортикальної діафізарної пластинки в зоні перенесеного перелому. X2,5.



**Рис. 4.22.** А - Гістотопограма. Рарифікація, витончення і переломи (стрілки) кортикальної діафізарної пластинки, зарощення кінця кукси (а), періостальний регенерат (б), пухка волокниста тканина (в), набряк у кістковомозковому каналі (г). Гематоксилін та еозин. x2,5. Б – Мікрофотографія. Пристінкове розміщення розширених гаверсових каналів з синуоїдами. Просвітлений зріз. x50

У зовнішніх відділах кортикальної діафізарної пластинки на відстані 1 см від лінії перелому з'явилися судини, що проходили через розширені поперечні кісткові канали із судинної мережі м'яких тканин і періоста. У потовщеній остеобластичній тканині періоста формувалися новоутворені кісткові балки. На значному протязі періостальної поверхні кортикальної діафізарної пластинки визначалась зона періостального кісткоутворення. По ендостальній поверхні кінців уламків спостерігалась мережа синусоїдних капілярів. Щілина між уламками заповнена клітинно-волокнистою тканиною, гіаліновий хрящем та невеликою зоною енхондрального окостеніння (рис. 4.23 А).

На проксимальному уламку виявлялась періостально утворена фіброзно-хрящова тканина з вростанням мікросудин. У кістковомозковій порожнині траплялись аваскулярні ділянки кісткового мозку, некробіотичні зміни. У міжбалкових просторах спостерігалась густа мережа синусоїдних капілярів, кіст і пухка волокниста тканина. У медулярній порожнині вище і нижче перелому визначались тканинні кісти різних розмірів, пов'язані з мікросудинною мережею. Зрощення відбувалось переважно за рахунок фіброзної та хондроїдної тканини (рис. 4.23 Б). Новоутворені ділянки кісткової тканини регенерату та тканини уламків зазнавали активної перебудови з переважанням остеокластичної резорбції. У кістковомозковому каналі вздовж ендостальної поверхні спостерігались поодинокі кісткові балки, розширені мікросудини, тканинні мікрокісти, пов'язані з мікросудинною мережею. Відмічалась дифузія туші в периваскулярний простір. В зоні перелому формувалась щільна волокниста тканина типу окістя. Ще в одному спостереженні відбувалось формування часткового кісткового зрощення (рис. 4.23 В).



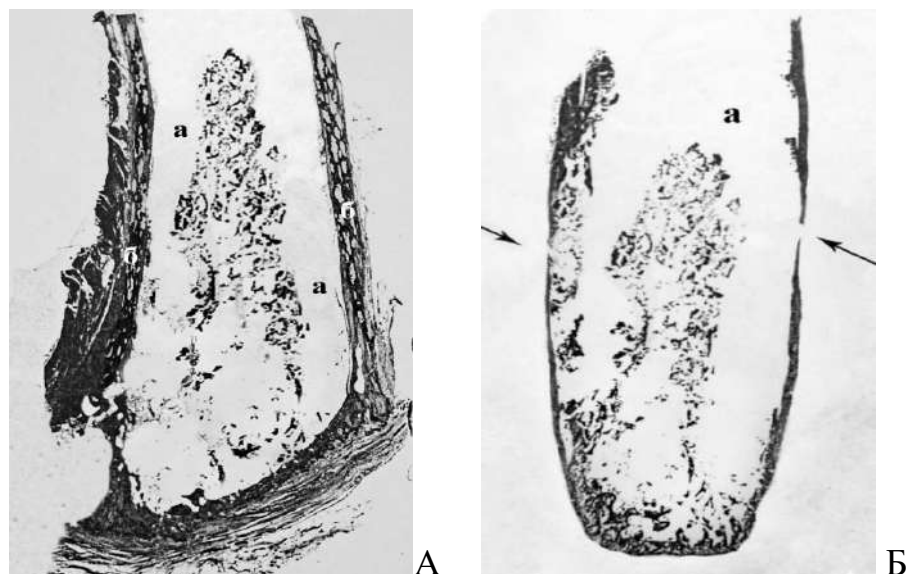
**Рис. 4.23.** Мікрофотографії. А - Гіаліновий хрящ (а) з енхондральною осифікацією (б). Гематоксилін та еозин. х80. Б - Фіброзно-хондроїдне зрощення кісткових уламків. Гематоксилін та еозин. х5. В - Формування часткового кісткового зрощення. Гематоксилін та еозин. х5.

Таким чином, стресові переломи кісток ампутаційної кукси наступали внаслідок локального тромбозу судин, м'язів, кістки і кісткового мозку. Виникав ішемічний некроз судин, м'язів, окістя, кістки й кісткового мозку з деструкцією і розплавленням стромы. Накопичені продукти життєдіяльності викликали запалення з секвестрацією некротизованих ділянок кістки. Підвищувалась пористість стінок судин, виникав периваскулярний набряк, спостерігались аваскулярність кінців уламків і кісткового мозку, некроз кісткового мозку із заміщенням його пухкою волокнистою тканиною, розсмоктуванням кісткової тканини на кінцях уламків по судинних каналах. Зрощення переломів відбувалось за рахунок фіброзної та хондроїдної тканин.

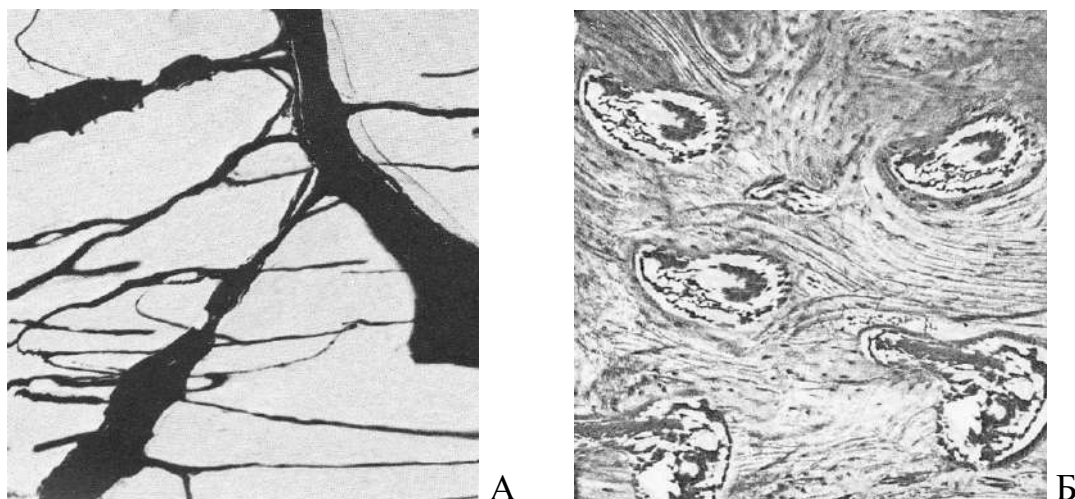
#### **4.5. Стресові переломи кукси кістки на тлі остеопорозу**

Стресові переломи кукси кістки на тлі остеопорозу виявлені в трьох спостереженнях. Вони наступали внаслідок механічного навантаження та дистрофічних змін кісткової тканини на тлі порушень мікроциркуляції. В усіх випадках сформовані кукси з розширенням кістковомозкової порожнини (рис. 4.24). Звертав на себе увагу значний набряк кістковомозкової тканини, який відтісняв

кістковий мозок всередину каналу. У пухкій волокнистій тканині зі значним набряком виявлялись розширені вени (рис. 4.25 А), дифузні лімфоїдні скупчення, судини синусоїдного типу, екстравазати. В іншому спостереженні на місці резорбованої кортикальної діафізарної пластинки в дистальному відділі збереглись окремі її фрагменти, щільна волокниста та незріла кісткова тканини. Кортикальна діафізарна пластинка була спонгізована з утворенням великих внутрішньокісткових порожнин. Спостерігалась значна резорбція пластинки з її витонченням по ходу судинних каналів і вздовж ендостальної поверхні. На останній утворені заглиблення, в яких розташована пухка волокниста тканина з судинами синусоїдного типу. Судинні канали кортикальної діафізарної пластинки звужені, деякі розширені. В окремих каналах виявлялись зруйновані еритроцити в стані розпаду. По стінках поодиноких каналів з'являлись вузькі зони новоутвореної кісткової тканини. В них спостерігався некроз центральних судинних каналів (рис. 4.25 Б). В значній частині каналів відмічали відсутність судин та клітинних елементів.

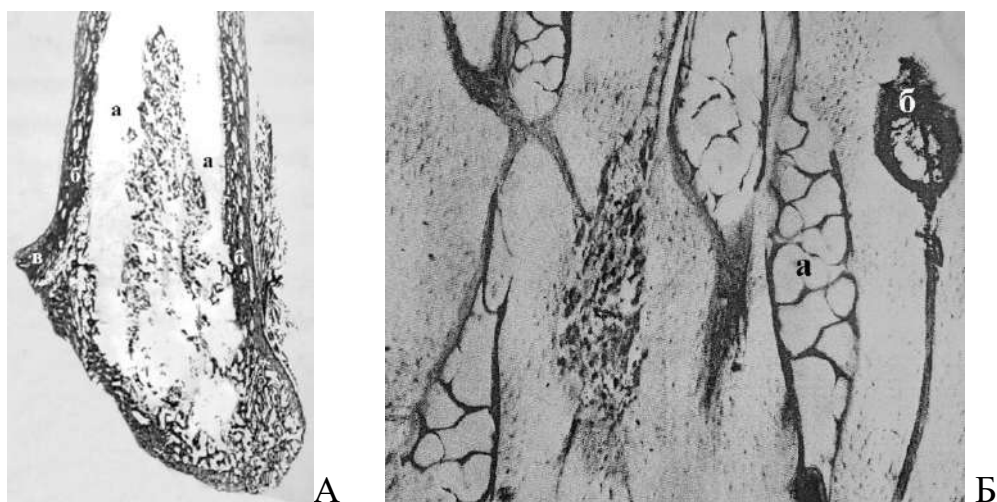


**Рис. 4.24.** Гістотопограми. А - Кукса з розширенням кістковомозкової порожнини. Набряк (а) всередині кістковомозкового каналу, консолідуючий стресовий перелом (стрілка), різка спонгізація (б) кортикальної діафізарної пластинки. Б - Кукса з розширенням кістковомозкової порожнини, остеопорозом і набряком (а), стресові переломи (стрілки). Гематоксилін та еозин. х2,5.



**Рис. 4.25.** Мікрофотографії. А - Значне розширення венозної сітки кістковомозкового каналу Гематоксилін та еозин. х78. Б - Некроз вмісту центральних судинних каналів. Гематоксилін та еозин. х40.

Ще в одному спостереженні (рис. 4.26 А) також сформована кукса з виразним набряком в кістковомозковому каналі. Відмічалась значна спонгізація кортикальної діафізарної пластинки з утворенням порожнин, заповнених пухкою волокнистою тканиною (рис. 4.26 Б).



**Рис. 4.26.** А - Гістотопограма. Кукса з розширенням кістковомозкової порожнини, набряком кісткового мозку (а), спонгізацією кортикальної діафізарної пластинки (б) та викривленням вісі (в). Зона перенесеного стресового перелому (стрілка). Гематоксилін та еозин. х2,5. Б - Мікрофотографія. Спонгізація кортикальної діафізарної пластинки з великими внутрішньокістковими порожнинами (а), розширений судинний канал (б) з фібротетикулярної тканиною. Гематоксилін та еозин. х78

В нижній частині кортикальної діафізарної пластинки визначалась ділянка незрілої кісткової тканини. В цьому тканинному конгломераті спостерігались осередки фіброзної сполучної та хондрійної тканини, які сформували фіброзно-хондрійне зрощення. Продовжувались процеси ремоделювання. Судинні канали в зоні перелому мали поперечну орієнтацію.

Таким чином, стресові переломи ампутаційної кукси на тлі остеопорозу виникали внаслідок порушень кровопостачання, які активізували перебудову кісткової тканини і зменшення маси кістки. Процес ускладнювався великим набряком, який відтісняв кістковий мозок від внутрішньої стінки кортикальної діафізарної пластинки. Формувалось витончення, аваскулярність, рарифікація та спонгізація кортикальної діафізарної пластинки, що сприяло виникненню перелому. Зрощення переломів наступало шляхом формування фіброзно-хондрійного регенерата.

### ***Висновок до розділу***

Розглянуті в розділі різновидності стресових переломів насправді мають спільну патофізіологію. Першим і головним чинником їх виникнення є механічне навантаження, що викликає втому кісткових структур. Накопичення втоми залежне як від часу, що пройшов після ампутації, так і сили, режиму і початку механічних навантажень. В деяких випадках вони стають тільки поштовхом для формування стресових переломів, що ми спостерігали навкруг місця входження в кістку живильної артерії, де ще до механічного навантаження наступала перебудова кісткової тканини і було сформоване так зване «слабке місце». В інших випадках, таких, як виникнення тромбозу судин м'язів, кісткової і кістковомозкової тканин з ішемічним некрозом та переломом кортикальної діафізарної пластинки фактор механічного навантаження був основним. У спостереженнях з виникненням стресових переломів на тлі гіперостозу механічне навантаження призводило до швидкого, але не завершеного ремоделювання кісткової тканини дистального відділу кукси і стресового перелому губчастої кістки. Аналогічний механізм формування стресового перелому спостерігався й у випадках з наявністю в кістковомозковому каналі великих кістозних порожнин – кіст. Але в цих

випадках механічні навантаження першим етапом викликали порушення репаративних процесів та ремоделювання кісткового мозку, а другим – стресові переломи витонченої кортикальної діафізарної пластинки.

Другим важливим, але також залежним від механічних навантажень фактором впливу на розвиток стресових переломів кісткової тканини ампутаційної кукси є сила потоку інтерстиціальної рідини. В I серії, при відсутності герметичного закриття кістковомозкового каналу й механічних навантажень потік інтерстиціальної рідини забезпечувався тільки м'язовими скороченнями, кров'яним тиском та лімфатичним дренажем і, звичайно, був ослаблений. Внаслідок цього порушувалось живлення кісткових структур, і моделювання й ремоделювання кісткової тканини, що ініціювало розвиток патологічного ремоделювання у вигляді остеопорозу. При сильних механічних навантаженнях, які можна назвати перевантаженнями, надмірний нерівномірний потік інтерстиціальної рідини призводив до численних мікротромбозів судин мікроциркуляторного русла, аваскулярності, відсутності клітин в судинних каналах, резорбції кісткової тканини, відсутності проліферативних процесів як в кістковій, так і кістковомозковій тканинах. Виникаючи в більшості випадків неповні стресові переломи ззовні ініціюються нерівномірним потоком інтерстиціальної рідини, яка у зв'язку з особливостями кровопостачання досягає лише 1/3 поверхневої зони кортикального шару кістки, що посилюється зі звуженням частини гаверсових каналів компактної кістки. В цих умовах остеокласти стають більш активними і створюють велику кількість резорбційних порожнин, а їх заповнення запізнюється внаслідок недостатньої продукції остеобластами нової кісткової тканини.

Третім, залежним від перших двох фактором ризику формування стресових переломів, є ступінь дегенеративно-дистрофічних і некротичних порушень кісткової тканини, які безпосередньо переходять в процес ремоделювання. Цей процес з превалюванням резорбтивних явищ при сповільненому темпі кісткоутворення викликає значну дрібно- і крупновогнищеву спонгізацію, пористість, витончення, формування різних форм і розмірів внутрішньокісткових порожнин з явищами просякнення, мікротріщин, мозаїчності кісткової структури, де залишки безостеоцитної тканини включені в ділянки молодої кісткової тканини.

Таким чином, втомні стресові переломи кісткової тканини кукси незалежно від місця виникнення (місце входу в кістку живильної артерії; тромбоз судин з некрозом кістки; гіперостоз; кісти в кістковомозковому каналі), як і переломи недостатності на тлі остеопорозу, формуються в попередньо ослабленій значною структурною перебудовою кістці. Загоєння більшості з них проходить інтракортикальним шляхом. Більші за шириною і глибиною переломи загоюються шляхом перетворення грубоволокнистої сполучної тканини в пластинчасту кістку або енхондрального окостеніння чи ендостально-періостального інтермедіарного кісткоутворення.

Основні положення розділу представлені в публікаціях: [2, 31, 32].

## РОЗДІЛ 5

### КЛІНІКО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ТА СТРУКТУРНІ ЗМІНИ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ ПІСЛЯ АМПУТАЦІЇ НИЖНІХ КІНЦІВОК

Під нашим спостереженням перебувало 34 хворих з різними вадами ампутаційних кукс нижніх кінцівок на рівні гомілки, які унеможлилювали подальше протезування і потребували хірургічного лікування. Вік пацієнтів становив від 21 до 50 років ( $34,55 \pm 7,81$  року), терміни після первинної ампутації – від 2,5 до 16 тижнів ( $4,79 \pm 2,17$  тижнів). Причинами первинних ампутацій були бойові травми (табл. 5.1). Мінно-вибухові поранення спостерігалися у 14 (41,2%) хворих, вибухові – у 17 (50,0%), вогнепальні – у 3 (8,8%). Поєднані поранення мали місце у 22 (64,7%) пацієнтів. Ампутаційні кукси сформовані на рівні верхньої третини гомілки були у 7 (20,6%) хворих, середньої третини – у 16 (47,1%), нижньої третини – у 11 (32,3%). Двобічний ампутаційний дефект був у 4 (11,8%) пацієнтів.

Анатомо-функціональні вади ампутаційних кукс були представлені у вигляді високого розташування усічених м'язів з виступанням опилу кісток, неправильного опилу кісток, не обробленого гребеня великогомілкової кістки – у 15 (44,1%) пацієнтів; занадто коротких та довгих кукс – у 4 (11,8%). У 9 (26,4%) пацієнтів кукси мали булавоподібну форму через надлишок та провисання нефіксованих литкового та камбалоподібного м'язів у дорсальному напрямку. Надмірна рухомість малогомілкової кістки у фронтальній та сагітальній площинах із вальгусним її відхиленням відзначалася у 6 (17,6%) хворих. У 12 (35,3%) пацієнтів поряд із наявними вадами діагностували болючі, спаяні з підлеглими тканинами рубці та прикріплення м'язів до рубцевої тканини, що виникли внаслідок вторинного загоєння рани.

З метою формування функціональної придатної до протезування ампутаційної кукси всім хворим виконана реампутація. У 14 пацієнтів м'язову пластику поєднували з кістковою. Для цього під час операції з підлягаючої видаленню частини кістки формували тонкий кортикальний трансплантат, яким закривали кістковомозковий канал кістки, забезпечуючи його герметичність. У 3 хворих

проводилось подовження, у 2 розширення кінця кукси, ще у 3 формування синостозу за рахунок дистракції. У 7 хворих з обширними рубцевими змінами шкіри опорної поверхні кукси одночасно проводили невідну шкірну аутопластику зсувними шкірними клаптями.

З метою оцінки структурних змін кісткової тканини у передопераційному та віддаленому періодах було проведено денситометричне дослідження. Отримані результати стали підґрунтям для подальшого аналізу стану кісткової тканини та факторів, асоційованих з її зниженням.

### **5.1. Структурні зміни кісткової тканини після ампутації нижньої кінцівки, зв'язок з типом ампутаційної пластики, термінами протезування та тривалістю механічного навантаження на куксу**

За результатами денситометричного обстеження, виконаного до реампутації, у 9 (26,5%) з 34 пацієнтів було виявлено зниження системної кісткової маси, що відповідало значенням  $Z$ -score  $< -1,0$ . Для стратифікації пацієнтів порогове значення  $Z$ -score  $-1,0$  використовували як критерій зниження показників кісткової маси порівняно з віковою нормою. У решти 25 пацієнтів (73,5%) показники  $Z$ -score перебували в межах вікової норми ( $Z$ -score  $\geq -1,0$ ) (табл. 5.1).

Порівняльний аналіз демографічних показників засвідчив, що пацієнти з  $Z$ -score  $< -1,0$  мали статистично значно більший середній вік порівняно з пацієнтами з нормальними показниками кісткової маси ( $39,1 \pm 6,84$  року проти  $34,08 \pm 7,65$  року;  $p = 0,04$ ). Статистично значущих відмінностей за антропометричними показниками (маса тіла, зріст, індекс маси тіла) між підгрупами не встановлено ( $p > 0,05$ ). Частка курців у групі зі зниженим  $Z$ -score була вищою (88,9%) порівняно з групою з  $Z$ -score  $\geq -1,0$  (72,0%), однак зазначена різниця не досягла рівня статистичної відмінності ( $p = 0,28$ ).

Характер бойового ушкодження не виявив достовірних відмінностей між групами за частотою вогнепальних, вибухових та міно-вибухових поранень ( $p > 0,05$ ).

*Таблиця 5.1*

**Клініко-демографічна характеристика хворих з вадами ампутаційних кукс нижніх кінцівок на рівні гомілки**

Характеристика хворих		Всі хворі, n=34	Хворі з індексом Z-score <-1.0, n=9	Хворі з індексом Z-score ≥-1.0, n=25
Вік		34,55±7,81	39,1±6,84	34,08±7,65
Паління		28(82,3%)	8 (88,9%)	18 (72,0%)
Вага		76,6±11,7	72,75±10,27	76,91±11,31
Зріст		1,77±0,06	1,78±0,97	1,76±0,16
ІМТ		24,38±3,41	23,01±3,89	24,36±3,65
Поранення	вогнепальне	3 (8,8%)	1 (11,1%)	2 (8,0%)
	вибухове	17 (50,0%)	5 (55,6%)	12 (48,0%)
	міно- вибухове	14 (41,2%)	3 (33,3 %)	11 (44,0%)
Поєднанні поранення		22 (64,7%)	8 (88,8%)	14 (56,0%)
Рівень ампутації	в/3	7 (20,6%)	3 (33,3%)	4 (16,0%)
	с/3	16 (47,1%)	6 (66,4%)	10 (40,0%)
	н/3	11 (32,3%)	0 (0 %)	11 (44,0%)
Статус ампутації	однобічна	30 (88,2%)	6 (77,7%)	24 (96,0%)
	двобічна	4 (11,8%)	3 (33,3%)	1(4,0%)
Термін після ампутації	M±SD, тижні	4,79±2,17	6,89±2,09	4,41±2,11
Інтенсивність больового синдрому (VAS), балів		4,28±1,64	5,58±1,38	3,82±1,49
Коефіцієнт проміжних операцій		2,23	3,11	2,08

Водночас у пацієнтів із Z-score <-1,0 частіше реєструвалися поєднані поранення (88,8% проти 56,0%), що характеризувалося тенденцією до статистичної значущості ( $p = 0,09$ ).

При оцінці рівня ампутації встановлено, що у пацієнтів зі зниженим Z-score достовірно більшою була частка осіб з ампутаціями на більш проксимальних рівнях. Так, ампутації у верхній та середній третині гомілки мали місце у 100% пацієнтів цієї підгрупи, тоді як у групі з нормальним Z-score – у 56% випадків ( $p = 0,03$ ).

Аналіз статусу ампутації показав, що у підгрупі пацієнтів із Z-score < -1,0 частка хворих з двобічними ампутаціями була статистично значуще вищою та становила 33,3% (3 із 9) порівняно з 4,0% (1 із 25) у пацієнтів з Z-score  $\geq$ -1,0 ( $p = 0,04$ ). Відповідно, однобічна ампутація частіше спостерігалася у пацієнтів без ознак системного зниження кісткової маси (96,0% проти 77,7%).

Часовий інтервал від моменту первинної ампутації до проведення реампутації був статистично значуще більшим у пацієнтів із Z-score <-1,0 ( $6,89 \pm 2,09$  тижня) порівняно з групою з Z-score  $\geq$ -1,0 ( $4,41 \pm 2,11$  тижня;  $p = 0,01$ ).

Інтенсивність больового синдрому за шкалою VAS також була достовірно вищою у пацієнтів зі зниженим Z-score ( $5,58 \pm 1,38$  бала) порівняно з пацієнтами без системних змін кісткової маси ( $3,82 \pm 1,49$  бала;  $p = 0,02$ ).

Крім того, у групі з Z-score <-1,0 відзначено достовірно вищий коефіцієнт проміжних хірургічних втручань (3,11) порівняно з групою з Z-score  $\geq$ -1,0 (2,08;  $p = 0,03$ ), що вказує на більш складний і триваліший перебіг лікування.

Таким чином, зниження системної кісткової маси (Z-score <-1,0), виявлене до реампутації у частини пацієнтів, було асоційоване з більш проксимальними рівнями ампутації, вищою частотою двобічних ампутацій, тривалішим інтервалом до проведення реампутації та більшою кількістю проміжних хірургічних втручань. Сукупність зазначених факторів характеризує більш складний клінічний перебіг лікування у цієї категорії пацієнтів та може впливати на процеси структурної перебудови і ремоделювання кісткової тканини у післяопераційному періоді. Отримані результати обґрунтовують необхідність подальшого дослідження динаміки

мінеральної щільності кісткової тканини та процесів її ремоделювання після виконання реампутації.

Для подальшої оцінки впливу реампутації на стан кісткової тканини було проведено проспективне спостереження з аналізом динаміки мінеральної щільності кістки у різних анатомічних зонах протягом післяопераційного періоду.

Після реампутації у пацієнтів спостерігались стійкі зміни мінеральної щільності кісткової тканини (BMD), які залежали від зони дослідження (табл. 5.2). На рівні поперекового відділу хребта (L1–L4) системні показники BMD залишалися стабільними протягом 12 місяців після операції: до реампутації середнє значення склало  $1,212 \pm 0,21$  г/см<sup>2</sup>, через 6 місяців –  $1,171 \pm 0,18$  г/см<sup>2</sup>, а через 12 місяців –  $1,207 \pm 0,19$  г/см<sup>2</sup> ( $p = 0,95$ ). Ці дані свідчать про відносну стабільність системної кісткової маси у пацієнтів досліджуваної когорти віком 21-50 років, навіть за наявності ампутації та проведеного хірургічного втручання.

У ампутованій кінцівці зміни BMD були більш виразні. Уже через 6 місяців після реампутації спостерігали статистично достовірне зниження BMD у всіх досліджуваних зонах проксимального відділу стегнової та великогомілкової кісток. Так, показник Total hip BMD зменшився з  $1,021 \pm 0,11$  г/см<sup>2</sup> до  $0,89 \pm 0,13$  г/см<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ), Neck BMD – з  $1,025 \pm 0,16$  до  $0,92 \pm 0,14$  г/см<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ), Trochanter BMD – з  $0,99 \pm 0,10$  до  $0,86 \pm 0,16$  г/см<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ), Tibia BMD – з  $0,97 \pm 0,12$  до  $0,84 \pm 0,15$  г/см<sup>2</sup> ( $p < 0,01$ ). Відносні зміни за перші 6 місяців були найбільш істотні у метафізарних та дистальних сегментах: втрати склали -12,51% (Total hip), -9,08% (Neck), -12,73% (Trochanter) та -13,51% (Tibia) (табл. 5.3).

Через 12 місяців відмічали часткове відновлення BMD у всіх зонах ампутованої кінцівки, при цьому значення BMD залишалися нижчими за вихідні: Total hip -9,62%, Neck -7,35%, Trochanter -9,16%, Tibia -9,25%. Отримані дані свідчать, що процеси ремоделювання кісткової тканини тривають протягом року після реампутації, при цьому показники BMD не повертаються до вихідного рівня.

**Показники мінеральної щільності кісткової тканини (BMD) у пацієнтів  
після реампутації кукс нижніх кінцівок**

Показники	До реампутації	Через 6 місяців	Через 12 місяців	P
Lumbar spine BMD, г/см <sup>2</sup>	1,212±0,21	1,171±0,18	1,207±0,19	0,95
<b>Ампутувана кінцівка</b>				
Total hip BMD, г/см <sup>2</sup>	1,021±0,11	0,89±0,13	0,92±0,14	<0,001
Neck BMD, г/см <sup>2</sup>	1,025±0,16	0,92±0,14	0,94±0,11	< 0,001
Trochanter BMD, г/см <sup>2</sup>	0,99±0,10	0,86±0,16	0,90±0,13	<0,001
Tibia BMD, г/см <sup>2</sup>	0,97±0,12	0,84±0,15	0,87±0,19	<0,01
<b>Контралатеральна кінцівка</b>				
Total hip BMD, г/см <sup>2</sup>	1,069±0,13	1,026±0,16	1,042±0,21	0,30
Neck BMD, г/см <sup>2</sup>	1,081±0,24	1,04±0,13	1,059±0,27	0,41
Trochanter BMD, г/см <sup>2</sup>	1,41±0,31	1,01±0,22	1,22±0,18	0,03
Tibia BMD, г/см <sup>2</sup>	1,06±0,13	0,99±0,16	1,02±0,11	0,36

Таблиця 5.3

**Динаміка зміни мінеральної щільності кісткової тканини (BMD) у пацієнтів після реампутації куке нижніх кінцівок**

Показники	Динаміка 0-6 міс (%)	Динаміка 0-12 міс (%)
<b>Ампутувана кінцівка</b>		
Total hip BMD, г/см <sup>2</sup>	-12,51±4,62	-9,62±4,85
Neck BMD, г/см <sup>2</sup>	-9,08±3,83	-7,35±2,27
Trochanter BMD, г/см <sup>2</sup>	-12,73±4,25	-9,16±4,40
Tibia BMD, г/см <sup>2</sup>	-13,51±4,34	-9,25±5,2
<b>Контралатеральна кінцівка</b>		
Total hip BMD, г/см <sup>2</sup>	-4,17±3,18	-2,64±3,34
Neck BMD, г/см <sup>2</sup>	-3,59±2,67	-2,04±2,39
Trochanter BMD, г/см <sup>2</sup>	-3,58±3,40	-1,27±4,57
Tibia BMD, г/см <sup>2</sup>	-2,86±1,84	1,16±4,23

У контралатеральній кінцівці динаміка змін була менш помітною. Через 6 місяців спостерігали незначне зниження BMD: Total hip -4,17%, Neck -3,59%, Trochanter -3,58%, Tibia -2,86%. Через 12 місяців відзначали стабілізацію показників і навіть незначне зростання BMD у ділянці великогомілкової кістки (+1,16%). Статистично достовірну різницю спостерігали лише у вертлюговій зоні стегнової кістки (Trochanter: 1,41±0,31 г/см<sup>2</sup> до 1,22±0,18 г/см<sup>2</sup>, p = 0,03).

Таким чином, після реампутації в ампутованій кінцівці розвивається виразне регіонарне зниження мінеральної щільності кісткової тканини, яке має характер дифузної остеопенії в межах ураженого сегмента та є найбільш інтенсивним у перші шість місяців після операції. Незважаючи на часткову компенсацію протягом року, показники BMD не повертаються до вихідного рівня, що свідчить про тривалий дисбаланс в процесах адаптивного моделювання та ремоделювання кісткової тканини. Мінімальні зміни у контралатеральній кінцівці підтверджують переважно локальний характер цих процесів і вказують на провідну роль регіонарних механічних та

трофічних чинників. Отримані результати обґрунтовують доцільність своєчасних реабілітаційних заходів, спрямованих на поступове відновлення фізіологічного механічного навантаження, а також необхідність динамічного денситометричного моніторингу з метою раннього виявлення та корекції регіонарної остеопенії.

З огляду на виявлені виразні регіонарні зміни мінеральної щільності кісткової тканини після реампутації та їх переважно локальний характер, наступним етапом дослідження стало вивчення впливу типу ампутаційної пластики на динаміку показників мінеральної щільності кісткової тканини (BMD).

У пацієнтів, яким проведено м'язову пластику без герметичного закриття кістковомозкового каналу, простежували істотне зниження BMD в ампутованій кінцівці, тоді як контралатеральна кінцівка залишалася відносно стабільною (табл. 5.4). Уже через шість місяців після реампутації спостерігали достовірне падіння BMD у всіх досліджуваних зонах: Total hip  $-14,03 \pm 5,18$  %, Neck  $-8,89 \pm 12,92$  %, Trochanter  $-14,06 \pm 5,07$  %, Tibia  $-15,05 \pm 4,84$  % ( $p < 0,01-0,001$ ). Протягом наступних шести місяців відзначали часткову компенсацію мінеральної щільності, однак рівень BMD залишався нижчим за вихідний, що свідчить про тривалі локальні процеси ремоделювання кісткової тканини протягом першого року після операції.

Контралатеральна кінцівка демонструвала мінімальні зміни, які не досягали статистичної значущості ( $p > 0,05$ ). Через шість місяців спостерігалось незначне зниження BMD: Total hip  $-5,30 \pm 3,67$  %, Neck  $-4,45 \pm 3,17$  %, Trochanter  $-4,27 \pm 4,06$  %, Tibia  $-3,18 \pm 2,32$  %, а до 12 місяців показники стабілізувалися або майже відновилися (Total hip  $-3,86 \pm 3,80$  %, Neck  $-2,66 \pm 2,95$  %, Trochanter  $-2,55 \pm 3,75$  %, Tibia  $-0,31 \pm 4,16$  %), що підкреслює локальний характер змін у прооперованій кінцівці.

У групі пацієнтів, яким виконана ампутаційна пластика з герметичним закриттям кістковомозкового каналу, втрати BMD в ампутованій кінцівці були менш істотними (табл. 5.5). Протягом перших шести місяців BMD Total hip та Trochanter знизилися на 10-11 %, Tibia – 11 %, Neck – близько 9 %. До 12 місяців відмічали часткову стабілізацію показників, при цьому рівень BMD залишався нижчим за вихідний, проте менш різко, порівняно з групою з м'язовою пластикою без герметичного закриття кістковомозкового каналу.

Таблиця 5.4

**Показники мінеральної щільності кісткової тканини (BMD) у хворих  
після реампутації кукси з м'язовою пластикою, (n=20)**

Показники	До реампутації	Через 6 місяців	Через 12 місяців	P
Ампутувана кінцівка				
Total hip BMD, г/см <sup>2</sup>	1,01±0,11	0,87±0,12	0,89±0,13	<0,001
Neck BMD, г/см <sup>2</sup>	1,03±0,13	0,93±0,09	0,94±0,10	<0,001
Trochanter BMD, г/см <sup>2</sup>	0,97±0,09	0,84±0,11	0,87±0,10	<0,001
Tibia BMD, г/см <sup>2</sup>	0,96±0,08	0,82±0,10	0,85±0,12	<0,001
Контралатеральна кінцівка				
Total hip BMD, г/см <sup>2</sup>	1,056±0,11	1,01±0,12	1,02±0,11	0,09
Neck BMD, г/см <sup>2</sup>	1,06±0,12	1,02±0,10	1,039±0,12	0,11
Trochanter BMD, г/см <sup>2</sup>	1,03±0,08	0,99±0,10	1,01±0,09	0,06
Tibia BMD, г/см <sup>2</sup>	0,97±0,11	0,91±0,12	0,93±0,13	0,08

Статистично значущі відмінності між групами спостерігалися у проксимальних відділах стегна та великогомілкової кістки ( $p = 0,01-0,005$ ), тоді як Neck BMD суттєво не відрізнявся ( $p > 0,8$ ). Контралатеральна кінцівка в обох групах залишалася відносно стабільною ( $p > 0,05$ ).

Порівняльний аналіз динаміки мінеральної щільності кісткової тканини (BMD) виявив, що характер хірургічної пластики ампутаційної кукси більше впливає на інтенсивність втрати кісткової маси в ампутованій кінцівці протягом першого року після реампутації (табл. 5.6, додаток Г). Вже у перші шість місяців після операції у пацієнтів, яким проведено м'язову пластику без герметичного закриття кістковомозкового каналу, спостерігали більш виразне зниження BMD у порівнянні з групою кісткової пластики, що підтверджується статистично значущими міжгруповими відмінностями для Total hip ( $-14,03 \pm 5,18$  % проти  $-10,34 \pm 2,52$  %,  $p = 0,01$ ), Trochanter ( $-14,06 \pm 5,07$  % проти  $-10,84 \pm 1,31$  %,  $p = 0,01$ ) та Tibia ( $-15,05 \pm 4,84$  % проти  $-11,32 \pm 2,20$  %,  $p = 0,005$ ). Для Neck BMD відмінності між групами в період 0-6 місяців були незначущими ( $-8,89 \pm 12,92$  % проти  $-9,36 \pm 1,15$  %,  $p = 0,876$ ), що може свідчити про відносну стійкість цієї зони до впливу типу пластики або високий рівень індивідуальної варіабельності показника.

Через 12 місяців після реампутації спостерігалася часткова компенсація BMD в обох групах, проте залишалася чітка різниця між типами пластики. У пацієнтів з м'язовою пластикою зниження було більш показовим: Total hip  $-11,29 \pm 5,39$  % проти  $-7,24 \pm 2,14$  % у групі кісткової пластики ( $p = 0,007$ ), Trochanter  $-10,63 \pm 5,11$  % проти  $-7,07 \pm 1,72$  % ( $p = 0,007$ ), Tibia  $-11,94 \pm 5,02$  % проти  $-5,41 \pm 2,26$  % ( $p = 0,001$ ). Для Neck BMD відмінності між групами залишалися статистично незначущими ( $-7,45 \pm 13,13$  % проти  $-7,22 \pm 1,35$  %,  $p = 0,938$ ). Контралатеральна кінцівка в обох групах демонструвала мінімальні зміни BMD, які не досягали рівня статистичної значущості ( $p > 0,05$ ), що підтверджує локалізований характер післяопераційного ремоделювання кісткової тканини.

**Показники мінеральної щільності кісткової тканини (BMD) у хворих після реампутації кукси з кістковою пластикою, (n=14)**

Показники	До реампутації	Через 6 місяців	Через 12 місяців	P
<b>Ампутувана кінцівка</b>				
Total hip BMD, г/см <sup>2</sup>	1,02±0,08	0,95±0,07	0,99±0,12	0,0043
Neck BMD, г/см <sup>2</sup>	1,01±0,07	0,91±0,09	0,93±0,11	<0,001
Trochanter BMD, г/см <sup>2</sup>	1,02±0,06	0,90±0,08	0,92±0,09	<0,001
Tibia BMD, г/см <sup>2</sup>	0,97±0,09	0,92±0,10	0,95±0,08	<0,001
<b>Контралатеральна кінцівка</b>				
Total hip BMD, г/см <sup>2</sup>	1,09±0,08	1,06±0,11	1,07±0,12	0,61
Neck BMD, г/см <sup>2</sup>	1,11±0,07	1,07±0,12	1,09±0,11	0,57
Trochanter BMD, г/см <sup>2</sup>	1,04±0,10	1,02±0,07	1,05±0,13	0,82
Tibia BMD, г/см <sup>2</sup>	1,03±0,09	1,01±0,14	1,06±0,08	0,37

Отримані результати свідчать, що тип хірургічної пластики ампутаційної кукси є визначальним чинником, який впливає на процеси ремоделювання кісткової тканини та інтенсивність регіонарної втрати мінеральної щільності після реампутації. Застосування м'язової пластики без герметичного закриття кістковомозкового каналу супроводжується

вираженим і тривалим зниженням показників BMD у сегментах ампутованої кінцівки, що відображає домінування резорбційних процесів.

Кісткова пластика з герметичним закриттям кістковомозкового каналу аутоотрансплантатом забезпечує меншу втрату кісткової маси та стабілізацію показників BMD у віддаленому післяопераційному періоді, що свідчить про відсутність домінування резорбційних процесів та більш адаптивний перебіг ремоделювання кісткової тканини.

Герметизація кістковомозкового каналу та наявність аутоотрансплантата як механічного і мінерального каркаса супроводжуються відновленням внутрішньокісткового тиску, покращенням мікроциркуляції та формуванням умов для збереження структурно-функціонального стану кісткової тканини.

З огляду на виявлені відмінності у динаміці BMD між типами хірургічної пластики, було проведено додатковий аналіз впливу термінів початку протезування як можливого модифікатора процесів ремоделювання кісткової тканини кукси.

Аналіз термінів первинного протезування показав, що групи пацієнтів із м'язовою та кістковою пластикою за цим показником були статистично порівнянними (табл. 5.7, додаток Г). Середні терміни початку протезування, а також розподіл пацієнтів за часовими інтервалами (до 10 тижнів, 10-18 тижнів та понад 18 тижнів) не відрізнялися між групами ( $p = 0,91$ ; Fisher exact test  $p = 0,94$ ). Це свідчить про відсутність систематичного впливу часу початку протезування як конфаундера при міжгруповому порівнянні динаміки BMD.

При аналізі всієї вибірки виявлено, що ранні терміни протезування (до 10 тижнів) асоціювалися з більш істотним зниженням BMD кістки кукси у віддалені терміни спостереження (табл. 5.8, додаток Г). Примітно, що хоча вихідні значення BMD до реампутації не відрізнялися між підгрупами ( $p = 0,71$ ), уже через 6 та 12 місяців після операції простежувалася тенденція до нижчих абсолютних значень BMD у пацієнтів, протезованих раніше, з досягненням межової статистичної значущості ( $p = 0,05$ ).

Водночас аналіз відносних змін показав чітку статистично значущу різницю: втрата BMD у період 0-6 та 0-12 місяців була суттєво більшою у пацієнтів, протезованих до 10 тижнів ( $p = 0,01$ ). Це вказує на те, що саме динамічні показники, а

не абсолютні значення, є найбільш чутливими до впливу термінів початку протезування.

У групі м'язової пластики без герметичного закриття кістковомозкового каналу вплив термінів протезування на структурно-функціональний стан кісткової тканини кукси був найбільш виразним. За відсутності відмінностей вихідного BMD ( $p = 0,94$ ), пацієнти, протезовані в терміни до 10 тижнів, демонстрували значно нижчі показники BMD через 6 та 12 місяців після реампутації ( $p = 0,02$  та  $p = 0,031$  відповідно) (табл. 5.9, додаток Г).

Особливо показовими були відмінності у відносних змінах BMD: у перші 6 місяців та протягом року втрата мінеральної щільності була достовірно більшою у пацієнтів з раннім протезуванням ( $p = 0,001$  для обох інтервалів). Це свідчить, що поєднання м'язової пластики з раннім функціональним навантаженням асоціюється з більш інтенсивними процесами резорбції кісткової тканини кукси.

У групі кісткової пластики з герметичним закриттям кістковомозкового каналу вплив термінів протезування був менш істотним (табл. 5.10, додаток Г). Абсолютні значення BMD через 6 та 12 місяців статистично значуще не відрізнялися між підгрупами ( $p > 0,1$ ), що вказує на більшу стабільність (збереженість) кісткової тканини після даного типу пластики.

Водночас аналіз динаміки показав, що навіть у цій групі раннє протезування асоціювалося з більшою втратою BMD у період 0-6 та 0-12 місяців ( $p = 0,001$ ), однак абсолютна величина цих змін була суттєво меншою, ніж у пацієнтів після м'язової пластики.

Отримані результати свідчать, що ранні терміни протезування асоціюються з більш істотним порушенням структурно-функціональної адаптації кісткової тканини кукси, що, ймовірно, пов'язано з передчасним механічним навантаженням на кістку в умовах незавершеного ремоделювання після операції. У групі м'язової пластики без герметичного закриття кістковомозкового каналу ці процеси були найінтенсивнішими, особливо за умов раннього початку протезування, що вказує на обмежені можливості м'язової пластики у стримуванні кісткової резорбції. Натомість кісткова пластика з герметичним закриттям кістковомозкового каналу забезпечує

більш помірну втрату BMD та стабілізацію показників у віддалені терміни, навіть за умов раннього протезування, ймовірно завдяки формуванню більш структурно стійкого кісткового субстрату, відновленню внутрішньокісткового тиску та мікроциркуляції. Таким чином, оптимізація термінів початку протезування з урахуванням типу хірургічної пластики є критично важливою для збереження структурно-функціонального стану кісткової тканини кукси та профілактики надмірної втрати BMD у післяопераційному періоді.

Проведений кореляційний аналіз дозволив оцінити взаємозв'язок між тривалістю користування протезом та динамікою мінеральної щільності кісткової тканини великогомілкової кістки (Tibia BMD) у різні терміни після реампутації з урахуванням часу початку протезування (табл. 5.11, додаток Г).

У загальній групі пацієнтів ( $n = 34$ ) виявлено виразний негативний кореляційний зв'язок між тривалістю користування протезом та змінами Tibia BMD у перші 6 місяців після операції за умови раннього протезування (до 10 тижнів):  $r = -0,72$ . Аналогічна, хоча дещо менш інтенсивна, залежність зберігалася і протягом 12 місяців спостереження ( $r = -0,58$ ). Це свідчить про те, що за раннього початку протезування різке та значне збільшення тривалості механічного навантаження асоціюється з більш виразною втратою мінеральної щільності кісткової тканини кукси.

Натомість у пацієнтів, яким протезування було розпочато пізніше, ніж через 10 тижнів після реампутації, кореляційні зв'язки були слабкими як у період 0-6 місяців ( $r = -0,24$ ), так і у період 0-12 місяців ( $r = -0,21$ ), що може свідчити про кращу адаптацію кісткової тканини до функціонального навантаження після завершення основних етапів післяопераційного ремоделювання.

Подібна тенденція була підтверджена при стратифікації пацієнтів залежно від типу хірургічної пластики. У групі хворих після реампутації з м'язовою пластикою ( $n = 20$ ) за раннього протезування (до 10 тижнів) спостерігався сильний негативний кореляційний зв'язок між тривалістю користування протезом та втратою Tibia BMD як у перші 6 місяців ( $r = -0,73$ ), так і протягом 12 місяців ( $r = -0,76$ ). Це вказує на

високу чутливість кісткової тканини кукси до механічного навантаження в умовах незавершеного ремоделювання після м'язової пластики.

У разі більш пізнього протезування (>10 тижнів) коефіцієнти кореляції були незначними ( $r = -0,19$  та  $r = -0,15$ , відповідно), що узгоджується з менш виразними втратами BMD, описаними у попередніх розділах.

У групі пацієнтів з кістковою пластикою ( $n = 14$ ) також відзначався помірний негативний кореляційний зв'язок між тривалістю користування протезом та зниженням Tibia BMD за умов раннього протезування ( $r = -0,57$  у період 0-6 місяців та  $r = -0,61$  у період 0-12 місяців). Водночас ці залежності були менш виразними, ніж у групі м'язової пластики, що свідчить про більшу структурну стабільність кісткового сегмента та кращу адаптацію до навантаження.

За пізнішого початку протезування (>10 тижнів) після кісткової пластики кореляційні зв'язки залишалися слабкими ( $r = -0,31$  та  $r = -0,29$ ), що підтверджує протективний характер кісткової пластики щодо втрати мінеральної щільності кісткової тканини кукси.

Отримані результати свідчать, що тип хірургічної пластики ампутаційної кукси є провідним чинником, який визначає характер ремоделювання кісткової тканини та ступінь втрати її мінеральної щільності після реампутації, тоді як терміни початку протезування виступають модифікуючим фактором цього процесу.

Кісткова пластика з герметичним закриттям кістковомозкового каналу характеризується меншою втратою BMD, стабільнішими показниками у віддалені терміни та слабшими кореляційними зв'язками між тривалістю механічного навантаження і зниженням мінеральної щільності кісткової тканини, що свідчить про вищу структурну стійкість кісткової тканини та її адаптаційну здатність до навантаження.

При м'язовій пластиці без герметичного закриття кістковомозкового каналу відзначається більш виражене зниження BMD та сильний негативний кореляційний зв'язок із тривалістю користування протезом, що вказує на підвищену чутливість кісткової тканини до механічного навантаження.

Раннє протезування (до 10 тижнів) супроводжується достовірно більшою втратою BMD та посиленням негативного впливу механічного навантаження, що найбільш виражено у пацієнтів після м'язової пластики.

Водночас при застосуванні кісткової пластики з герметизацією кістковомозкового каналу негативний вплив раннього механічного навантаження виявляється менш вираженим, що свідчить про протективний ефект даного типу пластики щодо втрати мінеральної щільності кісткової тканини.

Таким чином, герметичне закриття кістковомозкового каналу є ключовим фактором, що обмежує втрату BMD та підвищує стійкість кісткової тканини до механічного навантаження, тоді як ранній початок протезування асоціюється з надмірним навантаженням на кістку в умовах незавершеного ремоделювання та посиленням резорбційних процесів.

## **5.2. Рентгенологічна оцінка локального ремоделювання кісткової тканини ампутаційної кукси після реампутації нижніх кінцівок**

З метою оцінки локального ремоделювання кісткової кукси після проведеної реампутації хворим проводили рентгенологічне дослідження ампутаційної кукси. За результатами рентгенографії оцінювали форму кісткової кукси, стан кортикального шару, ширину кістково-мозкового каналу, крайові кісткові розростання, резорбцію кістки, стан кісткової замикаючої пластинки та ознаки остеопорозу. На основі сумування балів розраховували інтегральний рентгенологічний індекс (ІРІ) для кореляційного та регресійного аналізу.

Рентгенологічний аналіз показав, що після реампутації у пацієнтів відбувається поступове покращення структурного стану кукси, що відображається у зниженні інтегрального рентгенологічного індексу – показника виразності патологічних змін кісткової тканини та завершеності локального ремоделювання (табл. 5.12).

У групі м'язової пластики інтегральний індекс зменшився з  $14,6 \pm 2,79$  балів на 6-му місяці до  $12,45 \pm 2,68$  балів на 12-му місяці ( $p=0,01$ ), що свідчить про часткове відновлення морфологічної структури кукси, хоча процеси ремоделювання у значної

*Таблиця 5.12*

**Динаміка рентгенологічних показників ампутаційної кукси  
після м'язової та кісткової пластики**

Параметр	М'язова пластика (n=20)		P (6-12 міс)	Кісткова пластика (n=14)		P (6-12 міс)
	6 міс	12 міс		6 міс	12 міс	
Форма кісткової кукси	2,3±0,86	2,2±0,83	0,16	1,43±0,65	1,29±0,47	0,17
Кортикальний шар	2,4±0,59	2,22±0,69	0,04	2,1±0,87	1,35±0,49	0,002
Ширина кістковомозкового каналу	2,2±0,76	1,9±0,64	0,05	2,0±0,78	1,58±0,65	0,008
Крайові кісткові розростання	1,8±0,84	1,4±0,50	0,03	1,36±0,49	1,21±0,43	0,16
Резорбція кістки	2,1±0,88	1,45±0,51	0,01	1,38±0,50	1,2±0,39	0,17
Кісткова замикаюча пластинка	2,05±0,82	1,75±0,55	0,28	1,28±0,47	1,16±0,41	0,33
Остеопороз	1,95±0,68	1,55±0,64	0,02	1,29±0,49	1,07±0,37	0,19
Інтегральний рентгенологічний індекс	14,6±2,79	12,45±2,68	0,01	10,71±2,81	8,85±1,41	0,003

**Примітки:** дані подані M±SD (бали), р-статистична значимість змін між 6 та 12 місяцями (парний Т-тест). Статистично значущими вважали відмінності при  $p < 0,05$ .

частини пацієнтів залишалися незавершеними. Статистично значущі покращення спостерігалися за параметрами кортикального шару ( $p=0,04$ ), резорбції кістки ( $p=0,01$ ), остеопору ( $p=0,02$ ) та крайових кісткових розростань ( $p=0,03$ ).

У групі кісткової пластики інтегральний рентгенологічний індекс на 6-му місяці був нижчим, ніж у групі м'язової пластики ( $10,71 \pm 2,81$  проти  $14,6 \pm 2,79$ ), і до 12-го місяця зменшився до  $8,85 \pm 1,41$  бала ( $p=0,003$ ) (табл. 5.13, додаток Г), що свідчить про більш сприятливий початковий стан кукси та швидше завершення локального ремоделювання. Статистично значущі відмінності відзначено за станом кортикального шару ( $p=0,002$ ) і шириною кістковомозкового каналу ( $p=0,008$ ).

Міжгруповий аналіз показав, що на 12-му місяці після реампутації пацієнти з кістковою пластикою мали статистично нижчі значення інтегрального рентгенологічного індексу, а також більш сприятливі показники форми кукси ( $p=0,001$ ), кортикального шару ( $p=0,001$ ), замикаючої пластинки ( $p=0,004$ ) та остеопору ( $p=0,009$ ) порівняно з групою м'язової пластики (табл. 5.13, додаток Г).

Це свідчить, що кісткова пластика забезпечує більш стабільну, морфологічно сприятливу та завершену реконструкцію кукси, тоді як у хворих з м'язовою пластикою процеси ремоделювання тривають довше, а морфологічна структура кукси залишається менш стабільною.

Відмічено, що на 12-му місяці спостереження у пацієнтів після м'язової пластики виявлені зміни, що відповідали процесам адаптивного ремоделювання кісткової тканини. У 11 хворих спостерігалась виразна зміна ширини та геометричних характеристик кісткової кукси: у 7 пацієнтів – асиметричне веретеноподібне потовщення кортикального шару кукси великогомілкової кістки (рис. 5.1), у 4 – малогомілкової (рис. 5.2 а). У 2 пацієнтів відзначено локальний гіперостоз дистального кінця кукси великогомілкової кістки (рис. 5.2, б). У 4 пацієнтів формувалися об'ємні кісткоподібні порожнини з критичним витонченням кортикального шару в куксах великогомілкової та малогомілкової кісток (рис. 5.3). У 4 пацієнтів простежували значні крайові кісткові розростання вздовж периферії кортикального шару, що формувались на тлі дифузного остеопору та незавершеного локального ремоделювання кісткової тканини (рис. 5.4).



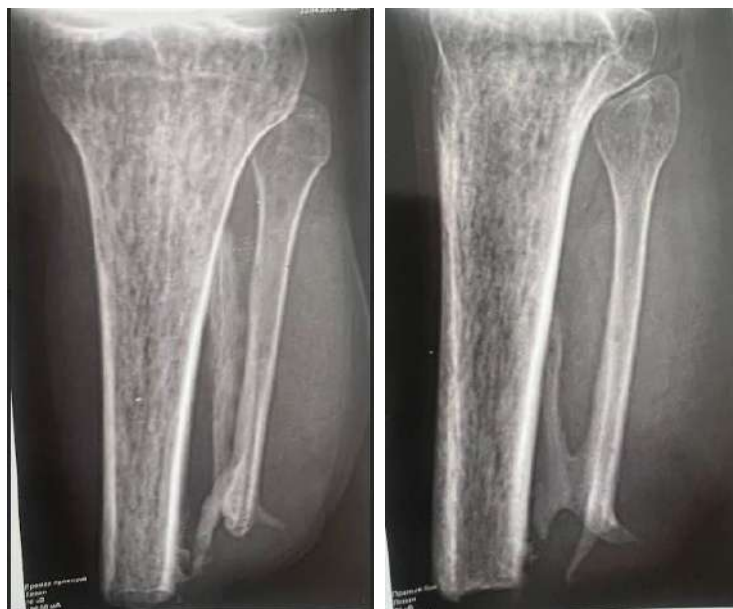
**Рис. 5.1.** Фото рентгенограм кукс гомілок. Асиметричне веретеноподібне потовщення кортикального шару кукси великогомілкової кістки на фоні незавершеного локального ремоделювання в терміні 12 місяців після реампутації.



**Рис. 5.2.** Фото рентгенограм кукс гомілок в терміні 12 місяців після реампутації. А – Конусоподібна форма кінців кукс великогомілкової та малоомілкової кісток; Б – локальний гіперостоз на кінці кукси великогомілкової кістки.



**Рис. 5.3.** Фото рентгенограм кукс гомілок в терміні 12 місяців після реампутації. Формування об'ємних кістоподібних порожнин з критичним витонченням кортикального шару в куксі великогомілкової та малогомілкової кісток.



**Рис. 5.4.** Фото рентгенограм кукси гомілки в терміні 12 місяців після реампутації. Формування масивного гіперостоза задньої поверхні великогомілкової кістки та екзостози кінця малогомілкової кістки.

Розростання мали нерівні контури, локально потовщували кортикальний шар та частково змінювали геометрію кукси, що свідчило про неадекватну компенсаторну реакцію кістки на дисбаланс між резорбцією та формуванням кісткової тканини.

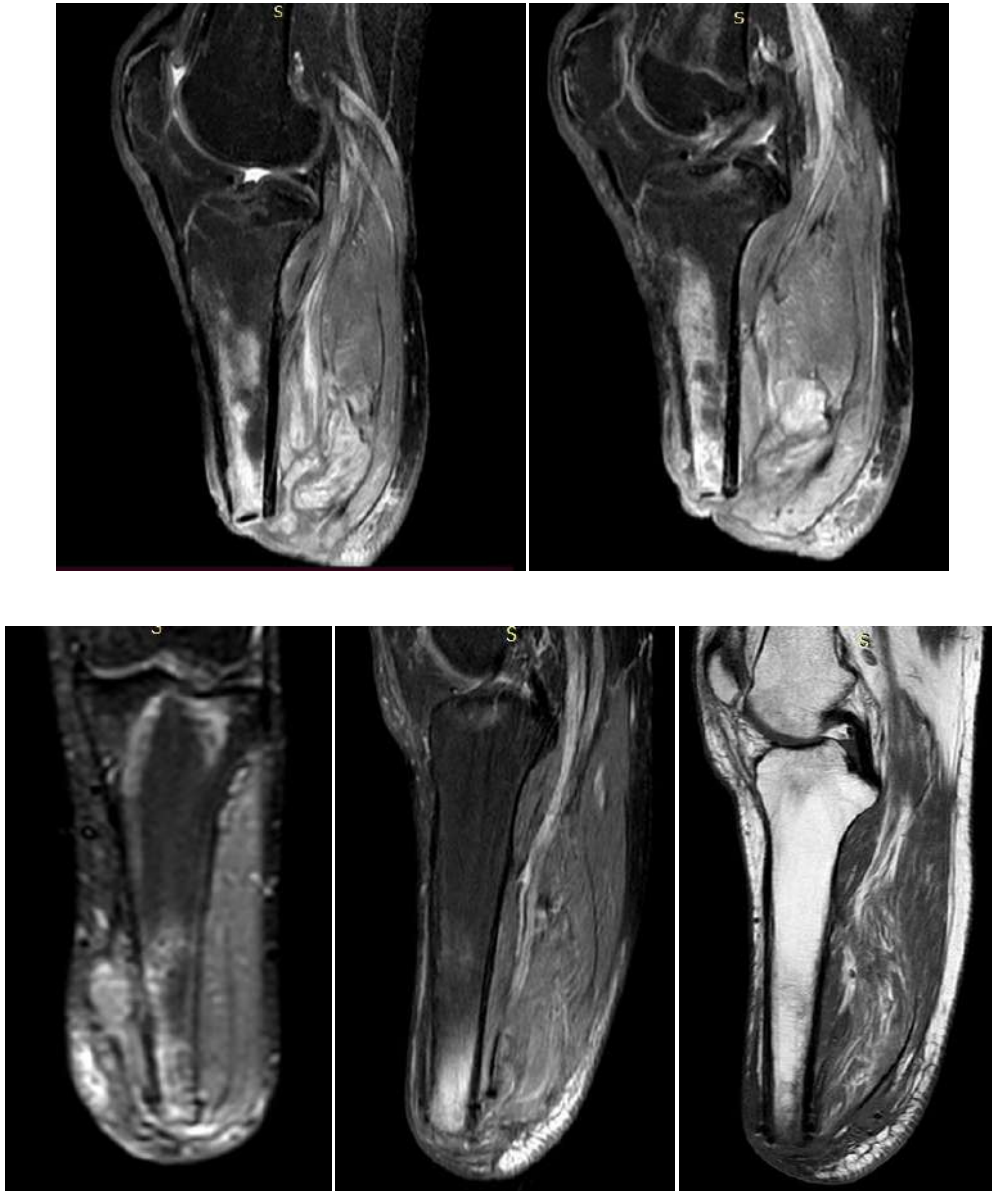
Такі зміни можна розцінити як ознаки дисбалансу адаптивного ремоделювання, при якому механічна стимуляція кістки не компенсує недостатню швидкість формування кістки, що призводить до морфологічної нестабільності кукси та ризику розвитку стресових змін .

У 5 хворих зі стійким локальним болем в ампутаційній куксі гомілки виконано МРТ обстеження, яке виявило ознаки стресових змін кісткової тканини, що проявлялися нерівномірним потовщенням кортикального шару, локальними вогнищами розрідження кісткового мозку та формуванням фокусів застою з набряком кісткового мозку. Ці зміни були виявлені як у проекції торцевої поверхні кукси, так і в проекції входження живильної артерії, при цьому у жодного з пацієнтів не встановлено ознак завершеності формування кісткової кукси, що свідчить про неповну структурну адаптацію кісткової тканини до механічного навантаження після реампутації.

У пацієнтів цієї ж групи були виявлені ознаки загоєних стресових переломів кукси великогомілкової кістки (рис. 5.6, 5.7). Рентгенологічно переломи характеризувалися локальним потовщенням кортикального шару, формуванням ділянки склерозу та обмеженою лінійною зоною перебудови кісткової тканини, що відповідало процесам вторинної мінералізації та структурної адаптації.

Виявлені зміни свідчать про суттєвий дисбаланс у процесах ремоделювання кісткової кукси після м'язової пластики. За відсутності герметичного закриття кістковомозкового каналу під час реампутації та раннього протезування, несформована кісткова кукса зазнає підвищеного механічного навантаження, що призводить до дисбалансу між резорбцією та формуванням кістки та сповільнює завершення локального ремоделювання. Водночас активується адаптивне кісткоутворення на періостальній та ендостальній поверхнях, спрямоване на компенсацію втрати жорсткості та відновлення механічної міцності кукси. Проте при ранньому протезуванні та високому функціональному навантаженні швидкість

формування кістки часто не встигає за інтенсивністю резорбції, що зумовлює незавершене ремоделювання та підвищений ризик стресових змін.



**Рис. 5.5.** Фото МРТ кукс хворих. Стресові зміни кісткової тканини, що проявляються нерівномірним потовщенням кортикального шару, локальними вогнищами розрідження кісткового мозку та формуванням фокусів набряку кісткового мозку.



**Рис. 5.6.** Фото рентгенограм ампутаційної кукси гомілки зі стресовим переломом і його загоєнням.

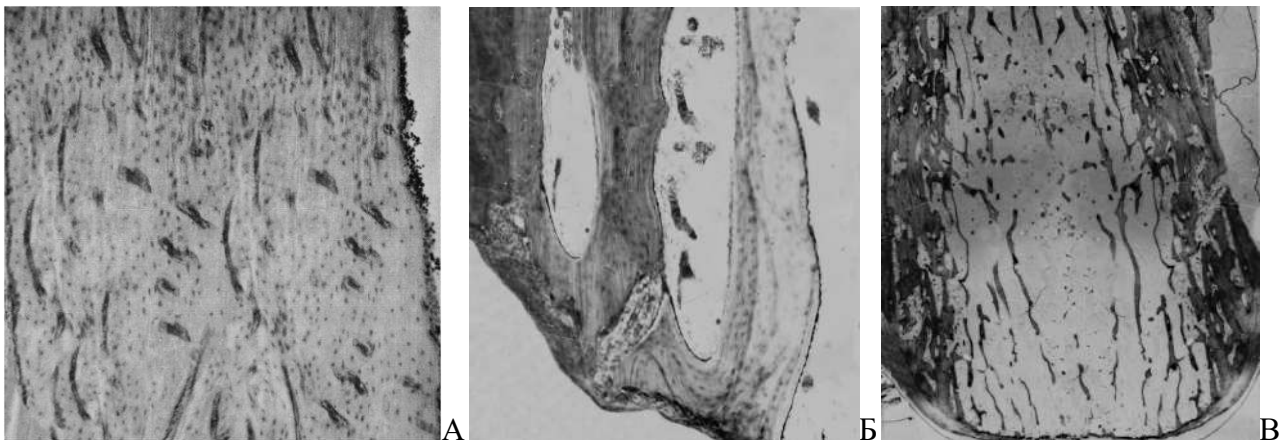


**Рис. 5.7.** Фото рентгенограм ампутаційної кукси гомілки зі стресовим переломом і його загоєнням.

При гістологічному дослідженні в кістковій тканині спостерігали значне локальне збільшення судинних каналів, дистрофічні та некротичні зміни з рарефікацією та атрофією компактної кісткової тканини (рис. 5.8).

На відміну від цього, після кістковопластичної ампутації з початком навантаження через 10 тижнів після операції вже у термін 4 місяці спостерігали наближене до нормального ремоделювання зі стабільною формою і структурою кукси кістки (рис. 5.9).

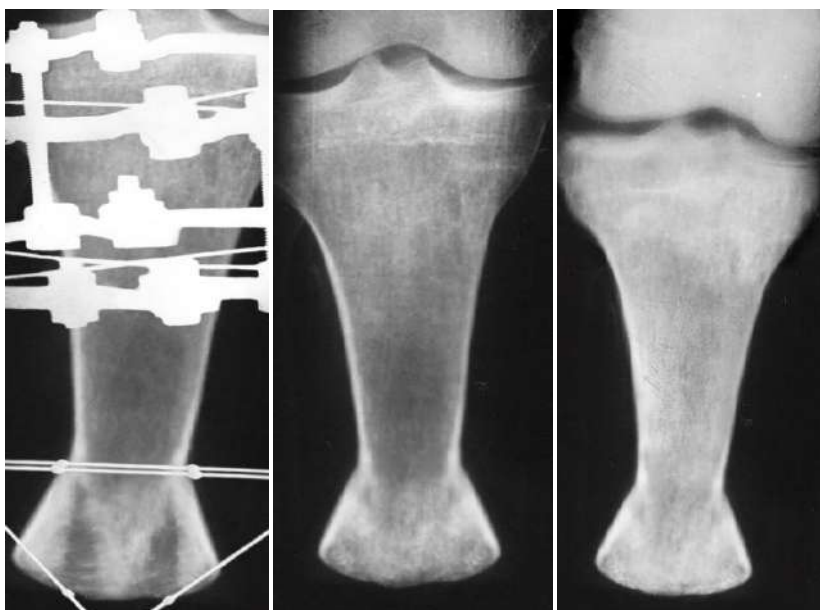
Чітке послідовне спрямування зусиль зі своєчасним початком навантажень, їх режимів та періодів відпочинку для зняття втоми кісткових структур, дозволяє отримати високофункціональні кукси кістки при моделюванні розширення кінця, подовження надто короткої кукси та формування синостозу гомілкових кісток (рис. 5.10, 5.11, 5.12).



**Рис. 5.8.** А – Мікрофотографія. Значне збільшення кількості судинних каналів компактної кісткової тканини x 20; Б – Мікрофотографія. Дистрофічні та некротичні зміни компактної кісткової тканини. X80; В – Гістотопограма. Атрофія та рарефікація компактної кісткової тканини. x3. Гематоксилін-еозін.



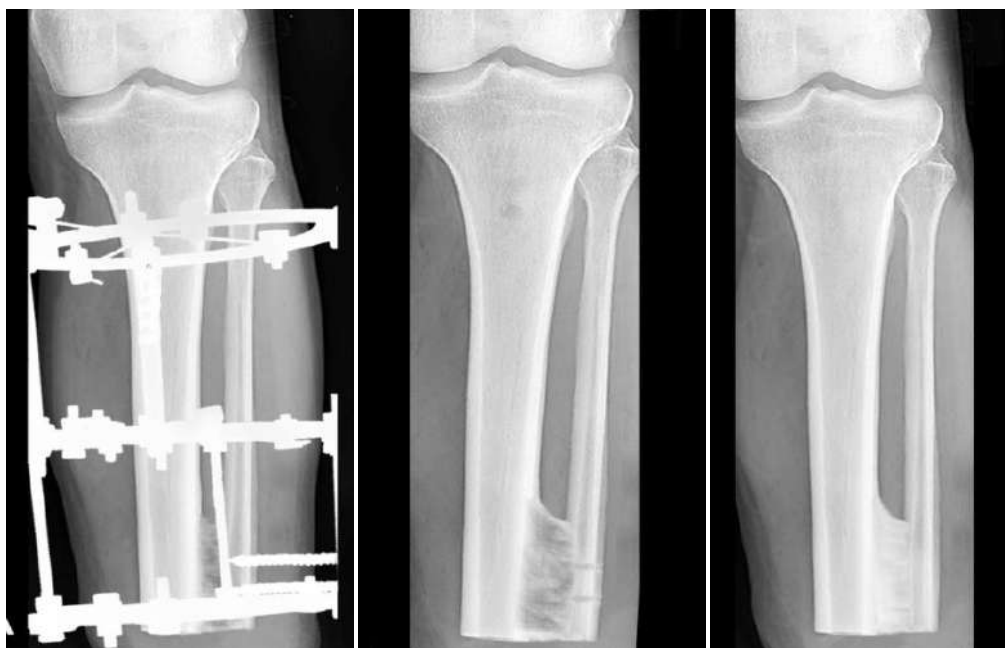
**Рис. 5.9.** Фото рентгенограми ампутаційної кукси гомілки з оптимальним ремоделюванням гомілкових кісток



**Рис. 5.10.** Фото рентгенограм. Етапи моделювання та ремоделювання кукси великогомілкової кістки після фібулектомії. Результат цілеспрямованого ремоделювання кісткової тканини через 12 місяців після операції.



**Рис. 5.11.** Фото рентгенограм. Етапи подовження короткої кукси великогомілкової кістки. Результат цілеспрямованого ремоделювання кісткової тканини через 9,5 місяців після операції.



**Рис. 5.12.** Фото рентгенограм. Етапи моделювання синостозу гомілкових кісток шляхом дистракції малогомілкової кістки. Результат цілеспрямованого ремоделювання кісткової тканини через 24 місяці після операції.

Рентгенологічні дані свідчать про поєднання патологічного ремоделювання та компенсаторного кісткоутворення; переважання резорбції визначає пролонгований перебіг процесу. Виявлення загоєних стресових переломів після м'язової пластики вказує на знижену морфологічну стабільність кукси та подовжену адаптивну перебудову. Водночас за умови дотримання термінів, інтенсивності та режиму навантаження ремоделювання завершується формуванням функціонально повноцінної кукси.

З урахуванням взаємозв'язку між морфологічними змінами та функціональним станом кукси проведено кореляційний аналіз між інтегральним рентгенологічним індексом і динамікою BMD Tibia (табл. 5.14, додаток Г). Встановлено статистично значущу негативну кореляцію: у групі м'язової пластики вона була відносно сильною, особливо через 6 місяців ( $r = -0,62$ ), тоді як у групі кісткової пластики — менш вираженою, зокрема через 12 місяців ( $r = -0,33$ ), що відображає вищу структурну стабільність кукси та меншу залежність BMD від локальних змін (табл. 5.15, додаток Г).

Таким чином, локальні рентгенологічні зміни кукси тісно пов'язані з динамікою BMD Tibia, а тип пластики модулює цей зв'язок: м'язова пластика асоціюється з більш виразною залежністю мінеральної щільності кістки від морфологічних змін, тоді як кісткова пластика забезпечує стабілізацію BMD та більш помірну реакцію кістки на локальні структурні порушення. Отже, зниження інтегрального рентгенологічного індексу у пацієнтів з кістковою пластикою відображає завершеність локального ремоделювання кісткової тканини та формування стабільного структурного субстрату кукси.

### **5.3. Фактори, що впливають на динаміку мінеральної щільності кісткової тканини та інтегрального рентгенологічного індексу кісткової кукси після реампутації: мультифакторний регресивний аналіз у ранньому та середньостроковому періодах**

На основі проведеного порівняльного та кореляційного аналізу було виділено фактори, що потенційно впливають на втрату мінеральної щільності кісткової

тканини кукси після реампутації. Для кількісної оцінки їхнього впливу застосовано мультифакторний регресивний аналіз, який дозволяє оцінити силу та напрямок асоціацій між клінічними, хірургічними та реабілітаційними чинниками та динамікою BMD у хворих.

У ранній період після реампутації (0-6 місяців) ключову роль визначають характеристики ушкодження та хірургічної історії (табл. 5.16). Множинний коефіцієнт кореляції становив  $R = 0,396$ ,  $R^2 = 0,157$ , що свідчить про помірну залежність втрати кісткової маси від комплексного набору клінічних факторів. Статистично значущими предикторами ранньої втрати кісткової маси були рівень ампутації (коефіцієнт = 2,253;  $p = 0,003$ ), статус ампутації (коефіцієнт = -6,066;  $p = 0,0003$ ) та наявність поєднаних поранень (коефіцієнт = -3,046;  $p = 0,0015$ ). Кількість попередніх оперативних втручань мала тенденційний вплив (коефіцієнт = -0,700;  $p = 0,094$ ), тоді як фактори, пов'язані з протезуванням та характером ампутаційної пластики, на цьому етапі виявили слабку статистичну значущість. Ці результати підкреслюють домінування травматично-хірургічних детермінантів у перші місяці після реампутації.

У середньостроковий період (6-12 місяців) спостерігається зміщення впливу факторів (табл. 5.17, додаток Г). Множинний коефіцієнт кореляції  $R = 0,788$ ,  $R^2 = 0,621$ , що свідчить про високу залежність динаміки BMD від ключових параметрів протезування та хірургічної техніки. Статистично значущими предикторами на цьому етапі є характер ампутаційної пластики (коефіцієнт = 4,092;  $p = 0,00006$ ) та кількість попередніх оперативних втручань (коефіцієнт = 0,927;  $p = 0,027$ ). Терміни первинного протезування проявили меншу статистичну значущість (коефіцієнт = -0,328;  $p = 0,443$ ), а клінічні фактори, які мали вагомий вплив на ранньому етапі (рівень ампутації, статус ампутації, поєднані поранення), у середньостроковий період статистично незначущі. Це свідчить про поступове зменшення ролі первинної травми на фоні адаптації кукси та динаміки протезування. Отже, ранній етап після реампутації характеризується переважним впливом травматично-хірургічних чинників на втрату мінеральної щільності кістки, тоді як у

**Мультифакторний регресивний аналіз факторів, що впливають на втрату мінеральної щільності кісткової кукси (BMD) у хворих в різні терміни після реампутації**

Показник	0-6 міс (BMD, динаміка)			6-12 міс (BMD, динаміка)		
Множинний R	0,396			0,788		
R <sup>2</sup>	0,157			0,621		
Нормований R <sup>2</sup>	0,041			0,596		
Стандартна помилка	2,494			1,618		
Кількість спостережень	34			34		
F (ANOVA)	22,52			25,379		
Значимість F	1,52E-08			2,96×10 <sup>-7</sup>		
Показник	0-6 міс (BMD, динаміка)			6-12 міс (BMD, динаміка)		
	Коефіцієнт	Стандарт на помилка	P-значення	Коефіцієнт	Стандарт на помилка	P-значення
Перехоплення (Y-пересічення)	-6,54645	4,09350	0,1206	8,408	4,463	0,070
Рівень ампутації	2,25271	0,70096	0,0032	-0,531	0,764	0,493
Статус ампутації	-6,06569	1,46921	0,0003	-1,266	1,602	0,436
Кількість оперативних втручань	-0,70015	0,40418	0,0939	-0,712	0,441	0,117
Поєднанні поранення	-3,04619	0,86998	0,0015	0,816	0,949	0,397

середньостроковий період провідну роль набувають фактори, пов'язані з хірургічною технікою та особливостями протезування. Найбільш вагомими предикторами втрати кісткової маси кукси можна вважати рівень ампутації ( $p = 0,003$ ), статус ампутації ( $p = 0,0003$ ), поєднані поранення ( $p = 0,0015$ ) та характер ампутаційної пластики ( $p = 0,00006$ ). Ці дані підкреслюють необхідність диференційованого підходу до управління процесами ремоделювання кукси, оптимізації термінів протезування та хірургічної реконструкції з урахуванням часових аспектів змін BMD.

Для оцінки впливу клінічних та хірургічних факторів на процеси ремоделювання кісткової кукси проведено аналогічний мультифакторний регресивний аналіз щодо інтегрального рентгенологічного індексу (IPI) у терміни 6 та 12 місяців (табл. 5.18, додаток Г). У ранній період (6 місяців) множинний коефіцієнт кореляції становив  $R = 0,734$ ,  $R^2 = 0,539$ , що свідчить про помірну залежність інтегрального рентгенологічного показника від комплексу клінічних і хірургічних факторів. Статистично значущими предикторами були кількість попередніх оперативних втручань (коефіцієнт = 1,311;  $p = 0,005$ ) та характер ампутаційної пластики (коефіцієнт = -2,398;  $p = 0,012$ ). Інші фактори – рівень ампутації ( $p = 0,191$ ), статус ампутації ( $p = 0,319$ ), поєднані поранення ( $p = 0,255$ ) та терміни первинного протезування ( $p = 0,469$ ) – статистично незначущі.

У середньостроковий період (12 місяців) множинний коефіцієнт кореляції становив  $R = 0,674$ ,  $R^2 = 0,454$ . Найбільш значущими чинниками виявилися характер ампутаційної пластики (коефіцієнт = -3,528;  $p = 0,008$ ), кількість оперативних втручань (коефіцієнт = 0,927;  $p = 0,027$ ) та терміни первинного протезування (коефіцієнт = -1,285;  $p = 0,030$ ). Вплив інших факторів, таких як рівень ампутації ( $p = 0,439$ ), статус ампутації ( $p = 0,118$ ) та поєднані поранення ( $p = 0,225$ ), статистично незначущий.

Додатково проаналізовано взаємозв'язок зміни BMD великогомілкової кістки ( $\Delta$  Tibia BMD) із процесами ремоделювання кукси (табл. 5.19, додаток Г). У ранній період спостерігалася статистично значуща негативна асоціація (коефіцієнт = -0,349;  $p = 0,020$ ), тоді як у 12-місячний термін кореляція була слабкою і статистично незначущою (коефіцієнт = 0,083;  $p = 0,730$ ).

Отже, аналіз показує, що ранній період ремоделювання кукси визначається хірургічною історією та наявністю поєднаних травм, тоді як у середньостроковий період провідну роль набувають фактори, пов'язані з характером ампутаційної пластики та термінами протезування. Найбільш вагомими предикторами формування інтегрального рентгенологічного індексу кукси у віддалений період є характер ампутаційної пластики ( $p = 0,008$ ), кількість оперативних втручань ( $p = 0,027$ ) та терміни первинного протезування ( $p = 0,030$ ). Ці дані підкреслюють необхідність комплексного підходу до планування хірургічної реконструкції та протезування з урахуванням прогнозованого процесу ремоделювання кісткової кукси.

### ***Висновок до розділу***

Після ампутації нижніх кінцівок процеси ремоделювання кісткової тканини ампутаційної кукси характеризуються виразним локальним зниженням мінеральної щільності (BMD), особливо у ранньому післяопераційному періоді (0-6 місяців). Основними факторами, що визначають інтенсивність і спрямованість ремоделювання, є тип хірургічної пластики та герметичність кістковомозкового каналу. М'язова пластика без герметизації супроводжується більш вираженою остеопенією та розвитком остеопорозу, тоді як кісткова пластика з герметичним закриттям каналу аутотрансплантатом обмежує втрату BMD, підтримує внутрішньокістковий тиск, мікроциркуляцію та структурну стабільність кісткової основи кукси.

Терміни початку протезування виступають модифікуючим чинником: раннє протезування ( $\leq 10$  тижнів) після м'язової пластики асоціюється з надмірною втратою BMD у перший рік та підвищеною чутливістю кукси до механічного навантаження, тоді як протезування у пізніші терміни ( $> 10$  тижнів) забезпечує більш контрольоване і адаптивне ремоделювання кісткової тканини. Величина механічного навантаження визначає швидкість і спрямованість змін: при ранньому протезуванні надмірне навантаження корелює з більшою локальною втратою BMD, тоді як при дозованому або пізньому навантаженні цей взаємозв'язок значно послаблюється, що відображає здатність кістки до адаптивної перебудови.

У терміни після операції 0-6 місяців втрати BMD та порушення морфологічної стабільності кукси визначаються переважно травматично-хірургічними факторами: рівнем ампутації (коефіцієнт = 2,25;  $p = 0,003$ ), білатеральним статусом (коефіцієнт = -6,07;  $p = 0,0003$ ) та наявністю поєднаних поранень (коефіцієнт = -3,05;  $p = 0,0015$ ). Інтегральний рентгенологічний індекс (ІРІ) кукси негативно корелює з локальними змінами BMD ( $r = -0,69$ ;  $p < 0,001$ ), що свідчить про тісний взаємозв'язок локальних структурних процесів і системних змін кісткової тканини.

У середньостроковий період (6-12 місяців) провідну роль у формуванні морфологічної стабільності кукси набувають хірургічна техніка та реабілітаційні фактори: тип ампутаційної пластики (коефіцієнт = 4,09;  $p = 0,00006$ ), кількість попередніх оперативних втручань (коефіцієнт = 0,93;  $p = 0,027$ ) та терміни протезування (коефіцієнт = -1,28;  $p = 0,03$ ). Кореляція  $\Delta$ BMD з ІРІ послаблюється ( $r = 0,08$ ;  $p = 0,73$ ), що відображає стабілізацію морфологічних показників та завершення етапу адаптивного ремоделювання.

Ключовим чинником структурної стабільності кукси є герметичне закриття кістковомозкового каналу при кістковій пластиці, що забезпечує нижчі значення ІРІ та прискорює адаптивне ремоделювання. М'язова пластика без герметизації кістковомозкового каналу асоціюється з більш вираженою та тривалою втратою мінеральної щільності кісткової тканини (BMD), порушенням морфологічного формоутворення кісткової кукси, змінами її ширини та геометричних характеристик, витонченням кортикального шару, локальним остеопорозом, формуванням об'ємних кістоподібних порожнин з критичним витонченням кортекса та підвищеним ризиком розвитку стресових переломів.

Раннє (<10 тижнів) або пізнє протезування (>18 тижнів) погіршує морфологічну адаптацію та підвищує ІРІ, особливо при м'язовій пластиці, підкреслюючи підвищену чутливість морфологічно нестабільної кукси до передчасного механічного навантаження.

Отже, структурна стабільність кукси після реампутації визначається інтеграцією травматично-хірургічних факторів, типу ампутаційної пластики, герметичності кістковомозкового каналу та термінів протезування. Врахування цих

факторів є критично важливим для оптимізації хірургічного та реабілітаційного підходу, мінімізації втрат BMD та зменшення ризику патологічного ремоделювання кісткової тканини кукси.

Ці результати створюють основу для подальшого розділу, присвяченого характеристиці стресових переломів кукси та їх взаємозв'язку з особливостями морфологічної адаптації кісткової тканини.

Основні положення розділу представлені в публікаціях: [29, 33, 35].

## РОЗДІЛ 6

### КЛІНІКО-РЕНТГЕНОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА СТРЕСОВИХ ПЕРЕЛОМІВ КІСТОК АМПУТАЦІЙНИХ КУКС НИЖНІХ КІНЦІВОК

#### 6.1 Клінічна характеристика та аналіз факторів ризику розвитку стресових переломів

Виявлені закономірності патологічного ремоделювання кісткової кукси свідчать, що змінене раннє, пізнє, недостатнє або надмірне механічне навантаження в умовах незавершеної структурної адаптації кісткової тканини може призводити не лише до зниження мінеральної щільності та порушення ремоделювання кістки, але й до розвитку мікротравматичних ушкоджень. Клінічним проявом таких дезадаптивних змін є формування стресових переломів ампутаційних кукс. У зв'язку з цим розділ присвячений аналізу клініко-рентгенологічних особливостей стресових переломів як крайньої форми патологічного ремоделювання кісткової тканини.

Під нашим спостереженням знаходилось 23 хворих з ампутаційними куксами нижніх кінцівок віком від 21 до 49 років ( $32,03 \pm 7,64$  років), які звернулися в клініку зі скаргами на біль, прогресуючий набряк м'яких тканин кукси, наростаючу кульгавість та обмеження тривалості або повну неможливість користування протезом (табл. 6.1). Етіологічна структура ампутацій нижніх кінцівок у досліджуваній групі характеризувалась переважанням наслідків бойової травми. Зокрема, мінно-вибухові ушкодження були причиною ампутації у 19 пацієнтів (82,6 %), вогнепальні поранення – у 2 осіб (8,7 %), ішемічні ураження – у 2 випадках (8,7 %). За рівнем ампутації у 4 пацієнтів (17,4 %) кукси були сформовані на рівні стегна, у 19 хворих (82,6 %) – на рівні гомілки. У 3 пацієнтів (13,0 %) мали місце двобічні ампутації: у 2 випадках (8,7 %) – на рівні гомілка-гомілка та в 1 випадку (4,3 %) – на рівні гомілка-стегно. Середні терміни після виконання ампутації становили  $10,51 \pm 3,82$  місяця. Первинне протезування проводилося через  $4,26 \pm 1,47$  місяця після ампутації. Тривалість щоденного користування протезом склала  $9,78 \pm 1,97$  години на добу, що свідчило про достатньо високий рівень функціонального навантаження на ампутаційну куксу.

У більшості пацієнтів спостерігався раптовий початок клінічних проявів. Дебют захворювання характеризувався локальним набряком, поступовим прогресуванням ниючого, дифузного болю в ділянці ампутаційної кукси без чіткої локалізації. Больовий синдром мав нерівномірний характер і супроводжувався епізодичними піками інтенсивності, що зумовлювало хвилеподібну клінічну динаміку. Інтенсивність болю за шкалою ВАШ коливалась в межах 3-6 балів і досягала максимуму на 2–3 годину вертикального навантаження та зменшувалась у стані спокою.

Таблиця 6.1

**Характеристика пацієнтів у хворих з ампутаційними куксами нижніх кінцівок, (n=23)\***

Характеристика	Значення, M±SD
Вік, роки	32,03±7,64
Зріст, м	1,75±0,11
Вага, кг	70,61±10,02
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	22,98±2,54
Терміни після ампутації, міс	10,51±3,82
Терміни первинного протезування після ампутації, міс	4,26±1,47
Тривалість користування протезом, год/добу	9,78±1,97

**Примітка:** \*включно 3 (13,0%) пацієнта з двобічними ампутаціями.

Протягом 6-10 діб користування протезом інтенсивність больового синдрому суттєво зростала; біль ставав виразним, поширювався на всю куксу та поєднувався зі стійким набряком м'яких тканин і відчуттям розпирання, що унеможливило подальше використання протеза. Відзначалося посилення болю під час будь-якого вертикального або торсійного навантаження, особливо при спробі опори на протез. У зонах контакту кукси з приймальною гільзою протеза, переважно на рівні

посадкового кільця, формувалися локальна гіперестезія та дискомфорт, а також суб'єктивне відчуття зниження опороздатності ампутаційної кукси.

У 11 (47,8%) хворих реєстрували виразну рефлексорну м'язово-тонічну реакцію з напругою проксимальних м'язових груп, помірне локальне підвищення температури шкіри над ділянкою ураження та наростаючий набряк. Через прогресування болю та набрякових змін хворі вимушено скорочували тривалість використання протеза – від декількох годин на добу до повної відмови від навантаження. У 18 (78,3 %) пацієнтів фіксували посилення болю в денний час. У двох хворих (8,6 %) з двобічною ампутацією гомілок біль охоплював обидві нижні кінцівки.

У 5 пацієнтів (21,7 %) з ампутаційними куксами на рівні гомілки біль локалізувався по зовнішній поверхні кукси в м'яких тканинах і мав тупий, ниючий, парестетичний характер. У 4 із них (17,4 %) виявлено ознаки нейропатії малогомілкового нерва. Больовий синдром локалізувався в ділянці кукси малогомілкової кістки, поєднувався з онімінням та зниженням поверхневої і глибокої чутливості по передньо-латеральній поверхні кукси.

Інтенсивність болю за шкалою ВАШ не перевищувала 6 балів, досягаючи максимуму через 2–3 години вертикального навантаження та зменшуючись у спокої або при зміні положення кінцівки. Пальпаторно визначали надмірну рухливість залишку малогомілкової кістки, натяг і нерівномірне потовщення сухожилка двоголового м'яза стегна, а також різку болючість у проекції торця кукси. Перкусія і пальпація в проекції малогомілкового нерва супроводжувалися посиленням болю та появою парестезій по його ходу.

У 3 пацієнтів (13,0 %) (2 — з куксами стегна, 1 — гомілки) поряд з остеомерулярним болем відзначали прояви нейропатичного болю, зумовленого нейропатією стегового нерва. Біль мав ниючий, дифузний характер з локалізацією у передньо-медіальних відділах стегна та гомілки, супроводжувався зниженням чутливості та парестезіями. Виявляли також слабкість чотириголового м'яза стегна, що знижувало розгинальну силу колінного суглоба та зумовлювало нестійкість під

час ходьби з протезом. Пальпація вздовж ходу нерва була болючою; у пацієнта з куксою гомілки відзначалося різке зниження колінного рефлексу.

Проведено оцінку факторів ризику стресових переломів у хворих з ампутаційними куксами нижніх кінцівок з урахуванням локальних і системних чинників (табл. 6.2, додаток Г).

Серед системних факторів найбільш поширеними були попередні переломи кісток опорно-рухового апарату – 14 (61 %) пацієнтів. У 8 хворих в анамнезі були травми трьох і більше локалізацій. Знижений індекс маси тіла ( $<22 \text{ кг/м}^2$ ) спостерігали у 11 (48 %) пацієнтів та асоціювався зі зменшенням м'язової підтримки й кісткової маси. Додатковими системними факторами були тривалий прийом НПЗЗ та/або знеболюючих препаратів – у 6 (26 %), куріння – у 17 (74 %) та відсутність повноцінної етапної реабілітації – у 15 (65 %) хворих. Психологічний стрес визначали у 13 (57 %) пацієнтів і, разом із недостатнім сном – 11 (48 %), опосередковано впливав на процеси регенерації кісткової тканини через хронічну втому та знижену рухову активність.

Серед локальних та післяопераційних факторів значущими були численні етапні хірургічні втручання на ампутованій кінцівці ( $\geq 3$  операцій) – 12 (52 %), вторинне загоєння післяопераційної рани – 15 (65 %), а також вид ампутаційної пластики (міопластика – 18 пацієнтів, у тому числі міодез – 14, кісткова пластика – 5). Турнікетна травма в анамнезі спостерігалася у 6 (26 %) пацієнтів.

Таким чином, отримані результати узгоджуються з положеннями міжнародного Delphi-консенсусу щодо кісткових стресових ушкоджень [103], згідно з яким їх розвиток є наслідком дисбалансу між механічним навантаженням та адаптаційними можливостями кісткової тканини. Виявлена у пацієнтів сукупність системних і локальних чинників підтверджує мультифакторний характер формування стресових переломів та необхідність комплексного підходу до їх діагностики.

Рентгенологічне обстеження виявило широкий спектр змін, характерних для стресових ушкоджень кісткової тканини ампутаційних кукс нижніх кінцівок. Поряд з адаптивною перебудовою, що відображала процеси ремоделювання та пристосування до навантаження, діагностовано стресові переломи на різних стадіях загоєння: стегнової кістки — у 4 пацієнтів, великогомілкової — у 14, малогомілкової — у 5

(табл. 6.3, додаток Г). У більшості випадків переломи локалізувалися в зонах максимального механічного навантаження під час протезування, а їх рентгеноморфологічні прояви корелювали зі структурним станом кісткової тканини та біомеханічними умовами.

У 4 пацієнтів (17,4 %) з ампутаційними куксами на рівні стегна (верхня третина – 2, середня третина – 2) виявлено стресові переломи, переважно локалізовані на рівні діяфізу по передньо-латеральній та задньо-медіальній поверхнях; у одного пацієнта лінія перелому простежувалася на рівні метафізарно-діяфізарної зони. У трьох випадках перелом візуалізувався як чітка лінійна ділянка просвітлення без виразної періостальної реакції. Лінія перелому мала поперечно-косий характер, що відповідало зонам максимального механічного навантаження під час користування протезом. У одного пацієнта спостерігалось незначне потовщення кортикального шару з нечітко визначеною лінією перелому (рис. 6.1).

Форма кісткової куksi характеризувалася помірною конусоподібністю, витонченням кортикального шару, поодинокими ділянками асиметричного потовщення та розширенням кістковомозкового каналу, перекритого тонкою замикаючою пластинкою. У двох пацієнтів відзначали кісткові розростання по задній поверхні куksi. В усіх випадках спостерігали дифузне зниження щільності кортикальної і трабекулярної кістки, порушення архітектоніки кортикального шару та редукцію трабекулярної структури. Локальні прояви періостальної активності відповідали зонам максимального навантаження і характеризувалися помірним потовщенням кортикального шару, формуванням зональності та орієнтованою перебудовою трабекулярної сітки вздовж осі навантаження.

Стресові переломи великогомілкової кістки у 8 хворих локалізувалися в метафізарно-діяфізарній зоні, у 6 — на рівні діяфіза. У трьох випадках лінія перелому проходила по задній поверхні кістки в ділянці входження нутріційної артерії, що розцінювали як зону підвищеної структурно-функціональної

вразливості. У 7 пацієнтів переломи розвивалися на тлі гіперостозу в метафізарно-діяфізарній ділянці.

У 3 хворих із двобічними ампутаціями відзначено варіабельність локалізації переломів та фаз їх загоєння. Зокрема, у 2 пацієнтів після ампутацій на різних рівнях (середня третина гомілки та ампутація за Пироговим; верхня третина гомілки з протилежною ампутацією на рівні суглоба Шопара, стан після клиноподібно зміщеного підтаранного артродезу) стресовий перелом формувався в дистальній метафізарно-діафізарній зоні великогомілкової кістки довшої опорної кінцівки (рис. 6.2).

В одному випадку у пацієнта з двобічною ампутацією гомілок на рівні середньої третини стресові переломи сформувалися у метафізарній зоні великогомілкових кісток і супроводжувалися клінічними проявами хронічного компартмент-синдрому. Клінічно пацієнт пересувався на протезах із використанням милиць; лунки протезів були жорсткі, зі звуженим верхнім контуром, а одягання та зняття протезів значно ускладнювалось через значний набряк м'яких тканин. Кукси мали помірно конусоподібну форму; шкіра була ціанотичною, блискучою, із виразним набряком м'яких тканин та ознаками підвищеного тканинного напруження.

При пальпації м'яких тканин і під час осьового навантаження біль різко посилювався. Показники підфасціального тиску у фасціально-м'язових відділах перевищували референтні значення та становили: у передньому – 3,8 кПа, у латеральному – 3,6 кПа, у задньому – 2,5 кПа. Рентгенологічно на ранніх етапах визначалися локальні ділянки остеопенії кортикального шару, тоді як при надходженні до клініки діагностували гіперостоз із чітко візуалізованими лініями стресових переломів на рівні масивних періостальних нашарувань (рис. 6.3). Картина стресових переломів на різних етапах загоєння прогресувала від локального зниження щільності кортикального шару до остеопоротичних змін. Виявляли витончення кортикального шару, порушення трабекулярної архітектоніки, зниження рентгенологічної щільності кістки, а також формування вогнищевих зон перебудови в ділянках максимального механічного навантаження (рис. 6.4, 6.5).



**Рис. 6.1.** Фото рентгенограм. А – повний стресовий перелом кукси стегна та зрощений стресовий перелом кукси стегна; Б – повний стресовий перелом кукси стегна на рівні гіперостозу та зрощений стресовий перелом з лінією склерозу.



**Рис. 6.2.** Фото рентгенограм кукси нижньої кінцівки. Зрощений стресовий перелом на рівні нижньої третини великогомілкової кістки.



**Рис. 6.3.** Фото рентгенограм пацієнта з двобічною ампутацією гомілок на рівні середньої третини в динаміці: А – локальні зони зниження щільності кортикального шару кісткової тканини; Б – двобічні стресові переломи в проксимальному відділі великогомілкових кісток ампутаційних кукс; В – рентгенологічні ознаки консолідації стресових переломів через 18 місяців спостереження.



**Рис. 6.4.** Фото рентгенограм ампутаційної кукси: стресовий перелом дистального відділу великогомілкової кістки на тлі витончення кортикального шару, порушення трабекулярної архітекτονіки, зниження рентгенологічної щільності кісткової тканини.



**Рис. 6.5.** Фото рентгенограм ампутаційної кукси гомілки: стресовий перелом дистального відділу великогомілкової кістки у пацієнта з раннім протезуванням та надмірним навантаженням в протезі.

У трьох пацієнтів лінія перелому локалізувалася в проєкції нутріційного каналу та супроводжувалася локальною перебудовою кортикального шару, його витонченням, формуванням лінійних зон розрідження навколо входження живильної артерії, що підтверджувало отримані нами експериментальні дані (рис. 6.6).

На тлі локальної трабекулярної розрідженості визначали короткі косі або радіальні тріщини, що розходилися від ділянки входження нутріційної артерії. Незначна періостальна реакція та відсутність зміщення фрагментів свідчили про обмежене порушення механічної цілісності кістки. У 5 хворих виявляли кістоподібну перебудову кісткового мозку з формуванням округлих або овальних порожнин із чіткими контурами та склеротичним обрамленням; у цих випадках зона стресового ушкодження або лінія перелому безпосередньо прилягала до ділянок внутрішньокісткової перебудови на тлі патологічного ремоделювання (рис. 6.7).

У 6 пацієнтів із гіперостозом рентгенологічна картина доповнювалася потовщенням кортикального шару, нерівномірними періостальними нашаруваннями та ознаками тривалого адаптивного ремоделювання, на фоні якого формувалися лінії стресових переломів різної давності. Виявлення різних фаз загоєння — від мікропереломів до зон склерозу — свідчило про хвилеподібний, пролонгований перебіг патологічного процесу (рис. 6.8).



**Рис. 6.6.** Фото рентгенограм ампутаційної кукси гомілки: локалізація лінії стресового перелому в проєкції місця входження в кістку живильної артерії, формування лінійних зон розрідження.



**Рис. 6.7.** Фото рентгенограм ампутаційної кукси гомілки в динаміці. Етапи формування та зрощення кортикальної діафізарної пластинки кукси великогомілкової кістки на тлі кістозної порожнини в кістковомозковому каналі.



**Рис. 6.8.** Фото рентгенограм ампутаційної кукси гомілки в динаміці. Етапи формування стресового перелому кукси великогомілкової кістки на рівні верхньої третини на тлі гіперостозу.

Форма кісткової кукси характеризувалася помірною конусоподібністю з ознаками осьового викривлення, переважно у сагітальній та фронтальній площинах, що відображало нерівномірний розподіл механічного навантаження. Кортикальний шар був витончений, місцями з асиметричним потовщенням, ділянками склерозу та локальної перебудови, що свідчило про патологічне ремоделювання кісткової тканини. Кістковомозковий канал був помірно або значно розширений, з нерівними контурами. На дистальному кінці кісткової кукси формування кісткової замикаючої пластинки залишалося неповним: вона була представлена тонкою, місцями переривчастою кістковою тканиною з нечіткими межами. У ряді випадків відзначалася відсутність чітко сформованої замикаючої пластинки, що свідчило про незавершеність репаративного остеогенезу та структурної організації кісткової кукси. Виявлені у п'яти пацієнтів крайові кісткові розростання у вигляді остеофітів і нерівномірних періостальних нашарувань по задній поверхні торцевої ділянки кукси

розцінювали як прояви хронічного механічного перевантаження та дезадаптивної перебудови кісткової тканини.

У 5 пацієнтів зі стресовими переломами малогомілкової кістки рентгенологічно відзначали порушення просторової орієнтації кукси малогомілкової кістки – вальгусне її відхилення у поєднанні з ознаками патологічного ремоделювання кісткової тканини. У трьох пацієнтів кукси мали булавоподібну форму, у двох — конусоподібну. Лінія перелому локалізувалася у дистальному відділі кукси малогомілкової кістки, мала горизонтально-косу або радіальну орієнтацію, без зміщення фрагментів. Кортикальний шар був нерівномірно витончений, місцями потовщений, з вогнищевими зонами склерозу та резорбції. Медулярний канал розширений, місцями веретеноподібний з поодинокими кістковими балками. Формування кісткової замикаючої пластинки на дистальному кінці кукс було неповним або відсутнім. У 2 хворих з конусоподібною формою кукси малогомілкової кістки на тлі перелому відмічали осьове викривлення та асиметрію залишку кістки (рис. 6.9). Періостальні нашарування та нечіткі зони контрасту в м'яких тканинах навколо кукс відображали набряк, рубцеві зміни та повторні цикли ремоделювання.

У 4 з цих пацієнтів рентгенологічно спостерігалися адаптивні зміни великогомілкової кістки – нерівномірне потовщення кортикального шару, локальні зони склерозу та резорбції, ознаки початкового або незавершеного ремоделювання, що свідчило про хвилеподібний характер патологічного процесу та тривале хронічне навантаження на обидві кістки гомілки (рис. 6.10).

Морфологічне дослідження біоматеріалу, отриманого після реампутації у трьох пацієнтів з ампутаційними куксами гомілок, засвідчило наявність виразних ознак патологічного ремоделювання кісткової тканини в зоні стресового перелому кістки. На дистальній поверхні конусоподібного кінця кукси виявлялися незрілі кісткові структури з включенням фіброзного хряща. Кістковомозкова порожнина була частково або повністю закрыта ендостальним регенератом незрілої кістки або фіброзною кістковою тканиною; формування повноцінної кісткової замикаючої пластинки в жодному випадку не спостерігалось.



**Рис. 6.9.** Фото рентгенограм ампутаційної кукси гомілки. А – Стресовий перелом кінця кукси малогомілкової кістки з викривленням; Б – Формування екзостозів на боковій поверхні кукси малогомілкової кістки; В – Стресовий перелом кукси малогомілкової кістки.



**Рис. 6.10.** Фото рентгенограми ампутаційної кукси гомілки. Зрощений перелом кукси малогомілкової кістки.

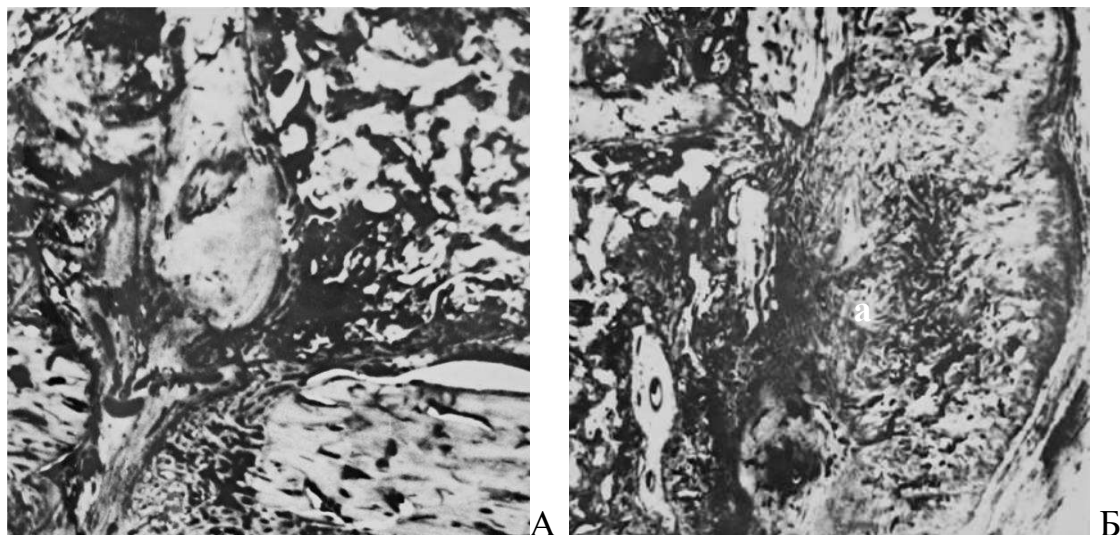
Кістковомозкова порожнина була частково або повністю закрита ендостальним регенератом незрілої кістки або фіброзною кістковою тканиною; формування

повноцінної кісткової замикаючої пластинки в жодному випадку не спостерігалось. Кортикальний діафізарний шар характеризувався нерівномірним потовщенням із ділянками різкого витончення, розрідження та губчастої трансформації (рис. 6.11) і зазнавав активної вогнищевої остеокластичної резорбції. Щілина перелому була заповнена фіброзною сполучною і новоутворено кістковою тканинами (рис. 6.12). Одночасно відзначалися некробіотичні зміни, осередки некрозу кісткової тканини та різке посилення остеокластичної активності. Периферичні відділи щілин були заповнені сполучною тканиною, тоді як свіжі ділянки містили фібринозні маси. Кістковомозкові простори поблизу зони перелому містили остеогенну тканину з проліферацією клітинних елементів.

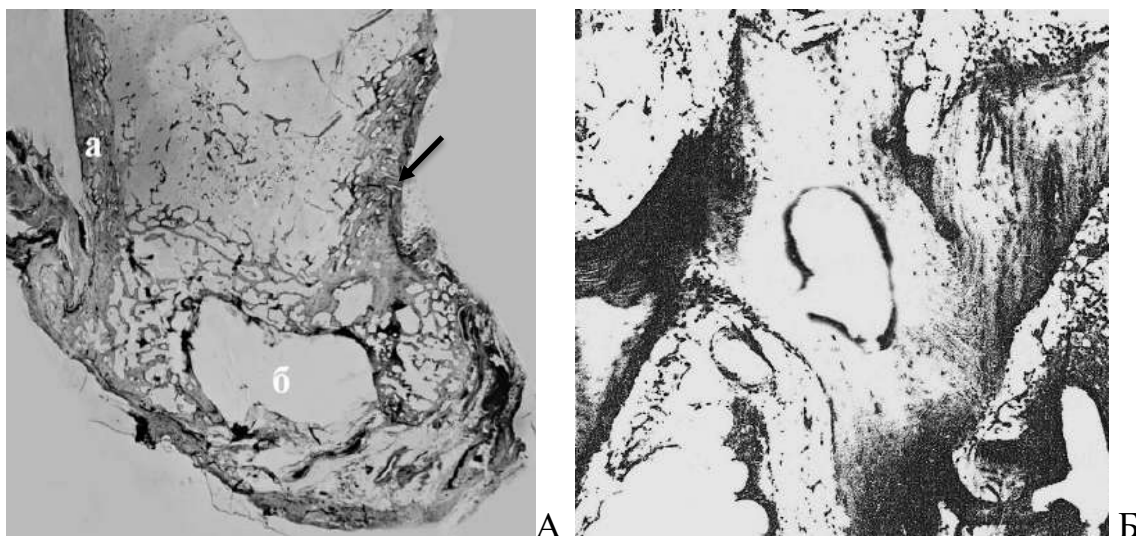
У ділянках витончення кортикального шару виявлялись незрілі кісткові балки та остеобластична тканина з наявністю остеокластів, тоді як в інших зонах переважали виразні дистрофічні зміни та вогнища некрозу (рис. 6.13). Періостальна поверхня характеризувалась множинними узурами з накопиченням остеобластів (рис. 6.14); відзначались свіжі кісткові відкладення, осередки незрілої кісткової тканини, остеопороз та атрофію кісткової тканини (рис. 6.15).



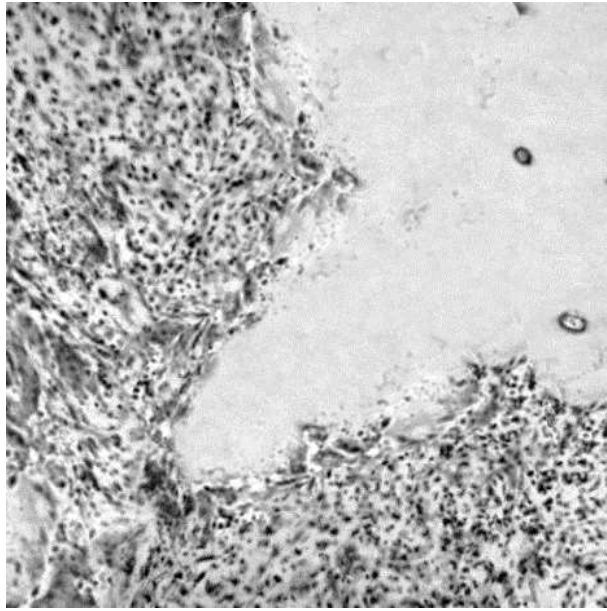
**Рис. 6.11.** А – Фото рентгенограми кукси гомілки з патологічним ремоделюванням та стресовим переломом великогомілкової кістки. Б – Мікрофотографія. Зона патологічного ремоделювання кортикальної діафізарної пластинки. Забарвлення гематоксиліном та еозином. х75.



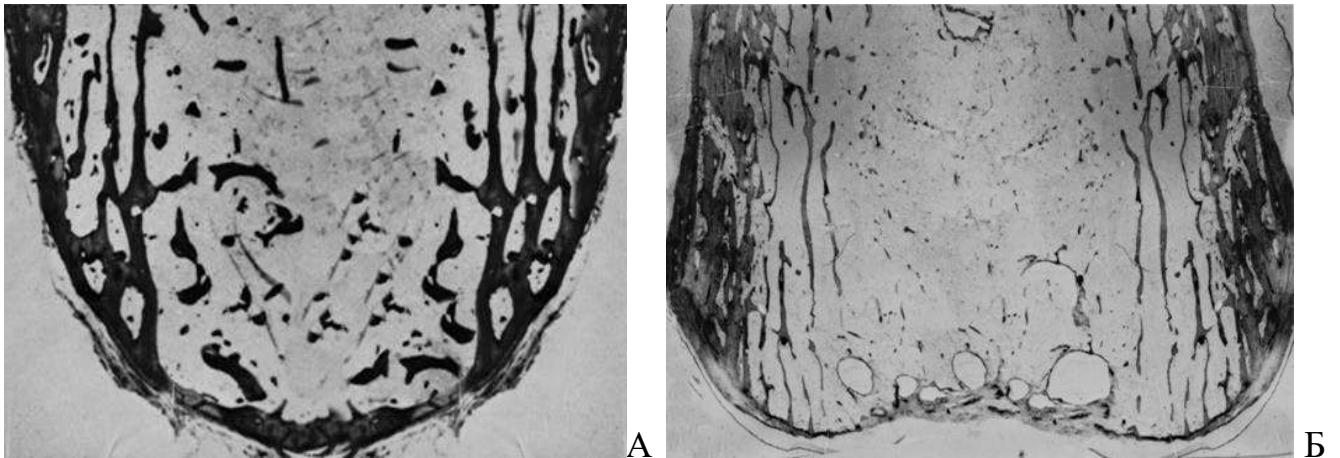
**Рис. 6.12.** Мікрофотографії. А – Щілина стресового перелому великогомілкової кістки, заповнена фіброзною сполучною тканиною. Б – Щілина стресового перелому кінця малогомілкової кістки, заповнена новоутвореною кістковою тканиною, періостальний регенерат (а). Забарвлення гематоксиліном та еозином. х80.



**Рис. 6.13.** А – Гістотопограма кінця кукси стегнової кістки. Спонгізація кортикальної діафізарної пластинки (а), кіста (б) у кістковомозковому каналі, місце перенесеного стресового перелому (стрілка) кортикальної діафізарної пластинки. Забарвлення гематоксиліном та еозином. х2,5. Б – Мікрофотографія. Дистрофічні зміни та некроз кісткової тканини. Забарвлення гематоксиліном та еозином. х120.



**Рис. 6.14.** Мікрофотографія. Ділянка активної осеокластичної резорбції компактної кістки. Забарвлення гематоксиліном та еозином. x120.



**Рис. 6.15.** Гістотопограми. А – Виразний остеопороз кінця кукси великогомількової кістки. кінця кукси стегнової кістки. Забарвлення за Ван Гізоном. x10. Б – Атрофія та рарефікація кортикальної діафізарної пластинки кукси великогомількової кістки. Забарвлення гематоксиліном та еозином. x2,5.

У звуженому кістковомозковому каналі визначалась набрякла пухка фіброзна тканина з ділянками фіброретикулярного та жовтого набрякового кісткового мозку з поодинокими незрілими кістковими балками. Прилегле до торця кістки фіброзно-хрящове облямування містило зони добре васкуляризованої пухкої фіброзної тканини з порушенням орієнтації тонких колагенових волокон, а також вогнищеві скупчення лейкоцитарних клітин, інколи з формуванням судинних конгломератів.

При морфологічному дослідженні нервового стовбура малогомілкового нерва та периневральних тканин виявляли морфологічні ознаки невриту: значний набряк, дегенерація нервових волокон, лімфоцитарна інфільтрація, ознаки артеріїту та облітерації артеріальних судин. Набряк і наслідки ексудації зумовлювали витончення та фрагментацію нервових волокон.

Таким чином, стресові переломи ампутаційних кукс нижніх кінцівок характеризувались поліморфною клінічною картиною та широким спектром рентгеноморфологічних змін, що відображали різні механізми патологічного ремоделювання кісткової тканини в умовах гострого та хронічного механічного перевантаження, порушення біомеханіки опори та остеопоротичних процесів. Виявлені зміни варіювали від ранніх проявів остеопенії і мікропереломів до виразного остеопорозу, внутрішньокісткової перебудови та незавершеного репаративного остеогенезу.

## **6.2. Порівняльний аналіз клініко-морфологічних особливостей стресових переломів залежно від термінів первинного протезування**

Проведений порівняльний аналіз продемонстрував, що терміни первинного протезування та тривалість користування протезом впливають на час виникнення стресових переломів ампутаційних кукс. Пацієнтів було стратифіковано залежно від термінів формування стресового перелому після первинного протезування: ранні ( $\leq 4$  міс,  $n=10$ ) та пізні ( $>4$  міс,  $n=10$ ). Групи були клінічно зіставними за віком, зростом, масою тіла та індексом маси тіла ( $p>0,05$ ), що виключало вплив антропометричних чинників на відмінності в термінах виникнення переломів. Статистично значущих

відмінностей щодо середньої тривалості щоденного користування протезом також не виявлено ( $p=0,34$ ).

Водночас встановлено достовірні відмінності за термінами після ампутації ( $6,75\pm 0,63$  міс у групі ранніх переломів проти  $13,65\pm 2,61$  міс у групі пізніх;  $p=0,001$ ), термінами первинного протезування після ампутації ( $3,45\pm 0,37$  міс проти  $4,15\pm 0,69$  міс відповідно;  $p=0,02$ ) та безпосереднім часом формування стресового перелому після початку користування протезом ( $3,31\pm 0,67$  міс проти  $9,5\pm 2,14$  міс;  $p=0,001$ ) (табл. 6.4, додаток Г).

Обраний граничний термін 4 місяці ґрунтується на фізіологічних закономірностях репаративного остеогенезу, оскільки саме в цей період у більшості пацієнтів завершується формування кісткової замикаючої пластинки та відбувається стабілізація кісткової структури кукси. Таким чином, стресові переломи, що виникли у межах перших 4 місяців, можуть розглядатися як наслідок механічного перевантаження в умовах незавершеної структурної адаптації кісткової тканини, тоді як переломи, що сформувалися пізніше, відображають реалізацію хронічного дезадаптивного ремоделювання.

У групі пацієнтів із ранніми стресовими переломами ( $\leq 4$  міс після первинного протезування,  $n=10$ ) ушкодження формувалися відносно швидко – в середньому через  $3,31 \pm 0,67$  міс від початку користування протезом. Розвиток переломів у цей період, ймовірно, зумовлений механічним перевантаженням кісткової тканини в умовах незавершеної структурно-функціональної адаптації ампутаційної кукси та триваючого репаративного ремоделювання. За таких умов навіть фізіологічне за обсягом навантаження може перевищувати адаптаційний потенціал кістки та сприяти формуванню мікроушкоджень.

Найбільш уразливою локалізацією в цій групі була стегнова кістка (40% випадків;  $p=0,04$ ), що, ймовірно, пов'язано з особливостями перерозподілу осьових і згинальних навантажень на проксимальні сегменти кінцівки в період активної функціональної адаптації до протезування та недостатньої сформованості компенсаторних біомеханічних механізмів (табл. 6.5, додаток Г). У двох з цих пацієнтів додатковим чинником порушення біомеханічної рівноваги була згинально-

відвідна ротаційна контрактура кукси, розвиток якої пов'язували з відсутністю фіксації великого привідного м'яза до кісткової кукси під час попередньої проведеної ампутації. Відсутність адекватної стабілізації призводила до дисбалансу м'язових сил, формування патологічного положення сегмента та зміни векторів навантаження на кісткову тканину, що могло потенціювати розвиток стресового ушкодження.

У групі пацієнтів із пізніми стресовими переломами (>4 міс після первинного протезування, n=10) ушкодження виникали достовірно пізніше – в середньому через  $9,5 \pm 2,14$  міс від початку користування протезом – та локалізувалися переважно у великогомілковій і малоомілковій кістках. Такий часовий профіль свідчить про поступове накопичення мікропошкоджень у кістковій тканині внаслідок тривалого кумулятивного механічного навантаження.

На відміну від ранніх ушкоджень, формування пізніх стресових переломів відбувалося в умовах хронічного дезадаптивного ремоделювання та прогресуючих структурних змін кісткової тканини. Це свідчить про інший патогенетичний механізм їх розвитку. Тут мало місце не гостре перевищення адаптаційного потенціалу, а поступова втрата структурної міцності кістки під впливом тривалого функціонального навантаження.

Таким чином, ранні стресові переломи у пацієнтів з ампутаційними куксами відповідають механізму переломів втоми, спричинених перевантаженням кістки в умовах незавершеної структурно-функціональної адаптації, тоді як пізні набувають характер переломів недостатності, що виникають на тлі постійного щоденного навантаження кістки з патологічним ремоделюванням у вигляді остеопорозу.

У пацієнтів із двобічними ампутаціями нижніх кінцівок (n=3) стресові переломи формувалися в середньому через  $5,16 \pm 1,16$  міс від початку користування протезами. Терміни первинного протезування в цій групі були достовірно довшими ( $7,33 \pm 1,89$  міс) порівняно з пацієнтами з одnobічними ампутаціями ( $3,45 \pm 0,37$  міс,  $p < 0,05$ ), тоді як середня тривалість щоденного користування протезом була дещо меншою ( $8,33 \pm 2,75$  год/добу) (табл. 6.6, додаток Г).

Час до формування стресових переломів у пацієнтів із двобічними ампутаціями не відрізнявся від часу виникнення ранніх стресових переломів у групі одnobічних

ампутацій ( $p > 0,05$ ), але був достовірно меншим порівняно з групою пізніх стресових переломів ( $p < 0,05$ ). Це свідчить, що двобічна ампутація є незалежним фактором ризику прискореного розвитку втомних стресових переломів, який частково нівелює захисний ефект відтермінованого первинного протезування через підвищене механічне навантаження на обидві кукси та обмежені компенсаторні можливості кісткової тканини.

Отже, пацієнти з двобічними ампутаціями потребують індивідуалізованого підходу до протезування та реабілітації, що включає поступове нарощування часу користування протезом, ретельний контроль навантаження та моніторинг структурного стану кісткової тканини з метою профілактики стресових переломів.

Для детальної кількісної оцінки структурних змін ампутаційних кукс у пацієнтів із ранніми та пізніми стресовими переломами проведено рентгеноморфометричний аналіз (табл. 6.7, додаток Г). За результатами рентгенографії оцінювали товщину кортикального шару, виразність остеопорозу, періостальну реакцію, ступінь формування кісткової замикаючої пластинки, прояви гіперостозу, трабекулярну архітектоніку, діаметр медулярного каналу та кістоподібну перебудову.

У групі ранніх стресових переломів ( $\leq 4$  міс після протезування) кісткова тканина ампутаційної кукси перебувала на стадії незавершеного формування та активного ремоделювання. Спостерігалось помірне витончення кортикального шару ( $3,2 \pm 0,5$  мм) та початкові прояви остеопорозу ( $1,3 \pm 0,3$  бала), що свідчило про недостатню структурну міцність кістки. Періостальна реакція була мінімальною ( $0,3 \pm 0,1$  бала), а формування кісткової замикаючої пластинки залишалось неповним ( $0,8 \pm 0,2$  бала), що відображало незавершеність адаптаційних процесів після ампутації. Трабекулярна архітектоніка зберігалась відносно стабільною ( $1,0 \pm 0,4$  бала), а прояви гіперостозу та кістоподібної перебудови були практично відсутні. Медулярний канал був незначно розширеним ( $9,5 \pm 1,0$  мм), що свідчило про відносне збереження внутрішньокісткової структури на фоні незавершеного ремоделювання.

Такі зміни відображають початкові етапи структурної адаптації кістки до механічного навантаження. Раннє протезування супроводжувалося різким збільшенням осьового та динамічного навантаження на кістку після тривалого

періоду функціональної бездіяльності. Внаслідок цього процеси ремоделювання кісткової тканини не встигали компенсувати підвищене навантаження, що призводило до її структурної неповноцінності та раннього формування стресових переломів.

У групі пізніх стресових переломів (>4 міс після протезування) спостерігалось хронічне патологічне ремоделювання кісткової тканини ампутаційної кукси. Виявляли значне витончення кортикального шару ( $2,7 \pm 0,4$  мм), виразний остеопороз ( $2,1 \pm 0,5$  бала) та більш помітну періостальну реакцію ( $0,6 \pm 0,2$  бала). Формування кісткової замикаючої пластинки ( $1,3 \pm 0,5$  бала) відбувалося як компенсаторна відповідь на тривале механічне навантаження. Прояви гіперостозу ( $1,8 \pm 0,6$  бала) та кістоподібної перебудови ( $1,4 \pm 0,5$  бала) відображали хронічну мікротравматизацію кісткової тканини, а грубі порушення трабекулярної архітекτονіки ( $1,6 \pm 0,4$  бала) та розширення медулярного каналу ( $11,0 \pm 1,2$  мм) свідчили про втрату структурної жорсткості кістки кукси.

Узагальнені дані рентгеноморфологічних проявів ранніх і пізніх стресових переломів наведено в таблиці 6.8 (додаток Г). Вони демонструють, що ранні переломи виникають на тлі незавершеного адаптивного ремоделювання кукси та раннього протезування, коли надмірне механічне навантаження після періоду бездіяльності призводить до дезадаптивних змін кісткової тканини. Натомість пізні переломи розвиваються на тлі прогресуючого остеопорозу, що супроводжується грубим порушенням структури кістки.

Таким чином, ранні стресові переломи ( $\leq 4$  міс після протезування) зумовлені перевантаженням кістки на фоні незавершеної структурно-функціональної адаптації кукси і відповідають механізму переломів втоми. Пізні переломи (>4 міс) виникають на тлі хронічного патологічного ремоделювання та прогресуючого остеопорозу і відповідають механізму переломів недостатності. У пацієнтів із двобічними ампутаціями переломи розвиваються швидше, що підкреслює підвищений ризик патологічного ремоделювання через надмірне навантаження на обидві кукси. Ці дані свідчать про необхідність індивідуалізованого протезування та контролю механічного навантаження для профілактики стресових ушкоджень кісткової тканини.

### 6.3. Вплив протезування та порушень біомеханіки ходи на розвиток стресових переломів ампутаційних кукс нижніх кінцівок

Проведене дослідження показало, що конструктивні та функціональні характеристики протезів істотно впливають на розвиток стресових переломів. У 15 із 23 пацієнтів спостерігалася асоціація між параметрами протезування та порушенням біомеханіки ходи, що створювало умови для хронічного травмуючого навантаження на кістку.

У трьох пацієнтів із стресовими переломами стегнової кістки виявлено неправильне вирівнювання гільзи та надмірну або недостатню довжину протезу, що призводило до накульгування, підстрибування, циркумдукції та надмірного розгинання колінного суглоба, а відтак – до порушення кінематики ходи. У одного пацієнта завужений посадковий простір приймальної гільзи стегна спричиняв хронічний локальний надмірний тиск на передню стінку в проекції стегового нерва, що клінічно проявлялося тунельною нейропатією (табл. 6.9).

У двох хворих порушення кінематики ходи було зумовлено згинально-відвідною та ротаційною контрактурою стегна, що додатково спричинювало дисбаланс м'язових сил та зміну векторів навантаження на кістку. Така дисфункція ходи призводила до постійного повторного навантаження на кістку, сприяючи накопиченню втомних мікропошкоджень і формуванню стресових переломів. Локальний надмірний тиск на нервові структури водночас підвищував ризик розвитку тунельних нейропатій, що погіршувало біомеханіку ходи та стимулювало подальшу травматизацію кісткової тканини.

Таблиця 6.9

#### Особливості протезування, порушення ходи та локалізація стресових переломів у пацієнтів з ампутаційними куксами нижніх кінцівок

Локалізація	Кількість пацієнтів	% від усіх хворих	Особливості протезування	Порушення ходи / біомеханіка	Додаткові фактори

Стегнова кістка	3	13%	Неправильне вирівнювання гільзи, надмірна або недостатня довжина протезу	Накульгування, підстрибування, циркумдукція, надмірне розгинання колінного суглоба	Завужений посадковий простір → надмірний тиск на стегновий нерв → тунельна нейропатія
Великогомілкова кістка	7	30%	Неправильне вирівнювання штучної стопи, надмірне демпфірування колінного суглоба, жорстка або м'яка п'яtkова подушка	Поршневі рухи кукси, латеральна/медіальна тяга стопи, дисбаланс у фазі опори	тунельна нейропатія стегнового нерва (один хворий), обмеження функції коліна, слабкість квадрицепса
Малогомілкова кістка	5	22%	Нестійкість протезу, нестабільні розміри кукси	Порушення фази опори, латеральне/медіальне зміщення коліна, нестійка траєкторія стопи, поршневі рухи кукси, недостатня фіксація стопи	4 пацієнти: тунельна нейропатія малогомілкового нерва, гіперрухливість кукси малогомілкової кістки

У 7 пацієнтів зі стресовими переломами великогомілкової кістки поряд з нестабільними розмірами ампутаційної кукси було виявлено порушення підгонки протезу, які включали невідповідну приймальну гільзу, жорсткий протез стопи, занадто довгий протез, неправильне встановлення вузла колінного суглоба, не відрегульовану його вісь. Такі недоліки призводили до порушення біомеханіки ходи

та формування хронічного повторюваного навантаження на кістку. Під час ходьби у трьох пацієнтів спостерігались надмірні поршневі рухи кукси в гільзі протеза, що свідчило про недостатню стабільність фіксації та нерівномірний розподіл навантаження. Ще у трьох відзначались латеральна та медіальна тяга стопи, що призводило до дисбалансу в фазі опори та додаткового механічного стресу на кістку. У одного пацієнта з гільзою стегна на протезі гомілки на фоні тунельної нейропатії стегнового нерва відмічено обмеження функції колінного суглоба та слабкість функції чотирьохголового м'язу. У п'яти пацієнтів відмічали нестійкість протеза на тлі гіперрухливості малогомілкової кістки. У чотирьох з них констатовані ознаки тунельної нейропатії малогомілкового нерва. Ці пацієнти демонстрували порушення фази опори, зміщення колінного суглоба латерально або медіально під час переносу ваги та нестабільну траєкторію руху стопи. Під час ходьби відмічали надмірні поршневі рухи кукси та недостатню фіксацію стопи у фазі контакту з опорою. Такі порушення біомеханіки створювали умови для постійного локального механічного навантаження на малогомілкову кістку, що підвищувало ризик розвитку стресових переломів.

Розподіл за локалізацією переломів показав, що великогомілкова кістка була уражена у 14 пацієнтів (60,9 %), малогомілкова – у 5 (21,7 %), стегнова – у 4 (17,4 %), двобічні ураження спостерігались у 2 пацієнтів (8,6 %).

Ранні стресові переломи ( $\leq 4$  міс після протезування,  $n=10$ ) формувались в середньому через  $3,31 \pm 0,67$  міс від початку користування протезом, переважно у стегновій кістці (40 %,  $p=0,04$ ), що свідчить про переломи втоми у фазі незавершеної структурної адаптації кукси. Пізні стресові переломи ( $>4$  міс після протезування,  $n=10$ ) виникали через  $9,5 \pm 2,14$  міс, локалізуючись переважно у великогомілковій (40 %) та малогомілковій кістках (30 %), що відповідає механізму переломів недостатності на тлі хронічного дезадаптивного ремоделювання.

Пацієнти з двобічними ампутаціями ( $n=3$ ) продемонстрували прискорене формування стресових переломів ( $5,16 \pm 1,16$  міс), незважаючи на відтерміноване первинне протезування ( $7,33 \pm 1,89$  міс), та зменшену середню тривалість щоденного користування протезом ( $8,33 \pm 2,75$  год/добу), що підтверджує роль двобічної

ампутації як незалежного фактора ризику, здатного частково нівелювати захисний ефект від адекватного відтермінованого протезування.

Суттєвий вплив на клінічну картину та ризик стресових переломів мала наявність нейропатій. Так, у 4 пацієнтів (17,4 %) спостерігали прояви нейропатії малогомілкового нерва із характерними симптомами остеомерулярного болю, занімінням та порушенням чутливості, а у 3 пацієнтів (13 %) – нейропатії стегнового нерва з ниючим болем по передній та медіальній ділянках стегна, парестезіями та зниженням розгинальної сили колінного суглоба, що підсилювало дисбаланс м'язових сил та сприяло розвитку стресових ушкоджень.

Важливе патогенетичне значення на формування стресових переломів мали конструктивні особливості протезування та порушення біомеханіки ходи. У 15 із 23 пацієнтів (65,2 %) встановлено асоційований зв'язок між дефектами підгонки протеза та розвитком стресових переломів. Зазначені фактори зумовлювали формування патологічного патерну ходи, що проявлявся накульгуванням, циркумдукцією, підстрибуванням, гіперекстензією колінного вузла протеза, латеральним або медіальним зміщенням у фазі опори та згинально-ротаційними перевантаженнями. Такі зміни кінематики призводили до асиметричного розподілу реакції опори та формування локальних зон пікового механічного напруження у кортикальному шарі кістки, що створювало умови для накопичення мікропошкоджень і подальшого розвитку стресових переломів.

### ***Висновок до розділу***

Проведені дослідження дозволили встановити, що формування стресових переломів ампутаційних кукс нижніх кінцівок є наслідком складної взаємодії механічного навантаження та структурно-функціонального стану кісткової тканини, що відповідає сучасним уявленням про механобіологію ремоделювання кістки, представленим у розділі 5.

З'ясовано, що ключовим патогенетичним чинником виникнення стресових переломів є дисбаланс між адаптаційними можливостями кісткової тканини кукси та рівнем функціонального навантаження, яке виникає під час протезування. Визначальне значення має ступінь структурної зрілості кістки на момент початку

навантаження: ранні стресові переломи ( $\leq 4$  міс) формуються в умовах незавершеного ремоделювання та морфофункціональної незрілості кістки і реалізуються за механізмом переломів втоми, тоді як пізні ( $>4$  міс) виникають на тлі хронічного дезадаптивного ремоделювання та прогресуючого остеопорозу й відповідають механізму переломів недостатності.

Підтверджено виявлені в експерименті «слабкі» місця маніфестації стресових переломів кісткової тканини кукси: місце входження в кістку живильної артерії, гіперостоз на боковій поверхні кукси кістки, наявність в кістковомозковому каналі великої кіст, остеопороз.

Терміни первинного протезування та початку повного функціонального навантаження мають критичне значення для розвитку патологічного ремоделювання: передчасне протезування асоціюється з ранніми переломами, тоді як тривале функціональне навантаження за наявності порушеної біомеханіки – з пізніми ушкодженнями. Двобічна ампутація визначена як незалежний фактор ризику, що прискорює розвиток стресових переломів незалежно від термінів протезування.

Встановлено, що у 65,2 % пацієнтів стресові переломи були пов'язані з конструктивними недоліками протезування та порушенням біомеханіки ходи, що формувало патологічний патерн локальних пікових навантажень у кістковій тканині. Додатково значущу роль у дезадаптивному ремоделюванні відіграють нейром'язові порушення та тунельні нейропатії.

Обґрунтовано рентгенологічні критерії структурної готовності кукси до протезування, які включають сформованість кісткової замикаючої пластинки, стабільність кортикального шару, збереженість трабекулярної архітектоніки та відсутність ознак патологічної перебудови. Встановлено, що відсутність цих ознак протягом 3-4 місяців після ампутації асоціюється з підвищеним ризиком розвитку ранніх стресових переломів при початку повного функціонального навантаження.

Таким чином, стресові переломи ампутаційних кукс є інтегральним проявом порушення механобіологічної рівноваги ремоделювання кісткової тканини, де поєднання незавершеної адаптації, хронічного перевантаження та біомеханічних порушень визначає тип, терміни виникнення та локалізацію ушкоджень. Отримані

дані підкреслюють необхідність впровадження патогенетично орієнтованого підходу до протезування, що базується на оцінці структурної зрілості кістки, контролі біомеханіки ходи та персоналізованому дозуванні функціонального навантаження.

Основні положення розділу представлені в публікаціях: [1, 3, 4, 5, 8, 9, 10, 11, 30, 205].

## АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Ремоделювання кісткової тканини – це постійний біологічний процес, який забезпечує оновлення скелетної тканини, збереження її міцності та регуляцію системного кальцієвого гомеостазу. Він проходить за участю взаємодії чотирьох основних типів клітин: остеокластів, які відповідають за резорбцію старої кістки, остеобластів, що утворюють нову кісткову тканину, остеоцитів, які виконують роль механосенсорів, і регуляторів ремоделювання, клітин кісткової вистілки, що пригнічують резорбцію кістки, не допускаючи прямого контакту між кістковим матриксом та остеокластами в базовій багатоклітинній одиниці (BMU). Баланс між цими процесами підтримує нормальну структуру і функцію кісток [102]. Остеоцити та остеобласти в кістці можуть реагувати як на потік рідини, так і механічну деформацію, що виникають внаслідок механічного навантаження [110, 141]. Процес ремоделювання кісткової тканини поділяється на 6 фаз [77, 186]: активації, рекрутування, резорбції, реверсії, формування, мінералізації. Схематично він виглядає наступним чином. Після ампутації чи іншого мікро- чи макропошкодження остеоцити сприймають сигнал і відбувається їх апоптоз, який стимулює ремоделювання [127, 143]. Через ключові сигнальні молекули поступає команда підготуватись до ремоделювання. Із кісткового мозку та крові мобілізуються моноклеарні клітини, які є попередниками остеокластів. Остеобластні клітини вистеляючого шару виділяють фактори, що сприяють дозріванню остеокластів. В подальшому зрілий остеокласт прилипає до кісткової поверхні, формуючи ізольований резорбційний простір – ріжучий конус. Остеокласт виділяє  $H^+$  і  $Cl^-$  іони, які проводять демінералізацію гідроксиапатиту та катепсин К і матриксні металопротеїнази, що призводять до деградації колагену та органічного матриксу [48]. Через 2-4 тижні остеокласти гинуть апоптозом або залишають ділянку. На їх місце приходять моноклеарні макрофагоподібні клітини, які очищають поверхню від залишків матриксу та подають сигнали для рекрутування остеобластів. В подальшому остеобласти синтезують остеоїд (органічний матрикс), який на 90 відсотків складається з колагену I типу, протеогліканів, остеокальцину, остеоонектину.

Пізніше в остеоїд починає відкладатись гідроксиапатит. Частка остеобластів перетворюється в остецити, частка стає вистіляючими клітинами, а частка гине шляхом апоптозу. В подальшому нова кістка дозріває і досягає механічної міцності [70, 186, 214, 233]. Після ампутації викладений процес ремоделювання кісткової тканини має свої особливості, обумовлені повним перетином м'яких тканин з судинами і нервами, періоста, кістки, кісткового мозку. Кукса кістки опиняється в складних умовах існування з порушенням гомеостазу, падінням внутрішньокісткового тиску, змінами кровопостачання, частковою або повною втратою функції м'язів та механочутливості внаслідок перетину нервів. Відомі поодинокі експериментальні праці [207] описують процеси регенерації кісткової тканини на кінці куksi кістки, які стосуються питань формування кісткової замикаючої пластинки, раціонального та нераціонального загоєння опику кістки. Суттєво важливо, що автори вивчали остеогенез на кінці куksi в умовах відсутності впливу механічних навантажень без урахування процесів ремоделювання.

Клінічні дослідження ремоделювання куksi кістки базуються на вивченні мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ). З огляду літератури відомо [26, 56, 148], що за період від ампутації до 6-12 місяців користування протезом наступало зниження кісткової маси (-26%), щільності кісткової тканини (-21%). Паралельно спостерігалась зниження частки кісткової маси від 58 до 43% від загальної площі. Швидкі і суттєві втрати вмісту та міцності кісткової тканини наступають невдовзі після ампутації та не відновлюються протягом 12 місяців користування протезом [204]. Поряд з цим зменшувалась площа поверхні кісткового залишку, що підвищувало ризик остеопорузу та переломів кістки [231]. Стурбованість можливістю виникнення переломів куksi кістки внаслідок несвоєчасного протезування висловлюють й інші дослідники [102, 205]. Більшість авторів [83, 87] вважають, що ремоделювання куksi кістки в ранні терміни після ампутації важливе для профілактики втрати кісткової тканини та атрофії м'язів, а в пізні – для підтримки балансу резорбції і кісткоутворення. Проте слід підкреслити, що до сьогодні питання покращення умов ремоделювання куksi кістки після ампутації як у ранні, так і найближчі терміни в літературі не обговорювались. Враховуючи ранню втрату

мінеральної щільності кісткової тканини кукси потрібно було розглянути характер її ремоделювання при негерметичному і герметичному закритті кістковомозкового каналу з метою профілактики порушень гомеостазу одразу ж після операції. Зважаючи на численні клінічні дані про швидку втрату міцності і щільності кісткової тканини кукси вже в перші місяці і неможливість їх відновлення навіть після 12 місяців користування протезом вважали за доцільне вивчити питання впливу на ремоделювання кістки механічних навантажень, які, за даними літератури, можуть позитивно впливати на його якість. До цього часу не визначені науково обґрунтовані терміни початку механічних навантажень і протезування. Досі не встановлені величини цих навантажень, їх дозування та режими. Існуючий емпіричний підхід до призначення протезування є суто суб'єктивним і визначається по загоєнню рани та стабілізації форми м'якотканинної кукси. В частині випадків така стабілізація займає місяці, внаслідок чого розвиваються незворотні зміни кісткового залишку. Практично не досліджені можливі причини втомних і недостатніх стресових переломів кукси кістки та особливості їх загоєння. Допомогти у розробці цих питань та виявити існуючі недоліки можуть експериментальні дослідження.

В першій серії в усі терміни після ампутації з негерметичним закриттям кістковомозкового каналу та відсутністю механічних навантажень спостерігалась картина послідовного розвитку патологічного ремоделювання кісткової тканини кукси. При збереженій в термін 6 тижнів циліндричній формі кукси в зв'язку з недостатніми адаптаційно-компенсаторними процесами спостерігались зони аваскулярності дистального відділу кортикальної діафізарної пластинки, порушення формування кісткової замикаючої пластинки із зарощенням опилу кістки та дистального відділу кістковомозкової порожнини щільною волокнистою тканиною часто з включеннями хряща. Отримані дані підтверджують результати [224, 240, 257], які стверджували, що при недостатній інтенсивності мікроциркуляції клітини остеогенної тканини диференціюються у волокнисту сполучну, а в зонах недостатнього мікроциркуляторного забезпечення і наявності умов для дифузійного живлення – в хрящову тканину. Відмічались мікротріщини, спонгізація, локальна резорбція, стресові переломи компактної кістки кортикальної діафізарної пластинки.

В 10-ти тижневий термін спостерігалась виразна резорбція кортикальної діафізарної пластинки по ходу судинних каналів та зі сторони медулярної порожнини. Вона призводила до вогнищевої спонгізації, витончення пластинки, локального заміщення кісткової тканини волокнистою, стресових переломів в ранні та пізні терміни, зміни форми кінців кукси. В компактній кістці наступали дистрофічні та некротичні процеси, які характеризувались лізисом остеоцитів, некрозом вмісту центральних каналів, значним розширенням та бідністю гаверсових каналів клітинами, початком розвитку остеопору. Внаслідок неповноцінного ендостального регенерата на кінці кукси відмічалась його перфорація гілками *a.nutricia*. В термін 18 тижнів в більшості спостережень був сформований патологічний кінець кукси зі значною пористістю. В двох з них відмічені стресові переломи. Процеси ремоделювання з переважанням резорбції та неповноцінного заміщення кісткової тканини продовжувались. Знижений рівень зсувного напруження призводив до некрозу остеоцитів, внаслідок чого вивільнялись молекули, які активізували остеокласти [140, 244]. Виразна рарефікація супроводжувалась зменшенням кількості і товщини кісткових балок та клітинних елементів, збільшенням порожніх остеоцитарних лакун. В середині кісткових балок з'являлись мікротріщини. В набряклому кістковому мозку продовжувалась проліферація фіброретикулярних клітин з появою ділянок волокнистого кісткового мозку. Відмічалась атрофія кісткової тканини, відсутність репаративних процесів на фоні стійких циркуляторних змін, що супроводжувались збідненням артеріальної і венозної сітки при збереженні деякого розширення венозного дренажу.

Отримані в I серії дані свідчать, що тривала відсутність герметизації кістковомозкової порожнини та механічного навантаження кукси негативно впливають на процес ремоделювання кісткової тканини, який набуває характер патологічного.

У фізіологічних умовах ремоделювання кістки проходить при стабільному гомеостазі і змінному механічному навантаженні. В умовах ампутації змінними є як гомеостаз, залежний від розгерметизації кістки, так і тимчасова відсутність чи наявність різної сили механічних навантажень. Раннє механічне навантаження на

куксу енергією  $0,5 \text{ мДж/мм}^2$ , частотою 2 Гц, подачею 400 імпульсів за сеанс без герметичного закриття кістковомозкового каналу, розпочате через 4 тижні після ампутації, негативно вплинуло на перебіг репаративних процесів дистального відділу кукси. Наявність посттравматичних крововиливів та реактивної запальної клітинної інфільтрації з лімфогістіоцитарних елементів та сегментоядерних лейкоцитів на кінці кукси свідчило про або надто ранній початок, або надмірну силу механічного навантаження. Продовженням цих порушень була відсутність формування кісткової замикаючої пластинки та некроз кісткового мозку. Попередніми дослідженнями [186] була показана роль замкнутості кістковомозкової порожнини в профілактиці виникнення дистрофії кісткової тканини. Цю замкнутість після ампутації забезпечує формування на кінці опилу кісткової замикаючої пластинки. В наших спостереженнях її формування було порушене. Закриття кістковомозкового каналу здійснювалось регенератом з незрілої кісткової або фіброзно-кісткової тканини. В частині випадків внаслідок порушеного гомеостазу і процесів репаративного остеогенезу та зміненого ангиогенезу в цій та інших серіях спостерігався виявлений нами вихід гілок а.nutricia в оточуючі тканини. Перфоруючи неповноцінний ендостальний чи ендостально-хрящовий регенерат, ці гілки порушували остеогенез по формуванню кісткової замикаючої пластинки. Вони ремодельовали й сполучнотканинне оточення кукси, порушуючи його органічність. Виникало значне тимчасове порушення кровопостачання кісткової і кістковомозкової тканин кукси. Некротизований кістковий мозок заміщувався пухкою волокнистою тканиною. Наступали виразні дегенеративно-дистрофічні та некротичні зміни кісткової тканини і патологічне ремодельовання. Воно проявлялось значними порушеннями кровопостачання кісткової тканини кінця кукси з розвитком активних резорбтивних процесів, які призвели до розсмоктування кінців кортикальної діафізарної пластинки та раннього формування періостальних кістково-хрящових регенератів з незрілих кісткових балок. Їх виникнення пов'язане з механічною стимуляцією періостальних прогеніторів [157, 221]. Ці регенерати деформували кінець кісткової кукси, надаючи йому булавоподібної форми. Таким чином була змінена не тільки форма, але і структура кісткової тканини, яка набула пористий губчастий характер з формуванням стресових переломів. Доказом

недостатнього кровопостачання є хрящове покриття регенератів та наявність численних тканинних кіст та синусоїдів. Відомо [14], що хрящова тканина формується швидше кісткової і не вимагає хорошої васкуляризації. Також відомо [197], що синусоїдний тип мікросудин з'являється в стресових ситуаціях при пошкодженнях кісткової тканини. Їх особливістю є те, що вони мають максимальний ступінь судинної проникності, обумовлений наявністю широких міжендотеліальних щілин і майже повною відсутністю базальних мембран. Синусоїдні капіляри забезпечують прискорений транскапілярний обмін речовин. Тканинні мікрокісти, які ми в тексті називаємо «тканинними кістами», відносяться до резервних елементів системи мікроциркуляції і з'являються також в стресових для кісткової тканини ситуаціях. В їх стінках сконцентровані мікросудини. Тканинні кісти заповнені плазмоподібною рідиною. Вони створюють додаткові резервуари і шляхи позасудинної мікроциркуляції [244]. Згідно отриманих даних, саме в цей термін наступають суттєві зміни механічних властивостей позаклітинного матриксу. Частково порушений спочатку ампутацією, пізніше відносним спокоєм, а далі інтенсивним механічним навантаженням, він втрачає жорсткість, чим сприяє надмірній активації остеокластів [107] і викликає пригнічення механочутливості остеоцитів. Крім цього, нами встановлено, що раннє механічне навантаження пригнічувало васкуляризацію кісткової тканини і викликало компенсаторну, але недостатню для нормалізації кровопостачання появу численних судин синусоїдного типу і тканинних кіст. Відмічаючи позитивну роль юкставаскулярних шляхів в компенсації недостатнього кровопостачання слід підкреслити, що в жодному із спостережень ми не відмітили його позитивний вплив на кісткоутворення, що підлягає подальшому вивченню. Таким чином, нами було підтверджено дані [39] про зменшення кісткоутворення на 75% при ранньому механічному навантаженні порівняно з контролем за рахунок пригнічення проростання судин в кісткову тканину.

Отже, механічне навантаження кінця кукси кістки енергією  $0,5 \text{ мДж/мм}^2$ , частотою 2 Гц, подачею 400 імпульсів за сеанс, розпочате в термін 4 тижні після операції є передчасним і шкідливим. При ранньому початку навантажень переважали процеси остеокластогенезу. Отримані нами результати не підтвердили інформації [25,

169] про покращення загоєння перелому при механічному навантаженні, розпочатому в терміни 2-4 тижні, але співпадають з даними про його погіршення [92, 123, 230]. Такої ж думки інші автори [25, 204]. Згідно їхніх досліджень раннє навантаження перешкоджає остеогенезу, змінює проліферацію та синтез позаклітинного матриксу і секрецію цитокінів. Крім цього, виявлена нами на кінці кукси кістки запальна клітинна інфільтрація може самостійно викликати патологічне ремоделювання кісткової тканини [55, 214].

До наступного терміну початку механічного навантаження (8 тижнів), що співпадає з фазою реверсії, коли резорбція повинна завершуватись і розпочинається рекрутування остеобластів, в куксі кістки в основному пройшли репаративні процеси, в певній мірі наступила реваскуляризація та визначилась структура і форма кісткової кукси. Завдячуючи механічному навантаженню посилювались індукована потоком рідини механотрансдукція [14] та міграція преостеобластів, забезпечуючи оновлення фокальної адгезії [221]. Покращилось перилакуарно-каналікулярне ремоделювання остеоцитів [115], пригнічувалась диференціація остеокластів у клітинах [43]. Остеобласти синтезували остеоїд з його поступовою мінералізацією. Як наслідок, через 10 тижнів після ампутації і механічного навантаження на протязі 12 днів спостерігалась інша, відмінна від попереднього терміну, картина ремоделювання кісткової тканини. В першу чергу це стосується форми кінця кукси кістки. За рахунок посилення жорсткості вона залишалась циліндричною без формування кісткової замикаючої пластинки, але з ендостальним регенератом з незрілих балок, який перекривав кістковомозковий канал. Періостальні кістково-хрящові регенерати на боковій поверхні кукси були відсутні, що можна розцінити як покращення кровопостачання, посилення жорсткості позаклітинного матриксу та посилення функції остеоцитів. Продовжувалось ремоделювання судинної системи (розширення гілок живильної артерії, судинних каналів кортикальної діафізарної пластинки, венозних судин, поява кістозних порожнин в пухкій волокнистій тканині серед жирового кісткового мозку). Таким чином, на відміну від попереднього, термін початку механічного навантаження після ампутації 8 тижнів був оптимальним. Ремодювання кісткової, кістковомозкової тканин та судинної систем кукси кістки

продовжувалось. Наступав період підвищеної пористості [52, 54, 105, 113, 234]. З експериментальних робіт по вивченню кісткового ремоделювання відомо [115], що через 2-4 тижні після перелому виникало зменшення об'єму кістки за рахунок перилакунарно/канального ремоделювання. Автори виявили, що уже через 4 тижні ширина каналців збільшилася на 16,6-18,6%, а мінералізація і формування кістки уповільнилось. Такі зміни ширини каналців впливають на якість кортикальної кістки та її механічну міцність. В нашому дослідженні ампутація також призвела до посилення перилакунарно/канального ремоделювання кісткової тканини кукси, що підтверджує дані [75, 115].

Відсутність завершеності ремоделювання та надто сильна стимуляція були причиною патологічного ремоделювання в наступний термін – 18 тижнів, коли механічне навантаження розпочали через 16 тижнів після ампутації на тлі затримки ремоделювання між фазами формування та первинної мінералізації. Формування патологічних булавоподібної та конусоподібної кукс стало наслідком втрати жорсткості позаклітинного матриксу, тривалої відсутності функції та герметичного закриття кістковомозкового каналу і відповідно значних порушень кровопостачання, що призвело до закриття кістковомозкового каналу фіброзною тканиною та незавершеного остеогенезу. Внаслідок зміни умов мікроциркуляції змінювались функціональні співвідношення між внутрішньокістковими і параосальними басейнами кровопостачання, що викликало перерозподіл току крові і адаптаційну перебудову кісткової тканини з формуванням остеопорозу [23].

Отриманий з преостеобластів позаклітинний матрикс, який є механочутливою структурою, забезпечує кісткову клітину тривимірним оточенням та змінною жорсткістю. Остання має значний вплив на поведінку остеоцитів [75, 237]. В попередній термін 10 тижнів після ампутації сформований компактний матрикс поступово набув певної жорсткості, сприяв дозріванню остеобластів, покращив функцію остеоцитів і васкуляризацію кісткової тканини [68]. Сформований із запізненням в термін 18 тижнів при остеопорозі пухкий матрикс сприяв надмірній активації остеокластів [107, 134]. На такому матриксі відкладався остеїд без утворення кісткової тканини. Згідно даних [73] при патології швидкість

демінералізації перевищує 3,5 мкм/день, що в 5 разів вище порівняно з фізіологічним ремоделюванням. Відповідно, це вплинуло на структурні зміни кісткової тканини з витонченням та узурацією кісткових балок, збільшенням кількості порожніх остеоцитарних лакун, зменшенням кількості активних остеобластів. Враховуючи неоднорідний склад новоутворених кісткових структур, коли ділянки кісткової тканини пластинчастої будови тісно межували з вогнищами сполучної тканини, можна зробити висновок і про порушення первинної мінералізації кісткової тканини. Цей період є небезпечним відносно виникнення нових і збільшення існуючих деформацій [117, 171], які викликають активацію ремоделювання кістки [129]. Отримані результати підтверджують дані [49], які дослідили, що в термін 16 тижнів після ампутації настає виразне зниження мінеральної щільності кісткової тканини ампутаційної куksi. Денситометричні дослідження засвідчили [84, 98, 168], що найвищий показник зниження МЩКТ і розвиток остеопорозу припадає якраз на термін 3,5-4 місяці. Наше дослідження також підтвердило дані [27], що у пацієнтів з остеопорозом та пористістю механічна стимуляція не тільки не покращує проліферативні процеси, але й призводить до погіршення ремоделювання кісткової тканини. Крім цього, при пізньому початку механічного навантаження виникаючі зміни можуть бути наслідком фізіологічного зменшення часу на кісткоутворення, коли активність та тривалість життя остеобластів у відповідь на мікропошкодження знижуються. Внаслідок перерахованих чинників в термін 18 тижнів, під впливом механічного навантаження наступала вторинна резорбція зони ремоделювання, яка ще більше сприяла його патологічному характеру.

Відновлення циркуляторних порушень після ампутації досягалось за рахунок розширення існуючої мережі живильної артерії (періостальні та метаепіфізарні судини, мікроциркуляторна сітки гаверсової та фолькманівської системи з анастомозами, судини медулярної порожнини). Венозний дренаж кісткової тканини забезпечували судини, які повторюють хід артеріальних. Спостерігалось значне розширення всієї судинної системи кістки і включення позасудинних шляхів мікроциркуляції у вигляді тканинних кіст та капілярів синусоїдного типу. Таким чином, відновлення порушеного кровопостачання проходило за рахунок регіонарної

гіперваскуляризації, збільшення об'єму термінального судинного русла з синусоїдними змінами капілярів і підвищенням судинної проникності з формуванням значної кількості тканинних мікрокіст, зв'язаних з мікроциркуляторною системою. Однак таке компенсаторне включення адаптаційного комплексу виявилось недостатнім для усунення негативних наслідків ампутації. Виявлений нами надлишок капілярної мережі навіть погіршував формування кісткової тканини, викликаючи остеоліз. За даними [102] великі та малі існуючі та відновлені кровоносні судини є більш корисними для транспортування поживних речовин. В першій і другій серіях при порушеній мікроциркуляції та недостатньому поступленні кисню і поживних речовин клітини фіброретикулярної тканини диференціювались у фібробласти, які продукували сполучну волокнисту тканину. В деяких випадках фіброретикулярна тканина диференціювалась у хрящову. В зв'язку з несприятливими умовами відновлення мікроциркуляції та ремоделювання продовжувались і у віддалені терміни. Виникали повторні репаративні цикли. Невідповідність між остеогенезом і резорбцією в кожному циклі ремоделювання призводить до постійного дефіциту кісткової тканини. Такий дефіцит вже не може бути відновлений, оскільки цикл ремоделювання в цьому місці завершився. Залишається незрозумілим, чому завдячує виниклий дисбаланс – чи то збільшеній активності остеокластів чи зниженій остеопродукції остеобластів [96]. Цілком можливо, що в силу якихось невідомих причин більша агресивність остеокластів створює значну кількість резорбційних порожнин. Не можна виключити й порушення зв'язку між резорбцією і остеогенезом, що призведе до того, що фаза формування не встигатиме за кожною фазою резорбції [36, 127].

Відомо, що поступова чи швидка втрата об'єму кортикальної діафізарної пластинки настає внаслідок її витончення і збільшення пористості [102]. Ці зміни включають зменшення швидкості заповнення остеонів, витончення їх стінок, розширення гаверсових каналів і збільшення кількості одиниць ремоделювання [127]. Останні зупиняють свій розвиток після фази реверсії. Залишається велика кількість порожніх лакун резорбції. Це свідчить про недостатню остеобластну і підвищену остеокластну активність. Витончення кортикального шару і збільшення глибини резорбції по ендостальній поверхні призводить до утворення губчастої структури

внутрішньої поверхні кортикальної діафізарної пластинки. В свою чергу відсутність герметизації кістковомозкового каналу ще більше поглибила порушення ремоделювання, яке посилювалось пенетрацією ендостального регенерата гілками живильної артерії, що подовжувало розлади мікроциркуляції і остеогенезу.

Таким чином, механічне навантаження на скомпрометовану відсутністю герметизації куксу кістки хоча й впливає на кровопостачання, але майже не покращує процес ремоделювання. В частині випадків він, як і в першій серії, набув характер патологічного зі зміною форми, архітектури та стресовими переломами витонченого кортикального шару, товщина якого забезпечує стійкість до пошкоджень.

Метою ремоделювання кісток є оптимізація архітектури скелета та його адаптація до механічних вимог. При вивченні архітектури кісток [175] виявили значні відмінності між правою і лівою руками тенісистів. Домінантна рука мала підвищену міцність кісток завдяки збільшенню їх розмірів, тоді як об'ємна щільність не збільшувалась. Така оптимізація була результатом не збільшення кісткової маси, а специфічної архітектури, досягнутої завдяки ремоделюванню кісткової маси відповідно до функціональних вимог. Підвищений опір кістки досягається шляхом зміни форми і маси її окремих частин, а не зміни об'ємної щільності або загальної маси. В значній мірі адаптація до підвищеного навантаження проходить шляхом посилення резорбції кістки по ендостальній поверхні і зменшення товщини кортикального шару. За даними [26] крихкість кісток обумовлена не лише втратою кісткової маси, але й неповним ремоделюванням внаслідок недостатнього кровопостачання.

На нашу думку, розвиток кістково-хрящових регенератів на бокових поверхнях кукси кістки – це спроба її стабілізації в умовах недостатнього кровопостачання і пристосування до навантажень за рахунок збільшення площі. Висловлюються припущення [141], що локальне гуморальне середовище, яке встановлюється завдяки певним біомеханічним подразникам, стимулює хондрогенез та енхондральну осифікацію. Наслідком цього є розвиток кістково-хрящових екзостозів. Ми згодні з твердженням [12], які, вивчаючи регенерацію переломів кісток, прийшли до висновку, що наявність поширених періостальних накладень в поєднанні з виразною спонгізацією і остеопорозом є показником декомпенсації порушеного

кровопостачання. Нами отримані подібні результати як при рано розпочатому, так і надто інтенсивному механічному навантаженні кістки, яке викликало сильні мікродеформації її структур.

Таким чином, механічне щоденне навантаження кукси кістки з негерметичним закриттям кістковомозкової порожнини енергією  $0,5 \text{ мДж/мм}^2$ , частотою 2 Гц, подачею 400 імпульсів за сеанс в терміни 4, 8, 16 тижнів викликає значні порушення ремоделювання кісткової тканини з витонченням кортикального шару, формуванням конусоподібних та булавоподібних кукс, відхиленням кінця від вісі та стресовими переломами і не може бути рекомендоване для застосування. Особливо шкідливими в цьому процесі є терміни початку навантажень через 4 та 16 тижнів після ампутації. Термін початку навантажень 8 тижнів навіть при відсутності герметичного закриття кістковомозкового каналу і надто сильному навантаженні виявився більш сприятливим для процесів ремоделювання. За даними [25, 124, 219] при безперервному навантаженні кісткові клітини та позаклітинний матрикс частково чи повністю втрачають механочутливість, що називають десенсибілізацією. Така втрата може бути причиною спотвореного ремоделювання. Тому кістці потрібні періоди спокою, що може сприяти покращеному остеогенезу [244].

Враховуючи викладене, на наступному етапі дослідження було застосоване механічне навантаження кукси енергією  $0,5 \text{ мДж/мм}^2$ , частотою 2 Гц, подачею 400 імпульсів за сеанс, розділене на 2 прийоми на протязі доби з інтервалом 6 годин з початком навантаження в ті ж терміни 4-8-16 тижнів. Такий підхід дозволив отримати кращі результати ремоделювання в усі терміни після ампутації. На відміну від попередньої серії дослідів, в термін 6 тижнів зберігалась циліндрична форма кінця кукси. Однак як і при навантаженні 400 імпульсів за сеанс, внаслідок раннього початку механічних навантажень у волокнистому оточенні кукси залишались сліди післятравматичних крововиливів, спостерігались ділянки аваскулярності кінця кортикальної діафізарної пластинки, резорбція її країв. На відміну від II серії запальна клітинна інфільтрація була відсутня. В проксимальному відділі нерівномірність ремоделювання та надто раннє механічне навантаження призвели до формування витончень і потовщень кортикальної діафізарної пластинки. На кінці опилу кістки

ендостальний регенерат був представлений незрілою кістковою тканиною. На кісткових балках спостерігали значну кількість остеоцитів. Остеоцити є механосенсорами, які з допомогою вій та дендритів виявляють механічні сили в кістковій тканині (тиск, стискаючі та зсувні напруження [110]). В подальшому ці сили перетворюються в біохімічні сигнали, які підтримують гомеостаз кісток. На протязі життя кістка постійно ремоделюється для усунення мікропошкоджень, формоутворення та підтримки гомеостазу кальцію і фосфору. Завдяки балансу цих процесів зберігається міцність та цілісність кістки [248, 251]. При порушенні гомеостазу настає крихкість кісток. Механічне циклічне навантаження та напруга зсуву рідини активують шляхи механотрансдукції у власних мезенхімальних стовбурових клітинах та остеоцитах [67, 195]. Потік рідини в лакунарно-каналікулярній системі посилює остеогенні реакції в стовбурових клітинах кісткового мозку і сприяє вивільненню АТФ, синтезу колагену та відкладенню мінералів [220]. Механічна стимуляція посилює мінералізацію позаклітинного матриксу, регулює остеогенну диференціацію та посилює модуль Юнга [16, 254]. Вплив навантаження на кістку при різних рівнях її пористості проявлявся мікропошкодженнями та стресовими переломами. Таке ремоделювання кісткової та кістковомозкової тканин і судинної системи продовжувалось. Таким чином, можна зробити висновок про значно більш сприятливий режим механічного навантаження, розділеного на 2 прийоми з інтервалом 6 годин, але занадто ранній його початок через 4 тижні після ампутації.

В термін 10 тижнів після ампутації з початком механічного навантаження через 8 тижнів спостерігалось органотипічне формування та ремоделювання кукси кістки. На кінці кукси була сформована тонка компактна кісткова замикаюча пластинка. В кортикальній діафізарній пластинці відмічались помірні, наближені до фізіологічного ремоделювання процеси з незначною резорбцією кісткової тканини. Основні контури трубчастої кістки і характерна структура компактної тканини в кортикальному шарі залишались без змін. В проксимальному відділі зберігався жировий кістковий мозок з незначними прошарками пухкої волокнистої тканини, в якій зустрічались поодинокі синусоїдні капіляри. Нових кісткоутворюючих процесів по ендостальній поверхні

кукси майже не відмічалось. Не спостерігалось і формування періостальних регенератів. Такий характер ремоделювання можна пояснити активним обміном клітин, викликаним помірним, розділеним паузою для відпочинку механічним навантаженням, достатньою мікродеформацією кісткової тканини та зміненим потоком інтерстиціальної рідини.

В термін 18 тижнів з початком механічного навантаження через 16 тижнів при збереженій циліндричній формі кукси кістки розпочинався поступовий розвиток остеопоротичних змін. Вони наступали на тлі порушеного кровопостачання, що свідчило про оптимальність величини та пізній початок механічного навантаження.

Нами встановлено, що слабке дозоване інтервальне на протязі дня механічне навантаження в певній мірі дозволяє нівелювати навіть відсутність герметичного закриття кістковомозкового каналу. В багатьох випадках воно може покращити ремоделювання кісткової тканини кукси після міопластичних ампутацій шляхом початку часткового дозованого з паузами навантаження не раніше 8 тижнів після ампутації.

Таким чином, навантаження ( $0,5 \text{ мДж/мм}^2$ , частотою 2 Гц, подачею 400 імпульсів) розділене на два сеанси на день по 200 імпульсів з інтервалом 6 годин сприяє формуванню і ремоделюванню органотипічної циліндричної форми кукси з рівновагою резорбтивних та репаративних процесів, що підтверджує експериментальні дані [25], отримані при вивченні загоєння переломів. Найбільш оптимальним для початку механічного навантаження є термін 8 тижнів після ампутації.

Ампутація кінцівки справедливо називається реконструктивною операцією. При її виконанні необхідно створити умови для ієрархічно закладеного подальшого ремоделювання кісткового залишку з структурою максимально наближеною до нормальної кістки. В замкнутій кістковомозковій порожнині присутній тиск, який необхідний для спрямування потоку інтерстиціальної рідини по системі судинних каналців. Додатковий тиск в кістковомозковому каналі створюється шляхом передачі пульсації гілок живильної артерії через напіввідкрите середовище кістковомозкового каналу на стінки дрібних судин і капілярів. При відсутності герметичного закриття

кістковомозкового каналу тиск у кістковомозковій порожнині падає, що порушує кровопостачання кортикальної діафізарної пластинки навіть при відносному збереженні медулярного кровопостачання [206]. Порушення кровопостачання поглиблюються перетином періоста і пошкодженням оточуючих кістку м'язів.

В процесі подальших досліджень в четвертій серії дослідів встановлено суттєві переваги герметичного закриття кістковомозкового каналу кістковим аутоотрансплантатом, яке вже в термін 6 тижнів дозволило зберегти притаманний нормі внутрішньокістковий тиск і запустити мікроциркуляцію та репаративний остеогенез іншої якості. При ремоделюванні наступило потовщення періостальної поверхні зі збільшенням площі поперечного перерізу. Періостальний кістковий регенерат в цей термін не набув тимчасової губчастої структури і не втратив міцність. Ми частково погоджуємось з авторами [241], що тут могло зіграти роль адаптивне формування за рахунок достатнього рівня кровопостачання. Не заперечуючи роль адаптивного формування, вважаємо, що в деяких випадках в збільшенні стійкості кісткової тканини приймають участь ще якісь невідомі нам фактори, тому що, як правило, періостальна тканина, сформована на протязі 6 тижнів, має недостатню міцність. Проте після 10 тижнів внаслідок відсутності навантаження розпочинався процес розвитку остеопорузу. Він не був критичним, але поступово поглиблювався до віддалених (18 тижнів) термінів. Підкреслюючи виняткову важливість герметизації кістковомозкової порожнини для ремоделювання кукси кістки і її функціонування, слід зауважити, що самостійне значення воно має саме на початковій стадії ремоделювання для утримання відповідного рівня гомеостазу та товщини кортикальної пластинки, коли механічне навантаження ще шкідливе.

В п'ятій серії з щільним закриттям кістковомозкової порожнини та механічним навантаженням в результаті ремоделювання сформовані кукси циліндричної форми з потовщеною кортикальною діафізарною пластинкою з компактною кістковою тканини. Такі явища адаптивного формування кортикальної діафізарної пластинки спостерігались нами як в експерименті (IV-V серії), так і в клініці. Цей процес не є ремоделюванням, оскільки проходить з участю остеобластів без попередньої остеокластичної резорбції кістки [82]. Відомо, що стимуляція потоку рідини, яка

оточує остеоцити [149, 159] активізує передачу і перетворення механічної деформації кісткової матриці в біохімічну сигналізацію з наступним кісткоутворенням [49]. Як засвідчили отримані нами результати, таке відкладення забезпечує більшу механічну стійкість, мінімальну кількість мікропошкоджень, стабільність структури та архітектури кукси кістки, а, отже, і наближений до фізіологічного характер ремоделювання. Стискуючи герметично закриту куку кістки, механічне навантаження посилює міграцію інтерстиціальної кісткової рідини через нещільну природу капілярів, стимулює остеогенез та пригнічує розвиток остеокластів [147]. Підвищений тиск рідини в кістковомозковому каналі посилює її транскортикальний потік, створюючи напруги зсуву на кісткові клітини та активуючи механічні реакції [70, 72]. Це викликає зниження експресії гена RANKL, що сприяє підвищенню мінеральної щільності кісток [205]. Відомо, також [43, 142, 249], що зсувне напруження безпосередньо модулює диференціацію остеокластів і остеобластів від їх клітин-попередників.

Слід виділити наявність факторів ризику стимуляції та пригнічення адаптивного кісткоутворення після ампутації. В першу чергу це герметичне закриття кістковомозкового каналу, фактори величини та інтенсивності навантаження, які можуть як стимулювати, так і пригнічувати його. До стимулюючих факторів відносяться: своєчасний початок навантаження, якісне протезування, покращення механіки ходи, зменшення сили, тривалості та інтенсивності навантажень, довші періоди відпочинку. Значну роль в пригніченні адаптивного кісткоутворення відіграє термін початку механічних навантажень. Ранній або пізній початок негативно впливають на розвиток адаптивного кісткоутворення і нівелюють його, спрямовуючи ремоделювання в інше русло. Наші клінічні та експериментальні дослідження підтверджують дані, отримані [242] при вивченні ремоделювання кісткової тканини рейнджерів армії США. Потенційними факторами пригнічення адаптивного формування кістки є, також, психологічні стреси, недосипання, нерегулярне харчування, недостатнє споживання кальцію та вітаміну D [81, 203, 227].

Таким чином, кращі результати ремоделювання кісткової тканини куки в четвертій серії отримані завдячуючи герметичному закриттю, а в п'ятій – як закриттю

кістковомозкового каналу, так і механічному навантаженню, що забезпечило достатній рівень кровопостачання, посилило транскортикальний потік рідини та рівень зсувного напруження. На відміну від серії з негерметичним закриттям кістковомозкового каналу, в цих серіях тривалість фаз ремоделювання кісткової тканини була наближена до норми.

Судинна система кісток відіграє важливу роль у ремоделюванні кісткової тканини. Судини кісткового мозку входять в систему багатоклітинних одиниць кістки і забезпечують гомеостаз кісткового мозку [156, 181]. Порушення гомеостазу призводить до підвищення крихкості кісток [97, 170]. За нашими даними, що підтверджено і іншими авторами [95], погіршення кровопостачання призводить до зменшення об'єму кістки, її щільності, зниження активності остеобластів та посилення їх резорбції остеокластами.

В процесі виконання роботи відмічений тісний зв'язок між механічними навантаженнями, остеогенезом та ангіогенезом та особливості останнього при герметичному і негерметичному закритті кістковомозкового каналу. Відомо [59, 188], що ангіогенез починається з локальної руйнації стінок існуючих судин, міграції гемангіобластів та ендотеліальних клітин. Вони рекрутуються в трубчастих структурах, навколо яких формуються стінки кровоносних судин [141]. Утворюються капіляри, які поступово зливаються в артеріоли, вени, артерії [114]. В процесі ремоделювання остеогенез сприяє проростанню судин в кістку для відновлення кровопостачання та заміщення некротизованої кісткової тканини [142]. Кровоносні судини доставляють поживні речовини, фактори росту, гормони, кисень до кісткових клітин, а гемопоетичні попередники остеокластів до місць резорбції кістки. Ендотеліальна сигналізація стимулює, також, остеогенез і, відповідно, ремоделювання кістки. В нашому дослідженні процес ангіогенезу в I і II серіях дещо відрізнявся від III-IV-V серій. При відсутності герметичного закриття кістковомозкової порожнини та зниженому тиску в ній значна частина компенсації кровопостачання кістки приходилась на капіляри синусоїдного типу та тканинні кісти. Розвиток більших судин (магістральні, внутрішньокісткові капіляри, артеріоли) наступав із запізненням. Тому кровопостачання кісткової тканини куку в

цих серіях було недостатнім. Відмічались ділянки аваскулярності, формування фіброзної та хрящової тканин. При герметичному закритті кістковомозкового каналу і механічному навантаженні ангиогенез розвивався і поширювався більш швидко, якісно та потужно за рахунок посиленого потоку інтерстиціальної рідини. Внаслідок цього в усіх ділянках кістки спостерігався рівномірний ріст і розподіл ієрархічно закладених судин. Формування синусоїдних капілярів та тканинних кіст було незначним. Нашим дослідженням повністю підтверджені результати [108], які встановили, що більші за розміром, проростаючі в кісткову тканину судини створюють внутрішнє попереднє напруження, яке підтримує механічну стабільність архітектури кістки, що і сприяло формуванню органотипічних кукс в IV-V серіях дослідів.

Як відмічалось, ремоделювання кісткової тканини залежне від часу. Так, згідно даних [109], із самого початку навантажень виникаючі мікропошкодження зменшують модуль пружності кістки. В зоні пошкодження запускається апоптоз остеоцитів. Апоптотичні та сусідні життєздатні остеоцити стимулюють експресію преостеокластичних білків, рецепторного активатора ліганду ядерного фактора (RANKL) [145] та фактора росту ендотелію [200]. Остеокластична резорбція зменшує жорсткість кістки [122] внаслідок формування локальної пористої структури. В кістці розрізняють три види пористості [141]. Найбільшою є судинна пористість представлена кістковими гаверсовими та фолькманівськими каналами. Другою пористою структурою, пов'язаною з остеоцитарними лакунами та каналцевими каналцями, є лакунарно-каналцева пористість. Третьою є колагено-апатитова пористість. В процесі ремоделювання в куксі кістки в залежності від впливу механічного навантаження і внутрішніх напруженостей виникає негативний кістковий баланс до того часу, доки не наступить повна мінералізація кістки [146]. Але повна мінералізація настає повільно протягом року. До цього протягом кількох тижнів проходить первинна мінералізація, яка займає 65-70 % від вторинної мінералізації [116, 200]. За даними [141] в кістці є структури, які вважаються концентраторами напруг. Саме до них відносять судинні канали, лакуни остеоцитів, каналці. Навкруг лакун має місце збільшення напруг в 2,7-5,4 рази порівняно з їх

середньою величиною [242]. Внаслідок ефекту концентрації напруг поріг міцності кістки знижується. Виявлено різницю мінералізації між недавно сформованими і зрілими остеонами, а також гіпермінералізацію ділянок зі зруйнованими остеоцитами [183], що також знижує поріг міцності. Крім цього, за даними [19] градієнти мікродеформації навкруг концентраторів напруг в 11,5-79,5 разів вищі, ніж в звичайних умовах. Таким чином в цей період під час навантаження існує велика вірогідність збільшення деформації кісткової тканини та її пористості з формуванням стресового перелому [117, 171].

В процесі виконання експериментального розділу роботи нами виявлені раніше не описані спровоковані механічним навантаженням чотири причини виникнення втомних стресових переломів кортикальної діафізарної пластинки ампутаційної кукси, які відносяться до патологічного ремоделювання. Механічне циклічне навантаження кукси кістки призводило до появи так званих «слабких місць» з локальним погіршенням якості кістки, її підвищеною пористістю, концентрацією напруженостей та формуванням втомних стресових переломів. До них відносяться:

- стресові переломи в місці входження в кістку a.nutricia;
- стресові переломи внаслідок тромбозу параосальних, кісткових та кістковомозкових судин;
- стресові переломи на тлі великої кісти в кістковомозковому каналі;
- стресові переломи на тлі великого кістково-хрящового регенерата на боковій поверхні кукси.

П'ятою відомою причиною є порушення ремоделювання з розвитком остеопорозу кісткової тканини і формуванням стресового перелому недостатності.

Стресові переломи кукси кістки в місці входження в кістку a.nutricia виникали в зоні її посиленої пульсації, яка викликала локальну перебудову кісткової тканини та збільшення її пористості. Механічне навантаження різко посилювало ремоделювання вже скомпрометованої кістки з появою в цьому місці мікротріщин кортикальної діафізарної пластинки, які зливались в стресовий перелом.

Зрощення стресового перелому залежало від розміру щілини перелому. В одних випадках при вузькій щілині це було інтракортикальне зрощення, в інших воно

наступало за рахунок поступового перетворення балкових структур грубоволокнистої кісткової тканини в більш зрілі з формуванням пластинчастої кісткової тканини.

Стресові переломи кісток ампутаційної кукси внаслідок локального тромбозу судин наступали при механічному навантаженні, яке призводило до втоми кісткової тканини й оточуючих кістку м'язів з блокадою мікроциркуляторного русла. Спочатку виникав локальний спазм зі звуженням судин, пошкодженням ендотеліальної оболонки, впливом компонентів крові на позаклітинній матрикс, вивільненням цитокінів та маркерів запалення, адгезії тромбоцитів та їх агрегації з герметизацією дефекта. В результаті складних активацій і перетворень утворювався тромб, який порушував анатомічну прохідність судин. В зоні виключеного кровопостачання наступав ішемічний некроз судин, м'язів, окістя, кістки й кісткового мозку з деструкцією і розсмоктуванням стромы під впливом протеаз [12]. Накопичені продукти життєдіяльності викликали запалення з секвестрацією некротизованих ділянок кістки. В зоні концентрації механічних навантажень наступало розсмоктування кісткової речовини по судинних каналах, спонгізація, пористість. Продовження механічного навантаження призводило до стресового перелому некротизованого кортикального шару кістки. Розмір щілини перелому залежав від локалізації і протяжності зони ішемічного некрозу. Зрощення переломів наступало за рахунок фіброзної та хондроїдної тканин.

Стресові переломи кукси кістки на тлі великої кістозної порожнини в кістковомозковому каналі виникали внаслідок порушень регенерації та ремоделювання кісткового мозку. На тлі дегенеративно-дистрофічних і некротичних змін витонченої кортикальної діафізарної пластинки в кістковомозковому каналі формувалась порожнина досить великих розмірів. Вона охоплювала майже весь діаметр кістковомозкового каналу. Лише по боках кісти зберігались тонкі смужки пухкої волокнистої тканини з поодинокими судинами синусоїдного типу та балками ендостального кісткоутворення. Стінки кісти були представлені фіброзною тканиною. В двох спостереженнях в ній містились клітини подібні до остеобластів, фібробласти, гістіоцити, кісткові трабекули. Вмістом кісти була грануляційна

тканина та рідина з домішками крові. В іншому спостереженні стінки кісти утворені з губчастої кістки з нерівними стінками з кісткових балок. Кіста була заповнена залишками детриту кісткового мозку та бідною клітинами пухкою волокнистою тканиною. Стресовий перелом наступав в місці найбільшого витончення та пористості кортикальної діафізарної пластинки. Кінці уламків були аваскулярні. Відмічались ділянки їх активної остеокластичної резорбції. В щілині перелому спостерігали ділянки остеогенної та фіброзної тканини. В кістковомозковому каналі відмічали майже повну відсутність контрастованих судин. На внутрішній поверхні кортикальної пластинки спостерігались поширені аваскулярні ділянки з явищами некрозу. На відстані від перелому кістковий мозок заміщувався набряклою пухкою волокнистою тканиною зі значною кількістю капілярів синусоїдного типу та тканинних кіст, що свідчило про значні порушення кровопостачання.

Згідно даних [241] періостальне кісткоутворення посилює жорсткість кістки. Нами встановлено, що періостальне кісткоутворення призводить до посилення жорсткості кістки при адаптивному остеогенезі. При звичайному ремоделюванні це може бути можливим тільки у віддаленому періоді, коли вони трансформуються в потовщення кортикальної діафізарної пластинки. В найближчому періоді в більшості випадків періостальний кістковий регенерат набуває губчасту структуру. При цьому обов'язкова резорбція кортикальної діафізарної пластинки послаблює її міцність. Не останню роль в підвищенні крихкості кістково-хрящових екзостозів відіграють обов'язкові порушення гомеостазу [97, 170] та недостатнє ремоделювання [253].

Стресові переломи на тлі великих кістково-хрящових регенератів на бокових поверхнях кінця кукси наступали під впливом механічного навантаження на різко спонгізовану резорбовану пористу кортикальну діафізарну пластинку та губчасту структуру періостального кісткоутворення. Зрощення стресового перелому залежало від ширини та глибини щілини. При вузькій щілині наступало інтракортикальне зрощення, а при широкій і глибокій – воно проходило за рахунок ендостально-періостального та інтермедіарного кісткоутворення.

Стресові переломи недостатності ампутаційної кукси кістки на тлі остеопорузу виникали внаслідок порушень кровопостачання, які поглиблювались механічним

навантаженням, активізацією ремоделювання кісткової тканини і зменшенням маси кістки. Процес ускладнювався великим набряком, який відтісняв кістковий мозок від внутрішніх стінок кортикальної діафізарної пластинки. Формувались витончення, пористість, аваскулярність, рарефікація та спонгізація кортикальної діафізарної пластинки, що сприяло виникненню перелому. Зрощення переломів наступало шляхом формування фіброзно-хондрійного регенерата.

Слід підкреслити, що, крім описаних спостережень, в інших випадках в абсолютній більшості стресові переломи загоювались інтракортикальним зрощенням.

Проведені в клініці денситометричні, рентгенологічні та МРТ дослідження показали, що після реампутації в куксі кістки формуються виражені регіонарні зміни мінеральної щільності кісткової тканини, які мають переважно локальний характер та визначаються комплексом травматичних, хірургічних і функціональних чинників.

У досліджуваній когорті пацієнтів системні показники кісткової маси залишалися відносно стабільними протягом періоду спостереження. За результатами денситометрії, зниження системної кісткової маси ( $Z$ -score  $< -1,0$ ) було виявлено у 9 (26,5%) із 34 пацієнтів, тоді як у більшості обстежених (73,5%) показники  $Z$ -score залишалися в межах вікової норми. На відміну від цього у сегментах ампутованої кінцівки спостерігали виразне регіонарне зниження мінеральної щільності кісткової тканини (BMD). Найбільш інтенсивну втрату BMD відзначали у перші 6 місяців після реампутації – в середньому 9-14 % залежно від анатомічного сегмента дослідження. Через 12 місяців простежували часткову стабілізацію показників, однак BMD залишалася нижчою за вихідний рівень що узгоджується з даними Shek et al. (2018). Зокрема, після ампутації нижньої кінцівки протягом першого року може відбуватися зниження мінеральної щільності кісткової тканини проксимального відділу стегнової кістки на 10-15%, що пов'язують із різким зменшенням механічного навантаження та порушенням локальної мікроциркуляції. Подібні результати наведені у роботах [77], де показано, що після ампутації гомілки регіонарна остеопенія формується вже в перші місяці після оперативного втручання і може зберігатися протягом тривалого часу.

Мінімальні зміни мінеральної щільності у контралатеральній кінцівці підтверджують переважно локальний характер ремоделювання кісткової тканини та вказують на провідну роль регіонарних механічних і трофічних чинників у формуванні структури ампутаційної кукси.

З'ясовано, що тип ампутаційної пластики є одним із ключових факторів, які асоціюються з інтенсивністю втрати кісткової маси у післяопераційному періоді. Після м'язової пластики без герметичного закриття кістковомозкового каналу спостерігали більш виразне зниження BMD у досліджуваних сегментах великогомілкової кістки. Навпаки, при герметичному закритті кістковомозкового каналу ці зміни були менш інтенсивними. Через 12 місяців після оперативного втручання показники BMD у групі кісткової пластики залишалися статистично вищими порівняно з групою м'язової пластики, що свідчить про визначальний вплив герметичності кістковомозкового каналу на довгостроковий стан регіонарної кісткової тканини та обґрунтовує переваги методики герметичного закриття каналу для зменшення післяопераційної остеопенії.

Як і в експерименті, це пояснюється тим, що кісткова пластика з герметичним закриттям кістковомозкового каналу створює оптимальні умови для репаративного ремоделювання кісткової тканини. Кістковий трансплантат виступає як структурний каркас, на якому швидко формується кісткова замикаюча пластинка, що герметизує кістковомозкову порожнину. Це забезпечує відновлення внутрішньокісткового тиску та покращує мікроциркуляцію, сприяючи повноцінному формуванню кортикального шару та зменшенню ризику патологічного ремоделювання кісткової тканини. Подібні механізми описані у роботах [87, 118, 186], де показано, що збереження внутрішньокісткового гомеостазу після ампутації підтримує регіонарну цілісність кістки та знижує розвиток післяопераційної остеопенії.

Рентгенологічний аналіз підтвердив наявність чітких морфологічних відмінностей між типами ампутаційної пластики, що безпосередньо корелювали з характером перебігу процесів ремоделювання кісткової тканини. Встановлено, що у пацієнтів після кісткової пластики з герметичним закриттям кістковомозкового каналу інтегральний рентгенологічний індекс був достовірно нижчим уже через 6

місяців після реампутації та продовжував знижуватися протягом 12 місяців спостереження. Це свідчить про більш раннє завершення фаз активної перебудови та формування морфологічно стабільної кукси. Натомість у групі пацієнтів після м'язової пластики без герметичного закриття кістковомозкового каналу процеси структурної перебудови мали пролонгований характер і супроводжувалися ознаками патологічного ремоделювання. Зокрема, у цій групі значно частіше виявлялися нерівномірне потовщення кортикального шару, ділянки локального остеопорозу, крайові кісткові розростання та формування кістозних порожнин у зоні кукси, що відображає дезорганізований характер адаптивної перебудови кісткової тканини в умовах порушеного внутрішньокісткового гомеостазу.

Дані магнітно-резонансної томографії доповнювали рентгенологічну картину та свідчили про наявність стрес-індукованих змін кісткової тканини, зокрема набряку кісткового мозку та локального ремоделювання кортикального шару. Слід підкреслити, що подібні зміни, за даними [179, 186], асоціюються зі стресовими змінами кісткової тканини після ампутації і розглядаються як один із провідних морфологічних субстратів хронічного больового синдрому.

Морфологічні дані узгоджуються з результатами денситометричного аналізу та свідчать про більш інтенсивну втрату мінеральної щільності кісткової тканини за відсутності герметичного закриття кістковомозкового каналу. У пацієнтів після м'язової пластики в ранньому післяопераційному періоді спостерігалось більш виражене зниження BMD у всіх досліджуваних сегментах порівняно з групою кісткової пластики, де застосовувалась герметизація каналу ( $p < 0,05$ ).

У віддаленому періоді (12 місяців) зазначені відмінності зберігалися, причому найбільш показовими вони були для проксимальних відділів стегнової кістки та великогомілкової кістки, що підтверджує стійкий характер впливу типу ампутаційної пластики на процеси ремоделювання кісткової тканини.

Таким чином, герметичне закриття кістковомозкового каналу слід розглядати як провідний морфофункціональний чинник, що обмежує вираженість резорбційних процесів і забезпечує більш збалансований перебіг ремоделювання кісткової тканини у післяопераційному періоді. З урахуванням експериментальних даних,

патофізіологічною основою цього ефекту є відновлення внутрішньокісткового тиску, нормалізація мікроциркуляції та формування замикаючої пластинки, що забезпечує ізоляцію кістковомозкової порожнини і стабілізацію внутрішньокісткового середовища. Зазначені механізми корелюють з даними [206, 207], що підкреслюють визначальне значення внутрішньокісткового гомеостазу для формування структурно повноцінної кісткової тканини після ампутації.

Визначено, що важливим модифікуючим фактором, що впливає на перебіг ремоделювання кісткової тканини, є терміни початку протезування. Ранній початок протезування (до 10 тижнів після реампутації) асоціюється з більш інтенсивною втратою мінеральної щільності кісткової тканини та порушенням ремоделювання. Кореляційний аналіз показав виразний негативний зв'язок між тривалістю користування протезом та динамікою Tibia BMD у перші 6 місяців ( $r = -0,72$ ) з подальшим збереженням цієї тенденції протягом 12 місяців ( $r = -0,58$ ).

Особливо показовим є те, що за умов негерметичного закриття кістковомозкового каналу (м'язова пластика) негативний вплив раннього механічного навантаження виявляється значно інтенсивнішим: коефіцієнти кореляції між тривалістю користування протезом та зниженням мінеральної щільності кісткової тканини досягали  $r = -0,73$  у перші 6 місяців та  $r = -0,76$  протягом року. Це свідчить про підвищену чутливість кісткової тканини до функціонального навантаження в умовах незавершеного ремоделювання та відсутності адекватної структурної стабілізації кісткового сегмента, що узгоджується з висновкам [210, 229], про розвиток локальної остеопенії та структурної нестабільності кісткової тканини при ранньому функціональному навантаженні.

Результати мультифакторного регресійного аналізу показали, що ремоделювання кісткової тканини кукси має виразний етапний характер. У ранній післяопераційний період (0-6 місяців) провідну роль відіграють фактори, пов'язані з тяжкістю первинного ушкодження, зокрема рівень ампутації (коефіцієнт = 2,25;  $p = 0,003$ ), білатеральний статус (коефіцієнт = -6,07;  $p = 0,0003$ ) та наявність поєднаних поранень (коефіцієнт = -3,05;  $p = 0,0015$ ). У середньостроковий період (6-12 місяців) зростає роль хірургічних і реабілітаційних факторів, серед яких найбільш вагомими є

характер ампутаційної пластики (коефіцієнт = 4,09;  $p = 0,00006$ ), кількість попередніх оперативних втручань (коефіцієнт = 0,93;  $p = 0,027$ ) та терміни початку протезування (коефіцієнт = -1,28;  $p = 0,03$ ).

Таким чином, ремоделювання кісткової тканини ампутаційної кукси є багатофакторним та етапним процесом, що визначається інтеграцією травматичних, хірургічних та функціональних чинників. Ключову роль відіграє кісткова пластика з герметичним закриттям кістковомозкового каналу, яка забезпечує відновлення внутрішньокісткового тиску, нормалізацію мікроциркуляції та формування замикаючої пластинки. Вона дозволяє обмежити ранню втрату мінеральної щільності та забезпечує її стійку стабілізацію протягом року спостереження, тоді як м'язова пластика без герметизації кістковомозкового каналу асоціюється з більш вираженою регіонарною остеопенією та пролонгованим процесом ремоделювання. Раннє протезування (до 10 тижнів) підсилює втрату BMD, тоді як пізні (після 16 тижнів) викликає розвиток остеопорозу. Оптимальним для початку протезування і дозованого навантаження кукси є термін 10-16 тижнів після ампутації з поступовим підвищенням інтенсивності та тривалості з паузами для зняття втоми. Кісткова пластика з герметичним закриттям кістковомозкового каналу в поєднанні з оптимальним дозованим навантаженням в протезі забезпечує ефективне завершення активних фаз ремоделювання кісткової тканини та суттєво зменшує ризик післяопераційної остеопенії, формуючи надійну основу для довготривалої структурної та функціональної стабільності кісткового сегмента.

Клінічні прояви стресових переломів характеризувались виникненням раптового ниючого болю у ділянці кукси, локальним набряком та обмеженням функції. Інтенсивність болю за шкалою ВАШ варіювала від 3 до 6 балів. Локалізація стресових переломів: у великогомілкової кістці спостерігалось у 14 пацієнтів (60,9%), у стегновій – у 4 (17,4%), у малогомілкової – у 5 (21,7%).

Фактори ризику формування стресових переломів включали системні чинники: попередні переломи кісток – 14 пацієнтів (61%), травми  $\geq 3$  локалізацій – 8 (35%), знижений індекс маси тіла ( $< 22 \text{ кг/м}^2$ ) – 11 (48%), куріння – 17 (74%), тривале застосування НПЗЗ або знеболюючих – 6 (26%), психологічний стрес – 13 (57%),

недостатню реабілітацію – 15 (65 %). Локальні фактори включали повторні хірургічні втручання ( $\geq 3$ ) – 12 (52 %), вторинне загоєння післяопераційної рани – 15 (65 %), тип ампутаційної пластики (міопластика/кісткова пластика) – 18 (78 %), турнікетну травму – 6 (26 %).

Дефекти протезування, що спостерігались у 13 пацієнтів, призводили до порушення біомеханіки ходи з підвищенням ударного навантаження на куксу та нерівномірним розподілом ваги, корелюючи з локалізацією переломів у зонах максимального стресу. Неправильне просторове вирівнювання жорсткої, широкої чи звуженої, високої чи короткої гільзи, невідповідна довжина протеза, надмірне або недостатнє демпфірування колінного та п'яtkового сегментів, неправильне положення протеза стопи і його характеристик, нестабільність фіксації з поршневыми рухами кукси формували патологічний патерн ходи, який проявлявся накульгуванням, циркумдукцією, підстрибуванням та надмірним розгинанням колінного суглоба. Ці дефекти створювали локальні зони пікового механічного напруження кортикальної кістки, порушували кінематику ходи та призводили до розвитку тунельних нейропатій стегнового (3 пацієнти, 13 %) та малогомілкового нервів (4 пацієнти, 17,4 %), що додатково погіршувало стабільність протезованої кінцівки та стимулювало подальшу травматизацію кісткової тканини.

Розвиток тунельних нейропатій асоціювався з порушенням сенсорного контролю, компенсаторними змінами крокової фази, підвищеним боковим та ударним навантаженням на куксу, що прискорювало формування стресових переломів ( $4,2 \pm 1,1$  міс у пацієнтів із нейропатіями проти  $6,1 \pm 1,4$  міс у пацієнтів без нейропатій).

Рентгенологічне обстеження виявило переважно поперечно-косі або радіально орієнтовані лінії стресових переломів без зміщення фрагментів, витончення кортикального шару, порушення трабекулярної архітектоніки та локальні склеротичні зміни, що свідчить про патологічне ремоделювання кісткової тканини.

Після ампутації стегна в області діафіза поряд зі скороченням довжини кісткового важеля скорочуються і привідні м'язи, втрачаючи місця прикріплення. Завдяки прикріпленню до тазу і вертлюгам відвідні м'язи залишаються і створюють

стійке положення відведення кукси стегна. В той же час внаслідок відсутності протидії м'яза-антагоніста сухожилок здухвинно-поперекового м'яза встановлює куксу стегна в положення згинання і зовнішньої ротації. Внаслідок виникаючої згинально-відвідної-ротаційної контрактури при користуванні протезом кінець кукси стегна травмується сильним тиском з латеральної і вентральної сторін і настає порушення ре моделювання кісткової тканини кукси стегнової кістки.

Іншою причиною патологічного ремоделювання кісткової тканини кукси стегна є порушення кровотоку, а, особливо, лімфо відтоку в стегновому трикутнику внаслідок тиску приймальної гільзи протеза на судини, які знаходяться поверхнево. Тиск заднього краю гільзи та відсутність контакту кінця кукси з дном протеза посилює порушення лімфовідтоку з хронічним набряком, погіршенням кровопостачання, ініціюючи посилене ремоделювання кісткової тканини.

Ще однією з причин патологічного ремоделювання кісткової тканини кукси в процесі користування протезом є пошкодження міжкісткової мембрани між гомілковими кістками з наступним відведенням залишку малогомілкової кістки назад і назовні та її надмірною рухливістю з розвитком неврити малогомілкового нерва. Внаслідок цього створюються умови для механічного перенапруження з патологічним ремоделюванням. Несприятливим фактором ре моделювання кісткової тканини кукси гомілки є виконана до ампутації перев'язка підколінної артерії. В таких куксах спостерігалось патологічне ре моделювання з розвитком остеопору.

З урахуванням особливостей перебігу кісткового ремоделювання ампутаційної кукси стресові зміни аналізували не лише за календарним терміном після початку протезування, але й з позицій стадій перебудови кісткової тканини. Після початку механічного навантаження кісткова тканина кукси проходить фазу активного ремоделювання, яка характеризується підвищеною остеокластичною резорбцією, зниженням мінеральної щільності та ремоделюванням кортикального шару, що робить кістку найбільш вразливою до механічного стресу та створює умови для розвитку переломів втоми. У подальшому формується фаза відносної стабілізації ремоделювання, під час якої відбувається поступова адаптація кісткової тканини до функціонального навантаження, уповільнення втрати мінеральної щільності та

формування більш стабільної кортикальної структури, а повторювані механічні стреси в цей період можуть сприяти розвитку переломів недостатності. Аналіз термінів розвитку переломів підтверджує цю закономірність. Ранні стресові переломи ( $\leq 4$  місяці після первинного протезування) виникали на тлі активного післяопераційного ремоделювання кукси, проявляючись у середньому через  $3,31 \pm 0,67$  місяця, переважно у стегновій кістці (40 %), що відповідає механізму переломів втоми через незавершену структурну адаптацію кістки до функціонального навантаження; пізні стресові переломи ( $>4$  місяців після первинного протезування) розвивалися в період відносної стабілізації ремоделювання кісткової тканини, у середньому через  $9,5 \pm 2,14$  місяця, локалізуючись переважно у велико- та малогомілкових кістках, що відображає механізм переломів недостатності на фоні хронічного дезадаптивного ремоделювання та зниження мінеральної щільності кісткової тканини.

Результати підкреслюють мультифакторну природу стресових переломів ампутаційних кукс, де одночасно впливають системні, локальні, механічні та нейропатичні чинники. Особливу роль відіграють дефекти протезування та тунельні нейропатії, які змінюють біомеханіку ходи, підвищують ударне навантаження на кістку та локальні пікові напруження, сприяючи формуванню переломів у зонах структурної слабкості. Збереження адекватного кровопостачання кукси, своєчасна корекція дефектів протезування та нейропатій, а також контроль системних факторів ризику є ключовими для профілактики стресових переломів та забезпечення стабільної функції протеза.

Ремоделювання кісткової тканини ампутаційної кукси є багатфакторним процесом, що визначається взаємодією травматичних, хірургічних, функціональних та протезних чинників. Після реампутації формуються виражені регіонарні зміни мінеральної щільності кістки, які найбільш інтенсивно проявляються у перші 6 місяців та відповідають фазі активного ремоделювання з підвищеною остеокластичною резорбцією та перебудовою кортикального шару, що створює умови для розвитку переломів втоми. У подальшому, у фазі відносної стабілізації ремоделювання, поступова адаптація кісткової тканини до функціонального

навантаження та формування стабільної кортикальної структури може супроводжуватися переломами недостатності при повторюваних механічних стресах. Оптимальні умови формування стабільної кукси забезпечує кісткова пластика з герметичним закриттям кістково-мозкового каналу у поєднанні з раціональними термінами початку протезування.

Стресові переломи ампутаційних кукс формуються під впливом системних, локальних, механічних та нейропатичних чинників. Дефекти протезування, включаючи порушення прилягання гільзи, демпфірування та фіксації, підвищують локальні пікові навантаження на кістку, тоді як тунельні нейропатії погіршують сенсорний контроль і стабільність кінцівки, прискорюючи формування переломів. Ранні стресові переломи ( $\leq 4$  місяці) відповідають механізму переломів втоми, а пізні ( $> 4$  місяців) — механізму переломів недостатності. Контроль системних факторів ризику, корекція дефектів протезування та урахування фазності кісткового ремоделювання є ключовими для профілактики стресових переломів та збереження функціональності ампутаційної кукси.

Ремоделювання кісткової тканини ампутаційної кукси є багатофакторним, етапним і регіонарно детермінованим процесом, що визначається інтеграцією травматичних, хірургічних, функціональних та протезних чинників. Ключову роль у збереженні структурної та функціональної стабільності кукси відіграє кісткова пластика з герметичним закриттям кістковомозкового каналу, яка забезпечує відновлення внутрішньокісткового тиску, нормалізацію мікроциркуляції та формування стабільного кортикального шару, обмежуючи ранню регіонарну остеопенію. Стресові переломи формуються на фоні дефектів протезування, тунельних нейропатій та дезадаптивного ремоделювання, де ранні переломи ( $\leq 4$  міс) відображають механізм втоми кістки, а пізні ( $> 4$  міс) – переломи недостатності. Раціональне поєднання герметичної кісткової пластики та оптимально організованої протезної реабілітації із контролем системних факторів ризику створює надійну морфофункціональну основу ампутаційної кукси та мінімізує ризик післяопераційної остеопенії й стресових переломів.

Таким чином, оптимізація ремоделювання ампутаційної кукси досягається через герметизацію кістковомозкового каналу, контрольоване навантаження та відновлення мікроциркуляції, що забезпечує стабільну морфо-функціональну архітектуру кістки. Такий підхід суттєво знижує ризик остеопенії, стресових переломів та дезадаптивного ремоделювання. У поєднанні з раціональним протезуванням він створює надійну основу для ранньої та ефективної реабілітації пацієнтів.

## ВИСНОВКИ

1. Дозоване механічне навантаження ( $0,5 \text{ мДж/мм}^2$ , 2 Гц, 200 імпульсів з паузами), розпочате через 8 тижнів після ампутації, незалежно від типу закриття кістковомозкового каналу сприяло адаптивному ремоделюванню кісткової кукси та забезпечувало збереження її форми, відновлення мікроциркуляції і формування кісткової замикаючої пластинки. Натомість інтенсивне навантаження без пауз при негерметичному закритті кістковомозкового каналу ( $0,5 \text{ мДж/мм}^2$ , 2 Гц, 400 імпульсів) призводило до патологічного ремоделювання з деформацією кукси, дегенеративно-дистрофічними та некротичними змінами, остеопорозом і стресовими переломами.

2. Раннє (через 4 тижні) механічне навантаження кукси кістки було несприятливим, оскільки спричиняло пошкодження новоутворених судин із розвитком крововиливів, запальної клітинної інфільтрації, посилення аваскулярності кісткової тканини та кісткового мозку кінця кукси і порушення репаративного процесу формування кісткової замикаючої пластинки. Натомість пізній початок навантаження (через 16 тижнів) не забезпечував компенсації незворотних дегенеративно-дистрофічних змін, що супроводжувалися зниженням механічної міцності та жорсткості позаклітинного матриксу.

3. Герметичне закриття кістковомозкового каналу сприяло швидшому відновленню гомеостазу в ранні терміни після ампутації, запобігало функціональній розгерметизації кістковомозкової порожнини внаслідок ангіогенного проростання гілок живильної артерії, забезпечувало можливість раннього початку механічного навантаження та формування адаптивного ремоделювання кукси кістки з відновленням її органотипічної форми і структури в усі терміни спостереження.

4. Васкуляризація кукси кістки після ампутації, поряд із скомпрометованими періостальними, епіфізарними судинами та гілками живильної артерії, забезпечувалася за рахунок ангіогенезу. За умов герметичного закриття кістковомозкового каналу та дозованого механічного навантаження з перервами ангіогенез відбувався швидше і характеризувався формуванням впорядкованої ієрархічної внутрішньокісткової судинної мережі (капілярів і артеріол), що забезпечувало механічну стабільність кісткової тканини. Натомість при

негерметичному закритті кістковомозкового каналу та інтенсивному навантаженні без пауз васкуляризація сповільнювалася і відбувалася переважно за позасудинними механізмами з формуванням капілярів синусоїдного типу та кістозних утворень.

5. Оптимальне ремоделювання кісткової тканини ампутаційної кукси забезпечується герметичним закриттям під час ампутації кістковомозкового каналу або швидким неускладненим формуванням кісткової замикаючої пластинки, початком навантаження через 8 тижнів, протезуванням в терміни 10-16 тижнів, поступовим збільшенням навантажень з перервами для зняття втоми кісткових структур.

6. Недоліки техніки ампутації (високе розташування м'язів з виступаючою кісткою, вальгусне відхилення залишку малогомілкової кістки, згинально-відвідно-ротаційні контрактури, слабкість чотирьохголового м'яза, тунельні нейропатії), дефекти протезування (невідповідність приймальної гільзи, неправильна орієнтація компонентів протеза, порушення регулювання його осей) змінюють біомеханіку ходьби і викликають патологічне ремоделювання кісткової тканини кукси кістки.

7. Втоми стресові переломи кісткової тканини ампутаційної кукси виникали в зонах локальних порушень ремоделювання (ділянка входу живильної артерії, зони гіперостозу, тромбоз судин параосальної зони з поширенням на кістковий мозок, розвитком некрозу кортикальної діафізарної пластинки та формуванням кістозних порожнин у кістковомозковому каналі). Переломи недостатності на тлі остеопорозу мали спільну морфологічну основу, що характеризувалася мікроциркуляторними порушеннями, пористістю, мікротріщинами та локальними некротичними змінами на межі старої та новоутвореної кісткової тканини. Загоєння стресових переломів відбувалося переважно шляхом інтракортикального остеогенезу.

8. Ремоделювання кісткової тканини ампутаційної кукси є багатофакторним процесом. На ранньому етапі (0–6 міс.) визначальними факторами були рівень ампутації, двобічні та мультифокальні ушкодження, попередні переломи, що формували локальні зони структурної нестабільності. У середньостроковому періоді (6–12 міс.) провідне значення мали тип ампутаційної пластики, герметичність кістковомозкового каналу, кількість попередніх оперативних втручань та терміни протезування.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Безсмертний Ю.О., Бондаренко Д.В., Шевчук В.І., Безсмертна Г.В., Браніцький О.Ю. Стресові переломи кісток ампутаційних кукс нижніх кінцівок: клініко-рентгенологічні та морфологічні особливості. Травма. 2026; 27(1): 48-60. <https://doi.org/10.22141/1608-1706.1.27.2026.1066>
2. Безсмертний Ю. О., Бондаренко Д. В., Шевчук В. І., Браніцький О. Ю. Роль механічного навантаження та локального тромбозу судин у формуванні стресового перелому кукси кістки (експериментальне дослідження). Вісник морфології. 2025; 31(4): 42-50. DOI: [doi.org/10.31393/morphology-journal-2025-31\(4\)-06](https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2025-31(4)-06).
3. Безсмертний Ю.О., Шевчук В.І., Бондаренко Д.В., Безсмертна Г.В. Особливості ремоделювання кукси малогомілкової кістки після транстібіальної ампутації. Актуальні проблеми ортопедії та травматології: Ювілейний збірник наукових праць. Харків, 2024: 15-23.
4. Безсмертний Ю.О., Козловський Ю.К., Бондаренко Д.В., Браніцький О.Ю., Гомон М.Л. Застосування комбінованих анестезій під час операцій хворих травматологічного профілю. VII Подільська всеукраїнська міждисциплінарна НПК з міжнародною участю "Стан невідкладної допомоги, інтенсивної терапії, анестезіології в 2023 році" Вінниця, 2023. С. 21-23.
5. Безсмертний Ю.О., Шевчук В.І., Бондаренко Д.В. Використання адитивних технологій в оперативній ортопедії // Матеріали НПК "Перспективи розвитку машинобудування та транспорту-2023", ВНТУ Вінниця, 2023. С. 92-94.

6. Бондаренко Д.В., Безсмертний Ю.О., Шевчук В.І. Ремоделювання кукси кістки під впливом механічного навантаження. Травма. 2025;26(6):426-436. <https://doi.org/10.22141/1608-1706.6.26.2025.1057>
7. Бондаренко, Д.В., Безсмертний, Ю.О., Шевчук, В.І., Безсмертна, Г.В., Бурлака, Р.В. Ремоделювання кукси кістки під впливом різних режимів механічного навантаження. Морфологія, 2025;19(4), 19-29. DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.4.19-29>
8. Патент на корисну модель № 154736, Україна. Спосіб прогнозування стресового перелому кісток кукси після ампутації кінцівки / Безсмертний Ю.О., Шевчук В.І., Бондаренко Д.В. заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. – № u 202301754, 17.04.2023. Бюлетень № 50, 13.12.2023. <https://sis.nipo.gov.ua/uk/search/detail/1775464/>
9. Патент на корисну модель № 154739, Україна. Спосіб прогнозування стресового перелому кісток кукси після ампутації кінцівки / Безсмертний Ю.О., Шевчук В.І., Бондаренко Д.В. заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. – № u 202301758, 17.04.2023. Бюлетень № 50, 13.12.2023. <https://sis.nipo.gov.ua/uk/search/detail/1775412/>
10. Патент на корисну модель № 155097, Україна. Спосіб прогнозування стресового перелому кісток кукси після ампутації кінцівки / Безсмертний Ю.О., Шевчук В.І., Бондаренко Д.В. заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. – № u 202302353, 17.05.2023. Бюлетень № 3, 17.01.2024. <https://sis.nipo.gov.ua/uk/search/detail/1780393/>
11. Патент на корисну модель № 155961, Україна. Спосіб прогнозування стресового перелому кісток кукси після ампутації кінцівки / Безсмертний Ю.О., Шевчук В.І., Бондаренко Д.В. заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. – № u 202301751, 17.04.2023. Бюлетень № 17, 24.04.2024. <https://sis.nipo.gov.ua/uk/search/detail/1796646/>
12. Стецула В. И., Девятов А. А. Чрескостный остеосинтез в травматологии / К.: Здоров'я, 1987. - 200 с.

13. Aldegaither N., Sernicola G., Mesgarnejad A., Karma A., Balint D., Wang J., et al. Fracture toughness of bone at the microscale. *Acta Biomater.* 2021;121:475–483. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2020.11.012> 180,
14. Alfieri R, Vassalli M, Viti F. Flow-induced mechanotransduction in skeletal cells. *Biophys Rev* 2019; 11(5): 729–743.
15. Amin S. Mechanical factors and bone health: effects of weightlessness and neurologic injury. *Curr Rheumatol Rep* 2010; 12(3): 170–176.
16. An Y, Song Y, Wang Z, Wang J, Wu G, Zhu G, Chen L. Effect of low-intensity pulsed ultrasound on the biological behaviors of bone marrow mesenchymal stem cells on titanium with different surface topographies. *Am J Transl Res.* 2018 Jan 15;10(1):67-76. PMID: 29422994; PMCID: PMC5801347.
17. Anderson E, Martinez P, et al. Effect of NSAIDs on bone remodeling during mechanical loading in humans. *J Orthop Res.* 2022;40:1502–1511. doi:10.1002/jor.25284
18. Astur DC, Zanatta F, Arliani GG, Moraes ER, Pochini Ade C, Ejnisman B. Stress fractures: definition, diagnosis and treatment. *Rev Bras Ortop.* 2015;51(1):3-10. Published 2015 Dec 30. doi:10.1016/j.rboe.2015.12.008
19. Augat P, Simon U, Liedert A, et al.. Mechanics and mechano-biology of fracture healing in normal and osteoporotic bone. *Osteoporos Int* 2005; 16(Suppl 2): S36–S43.
20. Bai L., Xu K., Li D., Ta D., Le L.H., Wang W. Fatigue evaluation of long cortical bone using ultrasonic guided waves. *Journal of Biomechanics.* 2018;77:83–90. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2018.06.015>
21. Bailey S., Vashishth D. Mechanical characterization of bone: state of the art in experimental approaches. *Curr Osteoporos Rep.* 2018;16:423–433. <https://doi.org/10.1007/s11914-018-0454-8>
22. Bakkalci D., Jay A., Rezaei A., Howard C.A., Haugen H.J., Pape J., et al. Bioengineering the ameloblastoma tumour to study its effect on bone nodule formation. *Scientific Reports.* 2021;11:24088. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-03484-5>
23. Barros A, Karmali S, Rosa B, Gonçalves R. Stress fractures in older athletes: a case report and literature review. *Clin Case Rep.* 2017 Apr 18;5(6):849-854. doi: 10.1002/ccr3.954.

24. Baumgartner R, Botta P. Amputation und Prothesenversorgung der unteren Extremität. Stuttgart: Ferdinand Enke Verlag. 1995:486.
25. Bedi A, Kovacevic D, Fox AJ, et al.. Effect of early and delayed mechanical loading on tendon-to-bone healing after anterior cruciate ligament reconstruction. *J Bone Joint Surg* 2010; 92(14): 2387–2401.
26. Bemben DA, Sherk VD, Ertl WJJ, Bemben MG. Acute bone changes after lower limb amputation resulting from traumatic injury. *Osteoporos Int*. 2017 Jul;28(7):2177-2186. doi: 10.1007/s00198-017-4018-z.
27. Bennell KL, Malcolm SA, Brukner PD, Green RM, Hopper JL, Wark JD, Ebeling PR. A 12-month prospective study of the relationship between stress fractures and bone turnover in athletes. *Calcif Tissue Int* 1998; 63: 80–5.
28. Bernero M., Zauchner D., Müller R., Qin X.H. Interpenetrating network hydrogels for studying the role of matrix viscoelasticity in 3D osteocyte morphogenesis. *Biomaterials Science*. 2024;12:919–932. <https://doi.org/10.1039/d3bm01781h>
29. Bezsmertnyi YO, Shevchuk VI, Bezsmertnyi OY, Branitsky OY, Bondarenko DV. Bone Bridge Transtibial Amputation by an Innovative Technique. *J Am Acad Orthop Surg Glob Res Rev*. 2024 Aug 19;8(8):e24.00063. doi: 10.5435/JAAOSGlobal-D-24-00063.
30. Bezsmertnyi, Y. O., Bondarenko, D. V., Shevchuk, V. I., & Bezsmertna, H. V. (2024). Bilateral Stress Fractures of Amputated Tibial Stumps in the Setting of Chronic Compartment Syndrome. *Orthop Res Rev*. 2024;16,273–281. <https://doi.org/10.2147/ORR.S485472>
31. Bezsmertnyi, Y.O., Bondarenko, D.V., Shevchuk, V.I., Branitsky, O.Y. The role of mechanical stress and local vascular thrombosis in the formation of stress fracture of bone stump (experimental research). *Вісник морфології*, 2025; 31(4), 42-50. DOI: [doi.org/10.31393/morphology-journal-2025-31\(4\)-06](https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2025-31(4)-06).
32. Bezsmertnyi Y.O., Shevchuk V.I., Branitsky O.Y., Bondarenko D.V., Bezsmertna H.V. Molecular and genetic predictors of impaired reparative regeneration of long bones. *Матеріали конференції "Актуальні проблеми ортопедії та травматології" Ювілейний збірник*. Харків, 2024. С. 24-34.

33. Bezsmertnyi, Y.O., Shevchuk, V.I., Branitsky, O.Y., Bezsmertnyi, O.Y., Bondarenko, D.V. Reconstruction of a short tibia stump after forced shortening with subsequent lengthening using the Ilizarov method. *Medicinski Glasnik (Zenica)*, 2026; 23(1), 191-195. <https://doi.org/10.17392/2041-23-01>
34. Bezsmertnyi YO, Shevchuk VI, Branitsky OY, Bezsmertnyi OY. Reconstruction of a Short Tibial Stump with a Long Fibula Using the Ilizarov Technique: A Case Study. *Orthop Res Rev*. 2024 Oct 9;16:243-249. doi: 10.2147/ORR.S485430. PMID: 39399288; PMCID: PMC11471111.
35. Bezsmertnyi YO, Shevchuk VI, Bondarenko DV, Branitsky OY. Reconstruction of the hip stump. *Wiadomości Lekarskie*. 2026;(2):454–462. doi:10.36740/WLek/214418.
36. Bilgiç E, Boyacıoğlu Gizer M, et al.. Chapter 6 - architecture of bone tissue and its adaptation to pathological conditions. In: Angin S, Şimşek IE. (eds) *Comparative kinesiology of the human body*. Cambridge: Academic Press, 2020, pp.71–90.
37. Bittner-Frank M., Reisinger A.G., Andriotis O.G., Pahr D.H., Thurner P.J. Cortical and trabecular mechanical properties in the femoral neck vary differently with changes in bone mineral density. *JBMR Plus*. 2024;8:ziae049. <https://doi.org/10.1093/jbmrpl/ziae049>
38. Boerckel JD, Uhrig BA, Willett NJ, et al.. Mechanical regulation of vascular growth and tissue regeneration in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108(37): E674–E80.
39. Bologan, V. (2026). Bone remodeling in osteoporosis: theoretical aspects. *Arta Medica*, 98(1), 80–85. <https://doi.org/10.5281/zenodo.18475495>
40. Bondarenko DV, Bezsmertnyi YO, Shevchuk VI, Bezsmertna GV, Burlaka RV. Remodelling of bone stumps under the influence of various mechanical load regimes. *Morphologia*. 2025;19(4):19-29DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.4.19-29>
41. Bonucci E, Ballanti P. Osteoporosis-bone remodeling and animal models. *Toxicol Pathol*. 2014 Aug;42(6):957-69. doi: 10.1177/0192623313512428.
42. Boonrungsiman S., Gentleman E., Carzaniga R., Evans N.D., McComb D.W., Porter A.E., et al. The role of intracellular calcium phosphate in osteoblast-mediated bone apatite formation. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 2012;109:14170–14175. <https://doi.org/10.1073/pnas.1208916109>

43. Bratengeier C, Liszka A, Hoffman J, et al. High shear stress amplitude in combination with prolonged stimulus duration determine induction of osteoclast formation by hematopoietic progenitor cells. *FASEB J* 2020; 34(3): 3755–3772.
44. Britton M., Monahan G., Murphy C., Kearns S., Devitt A., Okwieka A., et al. Composition, morphology, mechanical properties, and microdamage accumulation of human type 2 diabetic bone. *Bone*. 2024;187:117190. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2024.117190>
45. Buckwalter J.A., Glimcher M.J., Cooper R.R., Recker R. Bone biology. I: structure, blood supply, cells, matrix, and mineralization. *Instructional Course Lectures*. 1996;45:371–386.
46. Cabahug-Zuckerman P, Frikha-Benayed D, Majeska RJ, Tuthill A, Yakar S, Judex S, Schaffler MB (2016) Osteocyte apoptosis caused by hindlimb unloading is required to trigger osteocyte RANKL production and subsequent resorption of cortical and trabecular bone in mice femurs. *J Bone Miner Res* 31:1356-1365.
47. Čamernik K, Mihelič A, Mihalič R, Haring G, Herman S, Marolt Presen D, et al. Comprehensive analysis of skeletal muscle- and bone-derived mesenchymal stem/stromal cells in patients with osteoarthritis and femoral neck fracture. *Stem Cell Res Ther*. 2020;11:146. doi:10.1186/s13287-020-01657-z
48. Cao X. Targeting osteoclast-osteoblast communication. *Nat Med* 2011; 17(11): 1344–1346.
49. Cardoso L, Herman BC, Verborgt O, Laudier D, Majeska RJ, Schaffler MB. Osteocyte apoptosis controls activation of intracortical resorption in response to bone fatigue. *J Bone Miner Res* 2009; 24: 597–605.
50. Casari D., Michler J., Zysset P., Schwiedrzik J. Microtensile properties and failure mechanisms of cortical bone at the lamellar level. *Acta Biomater*. 2021;120:135–145. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2020.04.030>
51. Chaudhuri O., Cooper-White J., Janmey P.A., Mooney D.J., Shenoy V.B. Effects of extracellular matrix viscoelasticity on cellular behaviour. *Nature*. 2020;584:535–546. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2612-2>

52. Chavarri-Prado D, Brizuela-Velasco A, Álvarez-Arenal Á, et al.. The Bone Buttress Theory: the effect of the mechanical loading of bone on the osseointegration of dental implants. *Biology* 2021; 10(1): 12.
53. Chen J.H., Liu C., You L., Simmons C.A. Boning up on Wolff's law: mechanical regulation of the cells that make and maintain bone. *J Biomech.* 2010;43:108–118. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2009.09.016>
54. Chen P., Miller P.D., Recker R., et al. Increases in BMD correlate with improvements in bone microarchitecture with teriparatide treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *J. Bone Miner. Res.* 2007;22(8):1173–1180.
55. Cheung WY, Liu C, Tonelli-Zasarsky RM, et al.. Osteocyte apoptosis is mechanically regulated and induces angiogenesis in vitro. *J Orthop Res* 2011; 29(4): 523–530.
56. Cho H, Park J, Kim B, Han K, Choi HL, Shin DW. Increased Risk of Fracture after Traumatic Amputation: A Nationwide Retrospective Cohort Study. *Healthcare (Basel)*. 2024 Jul 8;12(13):1362. doi: 10.3390/healthcare12131362..
57. Choi D, Park E, Jung E, Cha B, Lee S, Yu J, et al. Piezo1 incorporates mechanical force signals into the genetic program that governs lymphatic valve development and maintenance. *JCI Insight*. 2019;4:e125068. doi:10.1172/jci.insight.125068
58. Cisneros T., Sevostianov I., Drach B. Elasticity and anisotropy of lamellar cortical bone via AFM nanoindentation. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2023;144:105992. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2023.105992>
59. Claes LE, Meyers N. The direction of tissue strain affects the neovascularization in the fracture-healing zone. *Med Hypotheses* 2020; 137: 109537.
60. Cler M.L., Kuehl J.J., Skurla C., Chelidze D. A novel method for bone fatigue monitoring and prediction. *Bone Reports.* 2019;11:100221. <https://doi.org/10.1016/j.bonr.2019.100221>
61. Commissione Intersocietaria per l'Osteoporosi (SIE, SIGG, SIMFER, SIMG, SIMI, SIOMMMS, SIR, SIOT). Linee Guida sulla gestione dell'Osteoporosi e delle Fratture da fragilità. 2021. Available from: <https://siommms.it/commissione-intersocietaria-perlosteoporosi/> (Accessed 27.06.2024).

62. Das C, Das PP, Kambhampati SBS. Sarcopenia and Osteoporosis. *Indian J Orthop.* 2023 Nov 19;57(Suppl 1):33-41. doi: 10.1007/s43465-023-01022-1. 234
63. Datta HK, Ng WF, Walker JA, et al. The cell biology of bone metabolism. *J Clin Pathol* 2008; 61(5): 577–587.
64. Davey T, Lanham-New SA, Shaw AM, et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D associated with stress fractures in Royal Marine recruits. *Osteoporos Int.* 2020;27:171–179. doi: 10.1007/s00198-015-3421-5
65. Davison K.S., Siminoski K., Adachi J.D., Hanley D.A., Goltzman D., Hodsman A.B., et al. Bone strength: the whole is greater than the sum of its parts. *Semin Arthritis Rheum.* 2006;36:22–31. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2006.04.002>
66. Delaine-Smith R.M., Sittichokechaiwut A., Reilly G.C. Primary cilia respond to fluid shear stress and mediate flow-induced calcium deposition in osteoblasts. *FASEB Journal.* 2014;28:430–439. <https://doi.org/10.1096/fj.13-231894>
67. Deo D, Marchioni M, Rao P. Mesenchymal Stem/Stromal Cells in Organ Transplantation. *Pharmaceutics.* 2022 Apr 4;14(4):791. doi: 10.3390/pharmaceutics14040791.
68. Dong L, Song Y, Zhang Y, et al.. Mechanical stretch induces osteogenesis through the alternative activation of macrophages. *J Cell Physiol* 2021; 236: 6376–6390.
69. Downey P.A., Siegel M.I. Bone biology and the clinical implications for osteoporosis. *Physical Therapy.* 2006;86:77–91. <https://doi.org/10.1093/ptj/86.1.77>
70. Du T, Niu X, Hou S, et al.. Highly aligned hierarchical intrafibrillar mineralization of collagen induced by periodic fluid shear stress. *J Mater Chem B* 2020; 8(13): 2562–2572.
71. Duckham RL, Peirce N, Meyer C, et al. Risk factors for stress fracture in female endurance athletes: cross-sectional study. *BMJ Open.* 2022;2(6):e001920. doi:10.1136/bmjopen-2012-001920
72. Ducy P, Zhang R, Geoffroy V, et al.. *Osf2/Cbfa1*: a transcriptional activator of osteoblast differentiation. *Cell* 1997; 89(5): 747–754.
73. Dudaric L, Dumic-Cule I, Divjak E, Cengic T, Brkljacic B, Ivanac G. Bone Remodeling in Osteoarthritis-Biological and Radiological Aspects. *Medicina (Kaunas).* 2023 Sep 7;59(9):1613. doi: 10.3390/medicina59091613.

74. Einhorn TA, Gerstenfeld LC. Fracture healing: mechanisms and interventions. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(1):45-54. doi:10.1038/nrrheum.2014.164
75. Emami AJ, Sebastian A, Lin YY, Yee CS, Osipov B, Loots GG, Alliston T, Christiansen BA. Altered canalicular remodeling associated with femur fracture in mice. *J Orthop Res*. 2022 Apr;40(4):891-900. doi: 10.1002/jor.25119.
76. Fan F., Cai X., Follet H., Peyrin F., Laugier P., Niu H., et al. Cortical bone viscoelastic damping assessed with resonant ultrasound spectroscopy reflects porosity and mineral content. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2021;117:104388. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2021.104388>
77. Flint JH, Wade AM, Stocker DJ, Pasquina PF, Howard RS, Potter BK. Bone mineral density loss after combat-related lower extremity amputation. *J Orthop Trauma*. 2014 Apr;28(4):238-44. doi: 10.1097/BOT.0b013e3182a66a8a.
78. Florencio-Silva R, Sasso GR, Sasso-Cerri E, et al.. Biology of bone tissue: structure, function, and factors that influence bone cells. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 421746.
79. Fois M., Lamure A., Fauran M.J., Lacabanne C. Study of human cortical bone and demineralized human cortical bone viscoelasticity. *J Appl Polym Sci*. 2001;79:2527–2533. [https://doi.org/10.1002/1097-4628\(20010401\)79](https://doi.org/10.1002/1097-4628(20010401)79)
80. Forestier-Zhang L., Bishop N. Bone strength in children: understanding basic bone biomechanics. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2016;101:2–7. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2015-308597>
81. Friedl KE. When does energy deficit affect soldier physical performance? In: Marriott BM (ed) *Not eating enough*. Washington, DC: National Academy Press, 1995, pp.253–83.
82. Frost H. Presence of microscopic cracks in vivo in bone. *Henry Ford Hosp Med Bulletin* 1960; 8: 25–35.
83. Frost HM. Wolff's Law and bone's structural adaptations to mechanical usage:an overview for clinicians. *Angle Orthod*. 1994;64(3):175–88.
84. Fuchs RK, Allen MR, Ruppel ME, Diab T, Phipps RJ, Miller LM, Burr DB. In situ examination of the time-course for secondary mineralization of Haversian bone using synchrotron Fourier transform infrared microspectroscopy. *Matrix Biol* 2008; 27: 34–41.

85. Santos A, Bakker AD, Klein-Nulend J (2009) The role of osteocytes in bone mechanotransduction. *Osteoporos Int* 20:1027-1031.
86. Gabel L., Macdonald H.M., Nettlefold L., McKay H.A. Physical activity, sedentary time, and bone strength from childhood to early adulthood. *J Bone Miner Res.* 2017;32:1525–1536. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3115>
87. Gailey R, Allen K, Castles J, et al. Review of secondary physical conditions associated with lower-limb amputation and long-term prosthesis use. *J Rehabil Res Dev.* 2008;45(1):15–29.
88. Gao S., Chen B., Gao M., Xu Y., Yang X., Yang C., et al. Substrate stiffness of bone microenvironment controls functions of pre-osteoblasts and fibroblasts in vitro. *Biomimetics.* 2023;8:344. <https://doi.org/10.3390/biomimetics8040344>
89. Garner E., Lakes R., Lee T., Swan C., Brand R. Viscoelastic dissipation in compact bone: implications for stress-induced fluid flow. *J Biomech Eng.* 2000;122:166–172. <https://doi.org/10.1115/1.429638>,
90. Gauthier R., Follet H., Langer M., Meille S., Chevalier J., Rongieras F., et al. Strain rate influence on human cortical bone toughness: a comparative study of four paired anatomical sites. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials.* 2017;71:223–230. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2017.03.015>
91. Ge H., Yu Y., Zhang Y., Zhou Z. Changes of bone and articular cartilage in broilers with femoral head necrosis. *Poultry Sci.* 2024;103:104127. <https://doi.org/10.1016/j.psj.2024.104127>
92. Ghimire S, Miramini S, Richardson M, et al.. Effects of dynamic loading on fracture healing under different locking compression plate configurations: A finite element study. *J Mech Behav Biomed Mater* 2019; 94: 74–85.
93. Glatt V, Evans CH, Tetsworth K. A concert between biology and biomechanics: the influence of the mechanical environment on bone healing. *Front Physiol* 2017; 7: 678.
94. Griffis CE, Pletta AM, Mutschler C, Ahmed AE, Lorimer SD. Proportion of Navy Recruits Diagnosed With Symptomatic Stress Fractures During Training and Monetary Impact of These Injuries. *Clin Orthop Relat Res.* 2022 Nov 1;480(11):2111-2119. doi: 10.1097/CORR.0000000000002304

95. Griffith, J. F. et al. Vertebral bone mineral density, marrow perfusion, and fat content in healthy men and men with osteoporosis: dynamic contrast-enhanced MR imaging and MR spectroscopy. *Radiology* 236, 945–951 (2005).
96. Haffner-Luntzer M, Liedert A, Ignatius A. Mechanobiology of bone remodeling and fracture healing in the aged organism. *Innov Surg Sci* 2016; 1(2): 57–63.
97. He Z, Chu L, Liu X, Han X, Zhang K, Yan M, Li X, Yu Z. Differences in subchondral trabecular bone microstructure and finite element analysis-based biomechanical properties between osteoporosis and osteoarthritis. *J Orthop Translat.* 2020 Jun 2;24:39-45. doi: 10.1016/j.jot.2020.05.006.
98. Heaney RP. The bone-remodeling transient: implications for the interpretation of clinical studies of bone mass change. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 1515–23.
99. Herberg S., Varghai D., Alt D.S., Dang P.N., Park H., Cheng Y., et al. Scaffold-free human mesenchymal stem cell construct geometry regulates long bone regeneration. *Communications Biology.* 2021;4:89. <https://doi.org/10.1038/s42003-020-01576-y>
100. Herman B.C., Cardoso L., Majeska R.J., Jepsen K.J., Schaffler M.B. Activation of bone remodeling after fatigue: differential response to linear microcracks and diffuse damage. *Bone.* 2010;47:766–772. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2010.07.006>
101. Hernandez C.J., van der Meulen M.C. Understanding bone strength is not enough. *J Bone Miner Res.* 2017;32:1157–1162. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3078>
102. Hoellwarth JS, Oomatia A, Tetsworth K, Vrazas E, Al Muderis M. Bone density changes after five or more years of unilateral lower extremity osseointegration: Observational cohort study. *Bone Rep.* 2023 Apr 28;18:101682. doi: 10.1016/j.bonr.2023.101682.
103. Hoenig T, Hollander K, Popp KL, Fredericson M, Kraus EA, Warden SJ, Tenforde AS; Bone Stress Injury Authorship Group. International Delphi consensus on bone stress injuries in athletes. *Br J Sports Med.* 2025 Jan 2;59(2):78-90. doi: 10.1136/bjsports-2024-108616.
104. Hoey D.A., Chen J.C., Jacobs C.R. The primary cilium as a novel extracellular sensor in bone. *Frontiers in Endocrinology.* 2012;3:75. <https://doi.org/10.3389/fendo.2012.00075>

105. Huang T.W., Huang K.C., Lin S.J., et al. Effects of teriparatide on cementless bipolar hemiarthroplasty in patients with osteoporotic femoral neck fractures. *BMC Musculoskelet. Disord.* 2016;17:300. - PMC - PubMed
106. Humphries J.D., Byron A., Humphries M.J. Integrin ligands at a glance. *Journal of Cell Science.* 2006;119:3901–3903. <https://doi.org/10.1242/jcs.03098>
107. Hwang M.P., Subbiah R., Kim I.G., Lee K.E., Park J., Kim S.H., et al. Approximating bone ECM: crosslinking directs individual and coupled osteoblast/osteoclast behavior. *Biomaterials.* 2016;103:22–32. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2016.06.052>
108. Ingber DE. Tensegrity-based mechanosensing from macro to micro. *Prog Biophys Mol Biol* 2008; 97(2-3): 163–179.
109. J.F. Pazos Ospina, V. Contreras, J. Estrada-Morales, D. Baresch, J.L. Ealo, K. Volke-Sepúlveda. Particle-size effect in airborne standing-wave acoustic levitation: trapping particles at pressure antinodes. *Phys Rev Appl*, 18 (2022), Article 034026, [10.1103/PhysRevApplied.18.034026](https://doi.org/10.1103/PhysRevApplied.18.034026)
110. Jansen KA, Donato DM, Balcioglu HE, Schmidt T, Danen EH, Koenderink GH. A guide to mechanobiology: Where biology and physics meet. *Biochim Biophys Acta.* 2015 Nov;1853(11 Pt B):3043-52. doi: 10.1016/j.bbamcr.2015.05.007. 50
111. Johnson P., Socrate S., Boyce M.C. A viscoelastic, viscoplastic model of cortical bone valid at low and high strain rates. *Acta Biomater.* 2010;6:4073–4080. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2010.04.017>
112. Kamel NA. Bio-piezoelectricity: fundamentals and applications in tissue engineering and regenerative medicine. *Biophys Rev.* 2022;14:717–733. doi:10.1007/s12551-022-00969-z
113. Kaneko T., Otani T., Kono N., et al. Weekly injection of teriparatide for bone ingrowth after cementless total knee arthroplasty. *J. Orthop. Surg.* 2016;24(1):16–21.
114. Karamysheva AF. Mechanisms of angiogenesis. *Biochemistry* 2008; 73(7): 751–762.
115. Kegelman CD, Coulombe JC, Jordan KM, et al.. YAP and TAZ Mediate Osteocyte perilacunar/canalicular remodeling. *J Bone Miner Res* 2020; 35(1): 196–210.
116. Kennedy O.D., Herman B.C., Laudier D.M., Majeska R.J., Sun H.B., Schaffler M.B. Activation of resorption in fatigue-loaded bone involves both apoptosis and active pro-

- osteoclastogenic signaling by distinct osteocyte populations. *Bone*. 2012;50:1115–1122. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2012.01.025>
117. Khan K. *Physical activity and bone health*, Champaign, IL: Human Kinetics, 2001.
118. Kılınç Kamacı G, Örucü Atar M, Tekin E, Özcan F, Demir Y, Aydemir K. Bone Mineral Density and Associated Factors in Individuals with Traumatic Unilateral Transfemoral Amputation. *J Clin Densitom*. 2025 Jul-Sep;28(3):101598. doi: 10.1016/j.jocd.2025.101598.
119. Lai B., Jiang H., Gao Y., Zhou X. Skeletal ciliopathy: pathogenesis and related signaling pathways. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2024;479:811–823. <https://doi.org/10.1007/s11010-023-04765-5>
120. Laubach M., Herath B., Suresh S., Saifzadeh S., Dargaville B.L., Cometta S., et al. Intramedullary bone graft harvesting as a component of scaffold-guided bone regeneration: preclinical validation. *J Orthop Translat*. 2024;47:1–14. <https://doi.org/10.1016/j.jot.2024.05.002>
121. Leartprapun N., Zeng Z., Hajjarian Z., Bossuyt V., Nadkarni S.K. Laser speckle rheological microscopy reveals wideband viscoelastic spectra of biological tissues. *Sci Adv*. 2024;10:eadl1586. <https://doi.org/10.1126/sciadv.adl1586>
122. Ledesma-Colunga MG, Passin V, Lademann F, Hofbauer LC, Rauner M. Novel Insights into Osteoclast Energy Metabolism. *Curr Osteoporos Rep*. 2023 Dec;21(6):660-669. doi: 10.1007/s11914-023-00825-3.
123. Leelarungrayub D, Saidee K, Pothongsunun P, Pratanaphon S, YanKai A, Bloomer RJ. Six weeks of aerobic dance exercise improves blood oxidative stress status and increases interleukin-2 in previously sedentary women. *J Bodyw Mov Ther*. 2011 Jul;15(3):355-62. doi: 10.1016/j.jbmt.2010.03.006.
124. Lei X, Liu Q, Li S, et al.. Effects of fluid shear stress on expression of focal adhesion kinase in MG-63 human osteoblast-like cells on different surface modification of titanium. *Bioengineered* 2021; 12: 4962–4971.
125. Li J., Gong H. Fatigue behavior of cortical bone: a review. *Acta Mechanica Sinica*. 2020;37:516–526. <https://doi.org/10.1007/s10409-020-01012-8>

126. Li J., Wan Z., Liu H., Li H., Liu L., Li R., et al. Osteoblasts subjected to mechanical strain inhibit osteoclastic differentiation and bone resorption in a co-culture system. *Annals of Biomedical Engineering*. 2013;41:2056–2066. <https://doi.org/10.1007/s10439-013-0810-x>
127. Li Z, Zheng J, Wan D, et al.. Uniaxial static strain promotes osteoblast proliferation and bone matrix formation in distraction osteogenesis in vitro. *Biomed Res Int* 2020; 2020: 3906426.
128. Liang Q., Dong J., Ren J., Xiao C., Deng C. Intensified cross-linking dramatically improves the mechanical properties of hydroxyapatite and cellulose composites for bone defect repair. *Mater Adv*. 2024;5:2556–2569. <https://doi.org/10.1039/D3MA00974B>
129. Lieberman HR, Castellani JW, Young AJ. Cognitive function and mood during acute cold stress after extended military training and recovery. *Aviat Space Environ Med* 2009; 80: 629–36.
130. Lin C., Kang J. Mechanical properties of compact bone defined by the stress–strain curve measured using uniaxial tensile test: a concise review. *Materials (Basel)*. 2021;14:4224. <https://doi.org/10.3390/ma14154224>
131. Lin Y.C., Guo Y.R., Miyagi A., Levring J., MacKinnon R., Scheuring S. Force-induced conformational changes in PIEZO1. *Nature*. 2019;573:230–234. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1499-2>
132. Litzenberger J.B., Kim J.B., Tummala P., Jacobs C.R. Beta 1 integrins mediate mechanosensitive signaling pathways in osteocytes. *Calcified Tissue International*. 2010;86:325–332. <https://doi.org/10.1007/s00223-010-9343-6>
133. Liu C, Carrera R, Flamini V, et al.. Effects of mechanical loading on cortical defect repair using a novel mechanobiological model of bone healing. *Bone* 2018; 108: 145–155.
134. Liu P, Tu J, Wang W, et al.. Effects of mechanical stress stimulation on function and expression mechanism of osteoblasts. *Front Bioeng Biotechnol* 2022; 10: 830722.
135. Loi F, Cordova LA, Pajarinen J, Lin TH, Yao Z, Goodman SB. Inflammation, fracture and bone repair. *Bone*. 2016;86:119–130. doi:10.1016/j.bone.2016.02.020
136. Lotinun S., Ishihara Y., Nagano K., Kiviranta R., Carpentier V.T., Neff L., et al. Cathepsin K-deficient osteocytes prevent lactation-induced bone loss and parathyroid

- hormone suppression. *Journal of Clinical Investigation*. 2019;129:3058–3071. <https://doi.org/10.1172/jci122936>
137. Loundagin L.L., Edwards W.B. Stressed volume around vascular canals explains compressive fatigue life variation of secondary osteonal bone but not plexiform bone. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. 2020;111:104002. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2020.104002>
138. Loundagin LL, Cooper DML. Towards novel measurements of remodeling activity in cortical bone: implications for osteoporosis and related pharmaceutical treatments. *Eur Cell Mater*. 2022 May 27;43:202-227. doi: 10.22203/eCM.v043a15..
139. Low E.E., Inkellis E., Morshed S. Complications and revision amputation following trauma-related lower limb loss. *Injury*. 2017;48:364-370. doi: 10.1016/j.injury.2016.11.019.
140. Ma C, Geng B, Zhang X, et al.. Fluid shear stress suppresses osteoclast differentiation in RAW264.7 cells through extracellular signal-regulated kinase 5 (ERK5) signaling pathway. *Med Sci Monit* 2020; 26: e918370–e918371.
141. Ma Q, Miri Z, Haugen HJ, Moghanian A, Loca D. Significance of mechanical loading in bone fracture healing, bone regeneration, and vascularization. *J Tissue Eng*. 2023 May 22;14:20417314231172573. doi: 10.1177/20417314231172573.
142. Maes C, Kobayashi T, Selig MK, et al.. Osteoblast precursors, but not mature osteoblasts, move into developing and fractured bones along with invading blood vessels. *Dev Cell* 2010; 19(2): 329–344.
143. Mancuso ME, Wilzman AR, Murdock KE, et al.. Effect of external mechanical stimuli on human bone: a narrative review. *Prog Biomed Eng* 2022; 4(1): 012006.
144. Marks, S.C., Jr. and Popoff, S.N. (1988), Bone cell biology: The regulation of development, structure, and function in the skeleton. *Am. J. Anat.*, 183: 1-44. <https://doi.org/10.1002/aja.1001830102>
145. Martin R. The role of bone remodeling in preventing or promoting stress fracture. In: Burr D, Milgrom C. (eds). *Musculoskeletal fatigue and stress fracture*, Boca Raton: CRC Press, 2001, pp. 184–200.
146. Martin RB, Burr DB, Sharkey NA. *Skeletal tissue mechanics*, New York, NY: Springer, 1998.

147. Matsuzaki H, Wohl GR, Novack DV, et al.. Damaging fatigue loading stimulates increases in periosteal vascularity at sites of bone formation in the rat ulna. *Calcif Tissue Int* 2007; 80(6): 391-399. <https://doi.org/10.1007/s00223-007-9031-3>
148. Mauntel TC, Marshall SW, Hackney AC, Pietrosimone BG, Cameron KL, Peck KY, Trump JR, Padua DA. Trunk and Lower Extremity Movement Patterns, Stress Fracture Risk Factors, and Biomarkers of Bone Turnover in Military Trainees. *J Athl Train*. 2020 Jul 1;55(7):724-732. doi: 10.4085/1062-6050-134-19.
149. McGarry JG, Klein-Nulend J, Mullender MG, Prendergast PJ. A comparison of strain and fluid shear stress in stimulating bone cell responses--a computational and experimental study. *FASEB J*. 2005 Mar;19(3):482-4. doi: 10.1096/fj.04-2210fje.
150. McNamara L.M., Majeska R.J., Weinbaum S., Friedrich V., Schaffler M.B. Attachment of osteocyte cell processes to the bone matrix. *Anatomical Record*. 2009;292:355–363. <https://doi.org/10.1002/ar.20869>
151. Melnychuk I. Approaches to Treatment of Wounds After Below- and Above-the-Knee Amputations: A Case Series. *Adv Skin Wound Care*. 2025;38(8):E55-E59. doi:10.1097/ASW.0000000000000338
152. Merlo K., Aaronson J., Vaidya R., Rezaee T., Chalivendra V., Karim L. In vitro-induced high sugar environments deteriorate human cortical bone elastic modulus and fracture toughness. *Journal of Orthopaedic Research*. 2020;38:972–983. <https://doi.org/10.1002/jor.24543>
153. Metzner F., Neupetsch C., Fischer J.P., Drossel W.G., Heyde C.E., Schleifenbaum S. Influence of osteoporosis on compressive properties of femoral cancellous bone. *Sci Rep*. 2021;11:13284. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92685-z>
154. Michalski MN, McCauley LK. Macrophages and skeletal health. *Pharmacol Ther*. 2017;174:43-54. doi:10.1016/j.pharmthera.2017.02.017
155. Mirzaali M.J., Libonati F., Böhm C., Rinaudo L., Cesana B.M., Ulivieri F.M., et al. Fatigue-caused damage in trabecular bone from clinical, morphological and mechanical perspectives. *International Journal of Fatigue*. 2020;133:105451. <https://doi.org/10.1016/j.ijfatigue.2019.105451>

156. Mokhtari-Jafari F, Amoabediny G, Dehghan MM. Role of biomechanics in vascularization of tissue-engineered bones. *J Biomech* 2020; 110: 109920.
157. Moore ER, Zhu YX, Ryu HS, et al.. Periosteal progenitors contribute to load-induced bone formation in adult mice and require primary cilia to sense mechanical stimulation. *Stem Cell Res Ther* 2018; 9: 190.
158. Mosser DM, Edwards JP. Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nat Rev Immunol*. 2008;8:958–69. doi:10.1038/nri2448
159. N. Musthafa H-S, Walker J, Domagala M. Computational Modelling and Simulation of Scaffolds for Bone Tissue Engineering. *Computation*. 2024; 12(4):74. <https://doi.org/10.3390/computation12040074>
160. Nandiraju D, Ahmed I. Human skeletal physiology and factors affecting its modeling and remodeling. *Fertil Steril*. 2019;112(5):775-781. doi:10.1016/j.fertnstert.2019.10.005
161. Nguyen H.D., Sun X., Yokota H., Lin C.C. Probing osteocyte functions in gelatin hydrogels with tunable viscoelasticity. *Biomacromolecules*. 2021;22:1115–1126. <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.0c01476>
162. Nguyen V, Tran H, et al. Transient remodeling-induced weakness and fracture risk: clinical implications. *Front Endocrinol*. 2021;12:634894. doi:10.3389/fendo.2021.634894
163. Ohtani-Kaneko R., Sato K., Tsutiya A., Nakagawa Y., Hashizume K., Tazawa H. Characterisation of human induced pluripotent stem cell-derived endothelial cells under shear stress. *Biomedical Microdevices*. 2017;19:91. <https://doi.org/10.1007/s10544-017-0229-5>
164. Ojanen X, Tanska P, Malo MKH, Isaksson H, Väänänen SP, Koistinen AP, et al. Tissue viscoelasticity is related to tissue composition but may not fully predict apparent-level viscoelasticity in human trabecular bone: an experimental and finite element study. *J Biomech*. 2017;65:96–105. doi:10.1016/j.jbiomech.2017.10.002
165. Orriss I.R., Hajjawi M.O., Huesa C., MacRae V.E., Arnett T.R. Optimisation of conditions required for bone formation in vitro by primary osteoblasts. *International Journal of Molecular Medicine*. 2014;34:1201–1208. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2014.1926>

166. Orsini F, Crotti C, Cincinelli G, Taranto RD, Amati A, Ferrito M, et al. Bone involvement in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis: an updated review. *Biology (Basel)*. 2023;12:1320. doi:10.3390/biology12101320
167. Pahwa R, Jialal I. *Chronic Inflammation*. Internet: StatPearls Publishing; 2019.
168. Parfitt AM. Bone remodeling and bone loss: understanding the pathophysiology of osteoporosis. *Clin Obstet Gynecol* 1987; 30: 789–811.
169. Park SH, O'Connor K, McKellop H, et al.. The influence of active shear or compressive motion on fracture-healing. *J Bone Joint Surg* 1998; 80(6): 868–878.
170. Parle E, Tio S, Behre A, Carey JJ, Murphy CG, O'Brien TF, Curtin WA, Kearns SR, McCabe JP, Coleman CM, Vaughan TJ, McNamara LM. Bone Mineral Is More Heterogeneously Distributed in the Femoral Heads of Osteoporotic and Diabetic Patients: A Pilot Study. *JBMR Plus*. 2019 Dec 11;4(2):e10253. doi: 10.1002/jbm4.10253.
171. Pattin CA, Caler WE, Carter DR. Cyclic mechanical property degradation during fatigue loading of cortical bone. *J Biomech* 1996; 29: 69–79.
172. Patton D.M., Bigelow E.M.R., Schlecht S.H., Kohn D.H., Bredbenner T.L., Jepsen K.J. The relationship between whole bone stiffness and strength is age- and sex-dependent. *J Biomech*. 2019;83:125–133. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2018.11.030>
173. Pawlikowski M., Jankowski K., Skalski K. New microscale constitutive model of human trabecular bone based on depth sensing indentation technique. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2018;85:162–169. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2018.05.036>
174. Pegoraro A.F., Janmey P., Weitz D.A. Mechanical properties of the cytoskeleton and cells. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 2017;9:a022038. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a022038>
175. Pinzur MS, Gottschalk FA, Pinto MA, Smith DG; American Academy of Orthopaedic Surgeons. Controversies in lower-extremity amputation. *J Bone Joint Surg Am*. 2007 May;89(5):1118-27. doi: 10.2106/00004623-200705000-00028.
176. Pisani P, Renna MD, Conversano F, Casciaro E, Di Paola M, Quarta E, Muratore M, Casciaro S (2016) Major osteoporotic fragility fractures: risk factor updates and societal impact. *World J Orthop* 7:171-181.

177. Plotkin L.I., Bruzzaniti A. Molecular signaling in bone cells: regulation of cell differentiation and survival. *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology*. 2019;116:237–281. <https://doi.org/10.1016/bs.apcsb.2019.01.002>
178. Plotkin L.I., Speacht T.L., Donahue H.J. Cx43 and mechanotransduction in bone. *Curr Osteoporos Rep*. 2015;13:67–72. <https://doi.org/10.1007/s11914-015-0255-2>
179. Porter J.L, Varacallo M. Osteoporosis. Retrieved February 11, 2021, Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441901/#article-26408.s1> (Accessed 20.06.2024).
180. Qin L., Liu W., Cao H., Xiao G. Molecular mechanosensors in osteocytes. *Bone Research*. 2020;8:23. <https://doi.org/10.1038/s41413-020-0099-y>
181. Qin Q, Lee S, Patel N, Walden K, Gomez-Salazar M, Levi B, James AW. Neurovascular coupling in bone regeneration. *Exp Mol Med*. 2022 Nov;54(11):1844-1849. doi: 10.1038/s12276-022-00899-6.
182. Quan H., Ren C., He Y., Wang F., Dong S., Jiang H. Application of biomaterials in treating early osteonecrosis of the femoral head. *Acta Biomaterialia*. 2023;164:15–73. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2023.04.005>
183. Rahmati M, Silva EA, Reseland JE, et al.. Biological responses to physicochemical properties of biomaterial surface. *Chem Soc Rev* 2020; 49(15): 5178–5224.
184. Ramchand SK, Seeman E (2018) The influence of cortical porosity on the strength of bone during growth and advancing age. *Curr Osteoporos Rep* 16:561-572.
185. Rath B., Nam J., Knobloch T.J., Lannutti J.J., Agarwal S. Compressive forces induce osteogenic gene expression in calvarial osteoblasts. *Journal of Biomechanics*. 2008;41:1095–1103. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2007.11.024>
186. Reiner B, Christoph B. Modelling and remodelling of bone. In: *Bone disorders*. Cham: Springer, 2017, pp. 21-30, 1st ed.
187. Renstrom PAFH, Alaranta H, Pohjolainen T. Review:leg strengthening of the lower limb amputee. 1995;7(1):11–32.
188. Risau W, Flamme I. Vasculogenesis. *Annu Rev Cell Dev Biol* 1995; 11: 73–91.
189. Robling AG, Castillo AB, Turner CH. Biomechanical and molecular regulation of bone remodeling. *Annu Rev Biomed Eng* 2006; 8: 455–498.

190. Romano F, Serpico D, Cantelli M, et al. Osteoporosis and dermatoporosis: a review on the role of vitamin D. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1231580. doi:10.3389/fendo.2023.1231580
191. Rosa N., Moura M.F.S.F., Olhero S., Simoes R., Magalhaes F.D., Marques A.T., et al. Bone: an outstanding composite material. *Appl Sci*. 2022;12:3381. <https://doi.org/10.3390/app12073381>
192. Rosen CJ. The Epidemiology and Pathogenesis of Osteoporosis. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., eds. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; June 21, 2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279134/> (Accessed 27.06.2024).
193. Rubin CT, Lanyon LE. Regulation of bone formation by applied dynamic loads. *J Bone Joint Surg Am*. 1984;66(3):397–402.
194. Ryu R, Kim J, Choi H, et al. Impact of mechanical loading on bone remodeling and stress fracture risk in athletes. *J Sports Sci Med*. 2021;20(1):50–59. doi:10.52082/jssm.2021.50
195. Saeedi P, Halabian R, Imani Fooladi AA. A revealing review of mesenchymal stem cells therapy, clinical perspectives and Modification strategies. *Stem Cell Investig*. 2019 Sep 25;6:34. doi: 10.21037/sci.2019.08.11.
196. Salhotra A., Shah H.N., Levi B., Longaker M.T. Mechanisms of bone development and repair. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2020;21:696–711. <https://doi.org/10.1038/s41580-020-00279-w>
197. Santos RV, Viana VA, Boscolo RA, Marques VG, Santana MG, Lira FS, Tufik S, de Mello MT. Moderate exercise training modulates cytokine profile and sleep in elderly people. *Cytokine*. 2012 Dec;60(3):731-5. doi: 10.1016/j.cyto.2012.07.028. 91
198. Saraswathibhatla A., Indana D., Chaudhuri O. Cell–extracellular matrix mechanotransduction in 3D. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2023;24:495–516. <https://doi.org/10.1038/s41580-023-00583-1>
199. Sasaki F., Hayashi M., Mouri Y., Nakamura S., Adachi T., Nakashima T. Mechanotransduction via the Piezo1-Akt pathway underlies Sost suppression in osteocytes.

- Biochemical and Biophysical Research Communications. 2020;521:806–813. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.10.174>
200. Schaffler MB, Radin EL, Burr DB. Mechanical and morphological effects of strain rate on fatigue of compact bone. *Bone* 1989; 10: 207–14.
201. Semaan M., Karam E., Baron C., Pithioux M. Estimation of the elastic modulus of child cortical bone via microindentation. *Connect Tissue Res.* 2019;60:399–405. <https://doi.org/10.1080/03008207.2019.1570170>
202. Shapouri-Moghaddam A, Mohammadian S, Vazini H, Taghadosi M, Esmaeili SA, Mardani F, et al. Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease. *J Cell Physiol.* 2018;233:6425–40. doi:10.1002/jcp.26429
203. Shapses SA, Sukumar D, Schneider SH, Schluskel Y, Sherrell RM, Field MP, Ambia-Sobhan H. Vitamin D supplementation and calcium absorption during caloric restriction: a randomized double-blind trial. *Am J Clin Nutr* 2013; 97: 637–45.
204. Sherk VD, Bembien MG, Bembien DA. BMD and bone geometry in transtibial and transfemoral amputees. *J Bone Miner Res.* 2008 Sep;23(9):1449-57. doi: 10.1359/jbmr.080402.
205. Shevchuk, V.I., Bezsmertnyi, Y.O., Branitsky, O.Y., Bondarenko, D.V., Bezsmertnyi, O.Y. Remodeling of the Fibula Stump After Transtibial Amputation. *Orthop Res Rev.* 2024;16:153-162. doi.org/10.2147/ORR.S459927
206. Shevchuk, V.I., Bezsmertnyi, Y.O., Yankai Jiang, Branitsky, O.Y., Bezsmertna, H.V., Bondarenko, D.V. Vascularization of a bone stump. *Medicinski Glasnik (Zenica)*, 2024; 21(1), 214-221. doi: 10.17392/1677-23
207. Shevchuk V.I. Bezsmertnyi Y.O. Bezsmertna G.V. Dovgalyuk T.V. Y. Jiang. Peculiar features of regeneration at the end of bone filing after amputation of a limb. *World of Medicine and Biology*, 2020; 17(75), 229-234. <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2021-1-75-229-234>
208. Shevchuk V.I., Bezsmertnyi Y.O., Bezsmertna H.V., Dovgalyuk T.V., Y. Jiang. Changes in the structural organization of bone after amputation. *Pol. Ann. Med.* 2020;27(2):147-153. <https://doi.org/10.29089/2020.20.00121>

209. Shevchuk V.I., Bezsmertnyi Y.O., Bezsmertna H.V., Dovgalyuk T.V., Jiang Y. Reparative regeneration at the end of bone filing after ostoplastic amputation. *Wiad Lek.* 2021;74(3 cz 1):413-417. DOI: 10.36740/WLek202103106.
210. Shevchuk VI, Bezsmertnyi YO, Bezsmertna HV, Dovgalyuk TV, Jiang Y. Biomechanical factors in residual limb formation after amputation. *Wiad Lek.* 2021;74(7):1581-1586. DOI: 10.36740/WLek202107106.
211. Shevchuk V. I., Bezsmertnyi Y. O., Jiang Y., Bezsmertna H. V., Sehedra Y.S., Bondarenko D.V. Influence of post-amputation pain syndrome on blood circulation in the bone residual limb // *Pain, joints, spine*, 2023. – Vol. 13, № 2:85-92-417. <https://doi.org/10.22141/pjs.13.2.2023.370>
212. Shi W., Xie Y., He J., Zhou J., Gao Y., Wei W., et al. Microgravity induces inhibition of osteoblastic differentiation and mineralization through abrogating primary cilia. *Scientific Reports.* 2017;7:1866. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-02049-9>
213. Shih Y.R., Tseng K.F., Lai H.Y., Lin C.H., Lee O.K. Matrix stiffness regulation of integrin-mediated mechanotransduction during osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells. *Journal of Bone and Mineral Research.* 2011;26:730–738. <https://doi.org/10.1002/jbmr.278>
214. Shuai C, Yang W, Peng S, et al.. Physical stimulations and their osteogenesis-inducing mechanisms. *Int J Bioprinting* 2018; 4(2): 138. - PubMed
215. Sims N.A., Martin T.J. Osteoclasts provide coupling signals to osteoblast lineage cells through multiple mechanisms. *Annual Review of Physiology.* 2020;82:507–529. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021119-034425>
216. Singh H, Kim D, Bembem MG, Bembem DA. Relationship between muscle performance and DXA-derived bone parameters in community-dwelling older adults. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2017;17(2):50-58.
217. Singleton R.C., Pharr G.M., Nyman J.S. Increased tissue-level storage modulus and hardness with age in male cortical bone. *Bone.* 2021;148:115949. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2021.115949>
218. Smith A, Johnson P, Lee C. Role of osteocytes and mechanotransduction in adaptive bone modeling. *Bone Reports.* 2022;16:101273. doi:10.1016/j.bonr.2022.101273

219. Song J, Liu L, Lv L, et al.. Fluid shear stress induces runx-2 expression via upregulation of PIEZO1 in MC3T3-E1 cells. *Cell Biol Int* 2020; 44: 1491–1502.
220. Stavenschi E, Corrigan MA, Johnson GP, Riffault M, Hoey DA. Physiological cyclic hydrostatic pressure induces osteogenic lineage commitment of human bone marrow stem cells: a systematic study. *Stem Cell Res Ther.* 2018 Oct 25;9(1):276. doi: 10.1186/s13287-018-1025-8.
221. Su P, Yin C, Li D, et al.. MACF1 promotes preosteoblast migration by mediating focal adhesion turnover through EB1. *Biol Open* 2020; 9(3): 9.
222. Sui B., Ding T., Wan X., Chen Y., Zhang X., Cui Y., et al. Piezoelectric stimulation enhances bone regeneration in alveolar defects. *Explorations.* 2024;4:20230149. <https://doi.org/10.1002/EXP.20230149>
223. Sun J., Liu X., Tong J., Sun L., Xu H., Shi L., et al. Fluid shear stress induces calcium transients in osteoblasts through depolarization of osteoblastic membrane. *Journal of Biomechanics.* 2014;47:3903–3908. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2014.10.003>
224. Sun W, Chi S, Li Y, et al.. The mechanosensitive piezo1 channel is required for bone formation. *eLife* 2019; 8: e47454.
225. Tai K., Ulm F.J., Ortiz C. Nanogranular origins of the strength of bone. *Nano Lett.* 2006;6:2520–2525. <https://doi.org/10.1021/nl061877k> 178
226. Takada Y., Ye X., Simon S. The integrins. *Genome Biology.* 2007;8:215. <https://doi.org/10.1186/gb-2007-8-5-215>
227. Tatsumi S, Ito M, Asaba Y, Tsutsumi K, Ikeda K. Life-long caloric restriction reveals biphasic and dimorphic effects on bone metabolism in rodents. *Endocrinology* 2008; 149: 634–41.
228. Thiagarajan G., Begonia M.T., Dallas M., Lara-Castillo N., Scott J.M., Johnson M.L. Determination of elastic modulus in mouse bones using reference point indentation. *J Biomech Eng.* 2018;140:0710111. <https://doi.org/10.1115/1.4039982>
229. Thompson W.R., Rubin C.T., Rubin J. Mechanical regulation of signaling pathways in bone. *Gene.* 2012;503:179–193. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2012.04.076>
230. Tirado-Cabrera I, Martin-Guerrero E, Heredero-Jimenez S, et al.. PTH1R translocation to primary cilia in mechanically-stimulated osteocytes prevents osteoclast

formation via regulation of CXCL5 and IL-6 secretion. *J Cell Physiol* 2022; 237(10): 3927–3943.

231. Tirrell AR, Kim KG, Rashid W, et al. Patient-reported Outcome Measures following Traumatic Lower Extremity Amputation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2021 11;9(11):e3920. doi: 10.1097/GOX.0000000000003920.

232. Tong X, Turunen MJ, Burton IS, Kröger H. Generalized Uncoupled Bone Remodeling Associated With Delayed Healing of Fatigue Fractures. *JBMR Plus*. 2022 Jan 19;6(3):e10598. doi: 10.1002/jbm4.10598.

233. Troy K, Mancuso M, Butler T, et al.. Exercise early and often: Effects of physical activity and exercise on women’s bone health. *Int J Env Res Pub Health* 2018; 15(5): 878.

234. Tsai J.N., Uihlein A.V., Burnett-Bowie S.M., et al. Effects of two years of teriparatide, denosumab, or both on bone microarchitecture and strength (DATA-HRpQCT study) *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016;101(5):2023–2030.

235. van Velzen JM, van Bennekom CA, Polomski W, et al. Physical capacity and walking ability after lower limb amputation:a systematic review. *Clin Rehabil*. 2006;20(11):999–1016.

236. Velasco-Estevez M., Rolle S.O., Mampay M., Dev K.K., Sheridan G.K. Piezo1 regulates calcium oscillations and cytokine release from astrocytes. *Glia*. 2020;68:145–160. <https://doi.org/10.1002/glia.23709>

237. Velasco-Ortega E, Wojtovicz E, España-Lopez A, et al.. Survival rates and bone loss after immediate loading of implants in fresh extraction sockets (single gaps). A clinical prospective study with 4 year follow-up. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2018; 23(2): e230–e6.

238. Wagner D.W., Lindsey D.P., Beaupre G.S. Deriving tissue density and elastic modulus from microCT bone scans. *Bone*. 2011;49:931–938. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2011.07.021>

239. Walters G, Pountos I, Giannoudis PV. The cytokines and micro-environment of fracture haematoma: current evidence. *J Tissue Eng Regen Med*. 2018;12:e1662–e1677. doi:10.1002/term.2593

240. Wang L, You X, Lotinun S, et al. Mechanical sensing protein PIEZO1 regulates bone homeostasis via osteoblast-osteoclast crosstalk. *Nat Commun* 2020; 11(1): 282.
241. Wang N, Rumney RM, Yang L, Robaye B, Boeynaems JM, Skerry TM, Gartland A. The P2Y<sub>13</sub> receptor regulates extracellular ATP metabolism and the osteogenic response to mechanical loading. *J Bone Miner Res* 2013; 28: 1446–56.
242. Warden SJ, Hurst JA, Sanders MS, Turner CH, Burr DB, Li J. Bone adaptation to a mechanical loading program significantly increases skeletal fatigue resistance. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 809–16.
243. Weinkamer R, Eberl C, Fratzl P. Mechanoregulation of bone remodeling and healing as inspiration for self-repair in materials. *Biomimetics* 2019; 4(3): 46.
244. Wiedemann-Fodé E, Schiavi-Tritz J, Kerdjoudj H, Laurent C. Effects of mechanical stimuli on bone cells for regenerative medicine: A review of recent experimental and computational methods. *Med Eng Phys.* 2025 Aug;142:104369. doi: 10.1016/j.medengphy.2025.104369.
245. Williams B, Cooper C, et al. Biomechanics of stress fractures: clinical insights and preventive strategies. *Sports Med.* 2021;51:2303–2317. doi:10.1007/s40279-021-01501-3
- Wu Y., Xu X., Liu F., Jing Z., Shen D., He P., et al. Three-dimensional matrix stiffness activates the Piezo1-AMPK-autophagy axis to regulate osteogenic differentiation. *ACS Biomaterials Science & Engineering.* 2023;9:4735–4746. <https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.3c00419>
246. Xiong Z., Rouquier L., Chappard C., Bachy M., Huang X., Potier E., et al. A new microarchitecture-based parameter to predict the micromechanical properties of bone allografts. *Materials (Basel).* 2023;16:3349. <https://doi.org/10.3390/ma16093349>
247. Yavropoulou MP, Yovos JG. The molecular basis of bone mechanotransduction. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2016 Sep 7;16(3):221-36.
248. Yu L, Ma X, Sun J, et al. Fluid shear stress induces osteoblast differentiation and arrests the cell cycle at the G<sub>0</sub> phase via the ERK1/2 pathway. *Mol Med Rep.* 2017; 16:8699-708. doi: 10.3892/mmr.2017.7720

249. Yuan X., Serra R.A., Yang S. Function and regulation of primary cilia and intraflagellar transport proteins in the skeleton. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2015;1335:78–99. <https://doi.org/10.1111/nyas.12463>
250. Z. Liu, Q. Wang, J. Zhang, S. Qi, Y. Duan, C. Li. The mechanotransduction signaling pathways in the regulation of osteogenesis. *Int J Mol Sci*, 24 (2023), Article 14326, 10.3390/ijms241814326
251. Zaidi M. Skeletal remodeling in health and disease. *Nature Medicine*. 2007;13:791–801. <https://doi.org/10.1038/nm1593>
252. Zebaze R.M., Jones A., Knackstedt M., Maalouf G., Seeman E. Construction of the femoral neck during growth determines its strength in old age. *J. Bone Miner. Res.* 2007;22:1055–1061. doi: 10.1359/jbmr.070329.
253. Zhang J, Griesbach J, Ganeyev M, Zehnder AK, Zeng P, Schädli GN, Leeuw A, Lai Y, Rubert M, Müller R. Long-term mechanical loading is required for the formation of 3D bioprinted functional osteocyte bone organoids. *Biofabrication*. 2022 Jun 15;14(3). doi: 10.1088/1758-5090/ac73b9.
254. Zhang T., Lin S., Shao X., Zhang Q., Xue C., Zhang S., et al. Effect of matrix stiffness on osteoblast functionalization. *Cell Proliferation*. 2017;50:e12338. <https://doi.org/10.1111/cpr.12338>
255. Zhang Y., Zhang D., Jiao X., Yue X., Cai B., Lu S., et al. Uncovering the shared neuro-immune-related regulatory mechanisms between spinal cord injury and osteoarthritis. *Heliyon*. 2024;10:e30336. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e30336>
256. Zhong G., Su S., Li J., Zhao H., Hu D., Chen J., et al. Activation of Piezo1 promotes osteogenic differentiation via YAP-dependent glutaminolysis. *Science Advances*. 2023;9:eadg0478. <https://doi.org/10.1126/sciadv.adg0478>
257. Zhou T, Gao B, Fan Y, Liu Y, Feng S, Cong Q, Zhang X, Zhou Y, Yadav PS, Lin J, Wu N, Zhao L, Huang D, Zhou S, Su P, Yang Y. Piezo1/2 mediate mechanotransduction essential for bone formation through concerted activation of NFAT-YAP1- $\beta$ -catenin. *Elife*. 2020 Mar 18;9:e52779. doi: 10.7554/eLife.52779.

## ДОДАТОК А

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Shevchuk, V.I., Bezsmertnyi, Y.O., Branitsky, O.Y., Bondarenko, D.V., Bezsmertnyi, O.Y. (2024) Remodeling of the Fibula Stump After Transtibial Amputation. *Orthopedic Research and Reviews*, 16, 153-162.

**Shevchuk V.I.** – концептуалізація дослідження, редагування та затвердження фінальної версії.

**Bezsmertnyi Y.O.** – розробка концепції та наукове консультування, аналіз і інтерпритація результатів.

**Branitsky O.Y.** – збір клінічного матеріалу, участь у підготовці матеріалів.

**Bezsmertnyi O.Y.** – допомога в аналізі результатів, підготовка тексту статті.

2. Shevchuk, V.I., Bezsmertnyi, Y.O., Yankai Jiang, Branitsky, O.Y., Bezsmertna, H.V., Bondarenko, D.V. (2024) Vascularization of a bone stump. *Medicinski Glasnik (Zenica)*, 21(1), 214-221.

**Shevchuk V.I.** – концептуалізація дослідження, формування дизайну експерименту, загальне наукове керівництво.

**Bezsmertnyi Y.O.** – розробка концепції та наукове консультування, аналіз і інтерпритація результатів, критичне редагування статті.

**Yankai Jiang** – участь в експериментальній частині, технічна підтримка виконання експерименту.

**Branitsky O.Y.** – збір клінічного матеріалу, участь у підготовці матеріалів.

**Bezsmertna H.V.** – обробка та систематизація експериментальних даних, статистична обробка результатів.

3. Бондаренко, Д.В., Безсмертний, Ю.О., Шевчук, В.І. (2025) Ремоделювання кукси кістки під впливом механічного навантаження. *Травма*, 26(6), 426-436.

**Безсмертний Ю.О.** – концептуалізація дослідження, формування дизайну експерименту, загальне наукове керівництво.

**Шевчук В.І.** – розробка концепції та наукове консультування, аналіз і інтерпретація результатів, критичне редагування статті.

4. Bezsmertnyi, Y.O., Bondarenko, D.V., Shevchuk, V.I., Branitsky, O.Y. (2025) The role of mechanical stress and local vascular thrombosis in the formation of stress fracture of bone stump (experimental research). *Вісник морфології*, 31(4), 42-50.

**Bezsmertnyi Y.O.** – концептуалізація дослідження, формування дизайну експерименту, загальне наукове керівництво.

**Shevchuk V.I.** – розробка концепції та наукове консультування, аналіз і інтерпретація результатів, критичне редагування статті.

**Branitsky O.Y.** – збір клінічного матеріалу, аналіз літератури.

5. Бондаренко, Д.В., Безсмертний, Ю.О., Шевчук, В.І., Безсмертна, Г.В., Бурлака, Р.В. (2025) Ремоделювання кукси кістки під впливом різних режимів механічного навантаження. *Морфологія*, 19(4), 19-29.

**Безсмертний Ю.О.** – наукове обґрунтування гіпотези ремоделювання, концептуалізація дослідження.

**Шевчук В.І.** – інтерпретація результатів ремоделювання кістки, критичне редагування статті.

**Безсмертна Г.В.** – обробка та систематизація експериментальних даних, статистичний аналіз результатів.

**Бурлака Р.В.** – допомога у морфологічному аналізі, документування експериментальних даних.

6. Безсмертний, Ю.О., Бондаренко, Д.В., Шевчук, В.І., Безсмертна, Г.В., Браніцький, О.Ю. (2026) Стресові переломи кісток ампутаційних куks нижніх кінцівок: клініко-рентгенологічні та морфологічні особливості. *Травма*, 27(1), 48-60.

**Безсмертний Ю.О.** – концептуалізація дослідження, інтерпретація клінічних і морфологічних результатів.

**Шевчук В.І.** – формування наукової гіпотези, аналіз патогенезу стресових переломів.

**Безсмертна Г.В.** – документування результатів, перевірка.

**Браніцький О.Ю.** – клінічне обстеження пацієнтів, збір клінічного матеріалу.

**Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:**

7. Bezsmertnyi, Y.O., Bondarenko, D.V., Shevchuk, V.I., Bezsmertna, H.V. (2024) Bilateral Stress Fractures of Amputated Tibial Stumps in the Setting of Chronic Compartment Syndrome. *Orthopedic Research and Reviews*, 16, 273-281.

**Bezsmertnyi Y.O.** – концептуалізація дослідження, формування дизайну експерименту, загальне наукове керівництво.

**Shevchuk V.I.** – формування наукової гіпотези, аналіз патогенезу стресових переломів.

**Bezsmertna H.V.** – документування результатів, перевірка.

8. Bezsmertnyi, Y.O., Shevchuk, V.I., Branitsky, O.Y., Bezsmertnyi, O.Y., Bondarenko, D.V. (2026) Reconstruction of a short tibia stump after forced shortening with subsequent lengthening using the Ilizarov method. *Medicinski Glasnik (Zenica)*, 23(1), 191-195.

**Bezsmertnyi Y.O.** – концептуалізація дослідження, формування дизайну експерименту, загальне наукове керівництво.

**Shevchuk V.I.** – розробка концепції та наукове консультування, аналіз і інтерпретація результатів, критичне редагування статті.

**Branitsky O.Y.** – клінічне обстеження пацієнтів, збір клінічного матеріалу.

**Bezsmertnyi O.Y.** – допомога в аналізі результатів, підготовка тексту статті.

9. Патент на корисну модель № 154739, Україна. Спосіб прогнозування стресового перелому кісток кукси після ампутації кінцівки / Безсмертний Ю.О., Шевчук В.І., Бондаренко Д.В. заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. – № u 202301758, 17.04.2023. Бюлетень № 50, 13.12.2023.

**Безсмертний Ю.О.** – участь у клінічному обстеженні пацієнтів відбір груп, аналіз результатів, співучасть у розробці діагностичних критеріїв.

**Шевчук В.І.** – формування наукової ідеї та концепції методу, визначення клінічної проблеми (стресові переломи кукси) загальне керівництво над дослідженням.

**10.** Патент на корисну модель № 155097, Україна. Спосіб прогнозування стресового перелому кісток кукси після ампутації кінцівки / Безсмертний Ю.О., Шевчук В.І., Бондаренко Д.В. заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. – № u 202302353, 17.05.2023. Бюлетень № 3, 17.01.2024.

**Безсмертний Ю.О.** – участь у клінічному обстеженні пацієнтів відбір груп, аналіз результатів, співучасть у розробці діагностичних критеріїв.

**Шевчук В.І.** – формування наукової ідеї та концепції методу, визначення клінічної проблеми (стресові переломи кукси) загальне керівництво над дослідженням.

**11.** Патент на корисну модель № 155961, Україна. Спосіб прогнозування стресового перелому кісток кукси після ампутації кінцівки / Безсмертний Ю.О., Шевчук В.І., Бондаренко Д.В. заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. – № u 202301751, 17.04.2023. Бюлетень № 17, 24.04.2024.

**Безсмертний Ю.О.** – участь у клінічному обстеженні пацієнтів відбір груп, аналіз результатів, співучасть у розробці діагностичних критеріїв.

**Шевчук В.І.** – формування наукової ідеї та концепції методу, визначення клінічної проблеми (стресові переломи кукси) загальне керівництво над дослідженням.

**12.** Патент на корисну модель № 154736, Україна. Спосіб прогнозування стресового перелому кісток кукси після ампутації кінцівки / Безсмертний Ю.О., Шевчук В.І., Бондаренко Д.В. заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. – № u 202301754, 17.04.2023. Бюлетень № 50, 13.12.2023.

**Безсмертний Ю.О.** – участь у клінічному обстеженні пацієнтів відбір груп, аналіз результатів, співучасть у розробці діагностичних критеріїв.

**Шевчук В.І.** – формування наукової ідеї та концепції методу, визначення клінічної проблеми (стресові переломи кукси) загальне керівництво над дослідженням.

**Наукові праці, які засвідчують апробацію дисертації:**

**13.** Безсмертний Ю.О., Шевчук В.І., Бондаренко Д.В. Використання адитивних технологій в оперативній ортопедії // *Матеріали НПК "Перспективи розвитку машинобудування та транспорту-2023"*, ВНТУ Вінниця, 2023. С. 92-94.

**Безсмертний Ю.О.** – концептуалізація дослідження, формування дизайну експерименту, загальне наукове керівництво.

**Шевчук В.І.** – розробка концепції та наукове консультування, аналіз і інтерпретація результатів, критичне редагування.

**14.** Безсмертний Ю.О., Козловський Ю.К., Бондаренко Д.В., Браніцький О.Ю., Гомон М.Л. Застосування комбінованих анестезій під час операцій хворих травматологічного профілю. *VIII Подільська всеукраїнська міждисциплінарна НПК з міжнародною участю "Стан невідкладної допомоги, інтенсивної терапії, анестезіології в 2023 році"* Вінниця, 2023. С. 21-23.

**Безсмертний Ю.О.** – формування клінічної ідеї дослідження, визначення показань до комбінованої анестезії в травматології, наукове керівництво, редагування тез.

**Козловський Ю.К.** – участь у проведенні анестезій, аналіз гемодинамічних показників, участь у зборі клінічних даних.

**Браніцький О.Ю.** – відбір пацієнтів травматологічного профілю, участь в оперативних втручаннях, оцінка клінічних результатів.

**Гомон М.Л.** – розробка анестезіологічної тактики, підбір схем комбінованої анестезії, контроль безпеки та інтраопераційного ведення.

**15.** Bezsmertnyi Y.O., Shevchuk V.I., Branitsky O.Y., Bondarenko D.V., Bezsmertna H.V. Molecular and genetic predictors of impaired reparative regeneration of long bones. *Матеріали конференції "Актуальні проблеми ортопедії та травматології" Ювілейний збірник.* Харків, 2024. С. 24-34.

**Bezsmertnyi Y.O.** – концептуалізація дослідження, формування дизайну експерименту, загальне наукове керівництво.

**Shevchuk V.I.** – розробка концепції та наукове консультування, аналіз і інтерпретація результатів, критичне редагування.

**Branitsky O.Y.** – клінічне обстеження пацієнтів, збір клінічного матеріалу.

**Bezsmertna H.V.** – документування результатів, перевірка.

**16.** Безсмертний Ю.О., Шевчук В.І., Бондаренко Д.В., Безсмертна Г.В. Особливості ремоделювання кукси малогомілкової кістки після транстібіальної ампутації. *Матеріали конференції "Актуальні проблеми ортопедії та травматології" Ювілейний збірник.* Харків, 2024. С. 15-23.

**Безсмертний Ю.О.** – концептуалізація дослідження, формування дизайну експерименту, загальне наукове керівництво.

**Шевчук В.І.** – розробка концепції та наукове консультування, аналіз і інтерпретація результатів, критичне редагування.

**Безсмертна Г.В.** – допомога в аналізі результатів, підготовка тексту статті.

**17.** Bondarenko D.V, Bezsmertnyi Y.O., Shevchuk V.I., Bezsmertna G.V., Burlaka R.V. Remodelling of bone stumps under the influence of various mechanical load regimes. *Матеріали Дев'ятої Всеукраїнської НПК з міжнародною участю "Теорія та практика сучасної морфології".* Дніпро, 6-7 листопада 2025 року, ДДМУ. – Дніпро: ДДМУ, 2025. С. 29-30.

**Bezsmertnyi Y.O.** – наукове обґрунтування гіпотези ремоделювання, концептуалізація дослідження.

**Shevchuk V.I.** – інтерпретація результатів ремоделювання кістки, критичне редагування.

**Bezsmertna H.V.** – обробка та систематизація експериментальних даних, статистичний аналіз результатів.

**Burlaka R.V.** – допомога у морфологічному аналізі, документування експериментальних даних.

### **Апробація результатів дисертації:**

- Семінар «Реабілітація в Україні в умовах активної фази війни», що проходив в межах II Міжнародного медичного онлайн-форуму міжсекторальної взаємодії лікарів «Врятуй кінцівку». Реабілітація травм війни, 30.03.2023 р. – *усна доповідь*;
- Науково-практична конференція «Наука в період війни», ВНМУ ім. М.І. Пирогова, 19 травня 2023 р. – *усна доповідь*;
- Науково-практична конференція «Перспективи розвитку машинобудування та транспорту», ВНТУ, Вінниця, 2023 р. – *усна доповідь*;
- VII Подільська всеукраїнська міждисциплінарна науково-практична конференція з міжнародною участю «Стан невідкладної допомоги, інтенсивної терапії, анестезіології в 2023 році», Вінниця, 2023 р. – *усна доповідь*;
- Вебінар «Ukraine Amputee Surgery, Prosthetics and Rehabilitation» Imperial College London, 26 вересня 2023 р. – *усна доповідь*;
- Reconstructive operations on amputated stumps of the lower extremities after combat injuries. Academy ÖSSUR, 12 жовтня 2023 р., Cologne, Germany – *усна доповідь*;
- Ювілейна всеукраїнська конференція з міжнародною участю «Актуальні проблеми ортопедії та травматології», Харків, 2024 р. – *усна доповідь*;
- Медична конференція «Суглоби та хребет після травм та операцій: як усунути біль та розвиток дистрофічних процесів». Pain control. Київ, 25.04.2025 р. – *усна доповідь*;
- Науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Молодіжна наука – 2025». Вінниця, 19 травня 2025 р. – *усна доповідь*;
- Медичний форум «Травма та її наслідки. «Ампутації та протезування. Хірургічні технології, проблемні питання та їх вирішення». Українська асоціація медичної освіти, Київ, 28.06.2025 р. – *усна доповідь*;
- Дев'ята Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології», Дніпро, 6-7 листопада 2025 р. – *усна доповідь*;
- Науково-практична конференція «Сучасний менеджмент переломів кісток та травм суглобів», Київ, 20 лютого 2026 р. – *усна доповідь*.

## ДОДАТОК Б

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 Проректор  
 з науково-педагогічної та  
 післядипломної освіти  
 Вінницького національного медичного  
 університету ім. М. І. Пирогова  
 проф. О. НАЗАРЧУК  
 04 2026р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: Спосіб прогнозування стресового перелому кісток кукси після ампутації кінцівки.

2. Установа-розробник: ДВНЗ «Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, МОЗ України», кафедра травматології та ортопедії, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, 21018, Україна.

Розроблювач: Бондаренко Дмитро Вадимович.

Джерело інформації: Патент на корисну модель № 154739

Патент на корисну модель № 154739, Україна. Спосіб прогнозування стресового перелому кісток кукси після ампутації кінцівки / Безсмертний Ю.О., Шевчук В.І., Бондаренко Д.В. заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. – № u 202301758, 17.04.2023. Бюлетень № 50, 13.12.2023. <https://sis.nipo.gov.ua/uk/search/detail/1775412/>

Базова установа, яка проводить впровадження: Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, кафедра травматології та ортопедії.

3. Результати застосування пропозиції за період з 17.04.2023 по 13.12.2023р.

4. Матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри травматології та ортопедії, під час підготовки студентів на практичних заняттях.

5. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації: Впровадження патенту №154739 дозволяє підвищити якість медичної допомоги пацієнтам після ампутацій кінцівок, покращити результати протезування та реабілітації, а також оптимізувати діяльність кафедри травматології в клінічному, науковому та освітньому напрямках.

Затверджено на засіданні кафедри від «14» 04 20 26 р. (протокол № 14)

Відповідальний за впровадження:  
 Завідувач кафедри травматології та ортопедії  
 Вінницького національного  
 медичного університету ім. М. І. Пирогова,  
 доктор медичних наук, професор



Володимир Фіщенко



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Медичний директор

КНП «Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М. І. Пирогова ВОР»

Василь СТОЙКА

(підпис)

20 26 року

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: Спосіб прогнозування стресового перелому кісток кукси після ампутації кінцівки.
2. Установа-розробник ДВНЗ «Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України», кафедра травматології та ортопедії, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, 21018, Україна.  
Розроблювач: Бондаренко Дмитро Вадимович  
Джерела інформації: Патент на корисну модель № 154979.  
Спосіб прогнозування стресового перелому кісток кукси після ампутації кінцівки. Україна. № у 2023 01749, 17.04.23 Безсмертний Ю.О., Шевчук В.І., Бондаренко Д.В. Патент на корисну модель № 154979, Україна. Бюлетень № 2, 10.01.24. ВНМУ ім. М.І. Пирогова. <https://sis.nipo.gov.ua/uk/search/detail/1779608/>
- Базова установа, яка проводить впровадження: Комунальне некомерційне підприємство «Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М. І. Пирогова», високоспеціалізований Центр ортопедії, ендопротезування та реконструктивної травматології.
3. Результати застосування пропозиції за період з 22 січня 2024 р. по 30 грудня 2024 р.
4. Матеріали використовуються в практичній діяльності високоспеціалізованого Центру ортопедії, ендопротезування та реконструктивної травматології.
5. Ефективність впровадження за критеріями, висвітленими в джерелі інформації: Використання результатів наукового дослідження у практичній діяльності лікарів ортопедів-травматологів дозволяє прогнозувати можливість розвитку стресового перелому кісток кукси після ампутації кінцівки, виявити групи ризику і профілакувати його виникнення.
6. Зауваження, пропозиції: не вносилися.

Відповідальний за впровадження:

Доктор медичних наук,  
завідувач ВЦОЕтаРТ  
КНП «ВОКЛ ім. М.І. Пирогова»

В.М. Майко

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Медичний директор  
ДКП «Вінницьке експериментальне  
протезно-ортопедичне підприємство»



*[Signature]*  
Володимир Данилюк  
(підпис)  
*[Signature]* 2026 року

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Пропозиція для впровадження: Стресові переломи кісток ампутаційних кукс нижніх кінцівок: клініко-рентгенологічні та морфологічні особливості.

1. Установа-розробник ДВНЗ «Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України», кафедра травматології та ортопедії, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, 21018, Україна.

Розроблювач: Бондаренко Дмитро Вадимович

Джерела інформації: Стресові переломи кісток ампутаційних кукс нижніх кінцівок: клініко-рентгенологічні та морфологічні особливості. Безсмертний Ю.О., Бондаренко Д.В., Шевчук В.І., Безсмертна Г.В., Браніцький О.Ю. (2026) Стресові переломи кісток ампутаційних кукс нижніх кінцівок: клініко-рентгенологічні та морфологічні особливості. Травма, 27(1), 48-60. DOI: <https://doi.org/10.22141/1608-1706.1.27.2026.1066>

Базова установа, яка проводить впровадження: ДКП «Вінницьке експериментальне протезно-ортопедичне підприємство»

2. Результати застосування пропозиції за період з 02 лютого 2026 р. по 03 квітня 2026 р.

3. Матеріали використовуються в практичній діяльності ДКП «Вінницьке експериментальне протезно-ортопедичне підприємство»

4. Ефективність впровадження за критеріями, висвітленими в джерелі інформації: зменшення частоти больового синдрому в ділянці кукси, зниження кількості випадків перевантаження кукси при користуванні протезом, покращення толерантності до осьового навантаження, скорочення термінів функціональної адаптації до протеза, зменшення частоти клінічно маніфестних стресових переломів.

5. Зауваження, пропозиції: не вносилися.

Відповідальний за впровадження:  
Медичний директор  
ДКП «Вінницьке експериментальне  
протезно-ортопедичне підприємство»




*[Signature]*  
Володимир Данилюк

ПРИВАТНЕ ПІДПРИЄМСТВО  
«ОРТОПЕДСЕРВІСЦЕНТР»  
21029, м. Вінниця,  
вул. Хмельницьке шосе, 114Ж  
Код ЄРДПОУ  
37424181

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**

Медичний директор  
ПП «Ортопедсервісцентр»


  
(підпис) Володимир Скапоущенко

«04» 04 2026 року

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: Ремоделювання кукси кістки під впливом механічного навантаження.
2. Установа-розробник ДВНЗ «Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України», кафедра травматології та ортопедії, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, 21018, Україна.  
Розроблювач: Бондаренко Дмитро Вадимович  
Джерела інформації: Ремоделювання кукси кістки під впливом механічного навантаження.  
Бондаренко, Д.В., Безсмертний, Ю.О., Шевчук, В.І. (2025) Ремоделювання кукси кістки під впливом механічного навантаження. Травма, 26(6), 426-4366. DOI: 10.22141/1608-1706.6.26.2025.1057  
Базова установа, яка проводить впровадження: ПП «Ортопедсервісцентр»
3. Результати застосування пропозиції за період з 26 червня 2025 р. по 30 грудня 2025 р.
4. Матеріали використовуються в практичній діяльності ПП «Ортопедсервісцентр»
5. Ефективність впровадження за критеріями, висвітленими в джерелі інформації: Таким чином, впровадження результатів дослідження забезпечує підвищення якості ортопедичної допомоги, оптимізацію технологічного процесу виготовлення та підбору протезів, а також сприяє покращенню медико-соціальної реабілітації пацієнтів після ампутацій.
6. Зауваження, пропозиції: не вносилися.

Відповідальний за впровадження:  
Лікар фізичної та реабілітаційної медицини  
ПП «Ортопедсервісцентр»

 Р.В. Белеля

**ЗАТВЕРДЖУЮ»**

Медичний директор  
Університетська клініка ВНМУ ім. М.І

Пирогова



Олександр СТОПНЧУК

03 20 26 року

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: Спосіб прогнозування стресового перелому кісток кукси після ампутації кінцівки.
2. Установа-розробник ДВНЗ «Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України», кафедра травматології та ортопедії, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, 21018, Україна.  
Розроблювач: Бондаренко Дмитро Вадимович  
Джерела інформації: Патент на корисну модель № 155961.  
Спосіб прогнозування стресового перелому кісток кукси після ампутації кінцівки. Україна. № у 2023 01751, 17.04.23 Безсмертний Ю.О., Шевчук В.І., Бондаренко Д.В. Патент на корисну модель № 155961, Україна. Бюлетень № 17, 24.04.24. ВНМУ ім. М.І. Пирогова.  
<https://sis.nipo.gov.ua/uk/search/detail/1796646/>  
Базова установа, яка проводить впровадження Університетська клініка ВНМУ ім. М.І Пирогова відділення реконструктивної ортопедії та травматології.
3. Результати застосування пропозиції за період з 17 квітня 2023 р. по 24 квітня 2024 р.
4. Матеріали використовуються в практичній діяльності відділення реконструктивної ортопедії та травматології.
5. Ефективність впровадження за критеріями, висвітленими в джерелі інформації: Впровадження способу прогнозування стресового перелому кісток кукси після ампутації кінцівки (патент України № 155961) дозволяє суттєво підвищити якість медичної допомоги пацієнтам з ампутаціями за рахунок ранньої діагностики ризику ускладнень.
6. Зауваження, пропозиції: не вносилися.

Відповідальний за впровадження:  
Доктор медичних наук,  
завідувач відділення реконструктивної  
ортопедії та травматології

Ю.О Безсмертний



ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор

з науково-педагогічної та

післядипломної освіти

Вінницького національного медичного

університету ім. М. І. Пирогова

проф. О. НАЗАРЧУК

« 17 » 04 26 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: Ремодельовання кукси кістки під впливом механічного навантаження.

2. Установа-розробник: ДВНЗ «Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, МОЗ України», кафедра травматології та ортопедії, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, 21018, Україна.

Розроблювач: Бондаренко Дмитро Вадимович.

Джерело інформації: стаття

Бондаренко, Д.В., Безсмертний, Ю.О., Шевчук, В.І. (2025) Ремодельовання кукси кістки під впливом механічного навантаження. Травма, 26(6), 426-436. DOI: 10.22141/1608-1706.6.26.2025.1057

Базова установа, яка проводить впровадження: Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, кафедра фізичної та реабілітаційної медицини.

3. Результати застосування пропозиції за період з 30.06.2025 по 29.12.2025р.

4. Матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри фізичної та реабілітаційної медицини, під час підготовки студентів на практичних заняттях.

5. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації: Впровадження запропонованих підходів у навчальний процес та клінічну практику кафедри фізичної та реабілітаційної медицини сприяє підвищенню ефективності реабілітації пацієнтів після ампутацій кінцівок.

Зауваження, пропозиції: не вносилися.

5. Затверджено на засіданні кафедри від «26» грудня 2026 р.  
(протокол № 8)

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри фізичної

та реабілітаційної медицини

Вінницького національного

медичного університету ім. М. І. Пирогова,

доктор медичних наук, професор

Ростислав КРАВЕЦЬ

**ДОДАТОК В**

**ПРОГРАМА СКРИНІНГУ ПАЦІЄНТІВ З АМПУТАЦІЙНИМИ КУКСАМИ  
НИЖНІХ КІНЦІВОК НА ПРЕДМЕТ МОЖЛИВОГО ПОРУШЕННЯ  
РЕМОДЕЛЮВАННЯ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ**

Програма включає визначення загальних, післяампутаційних та протезних ризиків можливого порушення кісткової тканини.

**Загальні ризики:**

- психологічний стан пацієнта;
- фізичний стан пацієнта;
- фізичний стан збереженої кінцівки;
- погана фізична підготовка;
- зменшення м'язової сили;
- недостатність харчування;
- підвищена схильність до переломів (двобічні ампутації, перенесені раніше або отримані одночасно з травмою, що призвела до ампутації; травматичні або стресові переломи кісток скелета; тривалий період від травми до ампутації; тривалий період від ампутації до протезування; низький або високий індекс маси тіла (ІМТ); прийом кортикостероїдів; остеопороз; тривалий запальний процес в м'яких тканинах і кістці).

**Післяампутаційні ризики:**

- низька МЩКТ;
- вальгусне відхилення залишку малогомілкової кістки;
- згинально-відвідна ротаційна контрактура кукси стегна;
- слабкість чотирьохголового м'язу;
- високе розміщення м'язів з виступаючою кісткою;
- слабкість м'язів;
- товстий шар м'яких тканин;
- нейропатія нервів;
- перев'язка підколінної артерії внаслідок поранення.

**Протезні ризики:**

- ранній початок протезування з неконтрольованим тривалим протягом дня навантаженням кістки;
- раптове збільшення рівня активності на дистанції, темпу та обсягу тренувань;
- надто жорстка, широка, звужена, висока, коротка, зсунута вперед або назад приймальна гільза протеза;
- неправильне положення протеза стопи: він надто короткий, жорсткий, м'який, зігнутий в підшвовій поверхні;
- хронічний компартмент синдром;
- неправильне розміщення вузла колінного суглоба, не відрегульована вісь колінного суглоба;
- надто довгий чи короткий протез.

Наявність перерахованих ризиків свідчить про можливий вплив на ремоделювання кісткової тканини кукси та необхідність їх максимального усунення.

## ДОДАТОК Г

## ТАБЛИЦІ ДОПОМІЖНИХ ЦИФРОВИХ ДАНИХ ДО РОЗДІЛІВ

Таблиця 5.6

**Порівняльний аналіз динаміки мінеральної щільності кісткової тканини (BMD) в залежності від хірургічної пластики ампутаційної кукси**

Показник BMD	Динаміка BMD 0-6 міс, %		p	Динаміка BMD 0-6 міс, %		p
	м'язова пластика, (n=20)	кісткова пластика, (n=14)		м'язова пластика, (n=20)	кісткова пластика, (n=14)	
Total hip	-14,03±5,18	-10,34±2,52	0,01	-11,29±5,39	-7,24±2,14	0,007
Neck	-8,89±12,92	-9,36±1,15	0,876	-7,45±13,13	-7,22±1,35	0,938
Trochanter	-14,06±5,07	-10,84±1,31	0,01	-10,63±5,11	-7,07±1,72	0,007
Tibia	-15,05±4,84	-11,32±2,20	0,005	-11,94±5,02	-5,41±2,26	0,001

Таблиця 5.7

**Розподіл хворих в залежності від термінів первинного протезування та виду хірургічної пластики ампутаційної кукси**

Показники	Всі хворі (n=34)	М'язова пластика (n=20)	Кісткова пластика (n=14)	P
Терміни первинного протезування, M±SD тижнів	12,79±3,90	12,85±3,20	12,75±4,41	0,91
Частка осіб, протезовані в терміни до 10 тижнів, n (%)	12 (35,3 %)	7 (35,0 %)	5 (35,7 %)	0,94
Частка осіб, протезовані в терміни 10-18 тижнів, n (%)	16 (47,1 %)	9 (45,0 %)	7 (50,0 %)	0,77
Частка осіб, протезовані в терміни більше 18 тижнів, n (%)	6 (17,6 %)	4 (20,0 %)	2 (14,3 %)	0,67

Таблиця 5.8

**Зв'язок термінів протезування з локальними змінами ВМД кістки кукси**

Показники ВМД кістки кукси	Терміни протезування		р
	до 10 тижнів, (n=12)	більше 10 тижнів, (n=22)	
До реампутації, г/см	0,961±0,11	0,975±0,08	0,71
Через 6 місяців після реампутації, г/см	0,797±0,09	0,861±0,07	0,05
Через 12 місяців після реампутації, г/см	0,832±0,10	0,911±0,08	0,05
Динаміка змін 0-6 міс, %	-16,97±3,4	-11,63±3,61	0,01
Динаміка змін 0-12 міс, %	-13,22±5,27	-7,08±3,75	0,01

Таблиця 5.9

**Вплив термінів протезування на структурно-функціональний стан кісткової тканини кукси у пацієнтів після м'язової пластики (n=20)**

Показники ВМД кістки кукси	Терміни протезування		р
	До 10 тижнів (n=7)	Більше 10 тижнів (n=13)	
До реампутації, г/см	0,965±0,14	0,969±0,31	0,94
Через 6 місяців після реампутації, г/см	0,735±0,09	0,844±0,07	0,02
Через 12 місяців після реампутації, г/см	0,771±0,12	0,897±0,06	0,031
Динаміка змін 0-6 міс, %	-19,32±2,33	-12,74±4,24	0,001
Динаміка змін 0-12 міс, %	-17,16±2,54	-9,12±3,48	0,001

Таблиця 5.10

**Вплив термінів протезування на структурно-функціональний стан кісткової тканини кукси у пацієнтів після кісткової пластики (n=14)**

Показники ВМД кістки кукси	Терміни протезування		р
	До 10 тижнів (n=5)	Більше 10 тижнів (n=9)	
До реампутації, г/см	0,954±0,08	0,981±0,09	0,53
Через 6 місяців після	0,824±0,06	0,883±0,07	0,14

реампутації, г/см			
Через 12 місяців після реампутації, г/см	0,882±0,07	0,942±0,06	0,18
Динаміка змін 0-6 міс, %	-13,68±0,71	-10,01±1,51	0,001
Динаміка змін 0-12 міс, %	-7,71±1,24	-4,14±1,55	0,001

Таблиця 5.11

**Зв'язок між тривалістю користування протезом та динамікою мінеральної щільності кісткової тканини великогомілкової кістки (Tibia BMD) у різні терміни після реампутації**

Група	Терміни протезування	Δ Tibia BMD 0-6 міс (г)	Δ Tibia BMD 0-12 міс (г)
Всі хворі (n=34)	до 10 тижнів	-0,72	-0,58
	>10 тижнів	-0,24	-0,21
М'язова пластика (n=20)	до 10 тижнів	-0,73	-0,76
	>10 тижнів	-0,19	-0,15
Кісткова пластика (n=14)	до 10 тижнів	-0,57	-0,61
	>10 тижнів	-0,31	-0,29

Таблиця 5.13

**Міжгрупові відмінності рентгенологічних показників між м'язовою та кістковою пластикою**

Параметр	Міжгрупові відмінності м'язова /кісткова пластика	
	P (6міс)	P (12 міс)
Форма кісткової кукси	0,03	0,001
Кортикальний шар	0,12	0,001
Ширина кістковомозкового каналу	0,46	0,15
Крайові кісткові розростання	0,08	0,26
Резорбція кістки	0,02	0,16
Кісткова замикаюча пластинка	0,003	0,004
Остеопороз	0,01	0,009
Інтегральний рентгенологічний індекс	0,001	0,001

**Примітки:** р-статистична значущість міжгрупових відмінностей (двовибірковий Т-тест, двосторонній, з різними дисперсіями).

Таблиця 5.14

**Кореляційний зв'язок між динамікою мінеральної щільності великогомілкової кістки ( $\Delta$  Tibia BMD) та інтегральним рентгенологічним індексом кукси**

Показник	r	p
$\Delta$ Tibia BMD 0–6 міс ↔ рентгенологічний індекс	-0,69	<0,001
$\Delta$ Tibia BMD 0–12 міс ↔ рентгенологічний індекс	-0,51	<0,001

Таблиця 5.15

**Кореляція між динамікою BMD Tibia та інтегральним рентгенологічним індексом залежно від типу ампутаційної пластики**

Тип пластики	$\Delta$ Tibia BMD 0-6 міс (r)	$\Delta$ Tibia BMD 0-12 міс (r)
М'язова	-0,62	-0,47
Кісткова	-0,49	-0,33

Таблиця 5.17

**Коефіцієнти мультифакторної регресії клінічних та хірургічних факторів, що впливають на динаміку BMD кісткової кукси у хворих після реампутації**

Показник	0-6 міс (BMD, динаміка)			6-12 міс (BMD, динаміка)		
	Коефіцієнт	Стандартна помилка	P-значення	Коефіцієнт	Стандартна помилка	P-значення
Перехоплення (Y пересічення)	-21,443	1,338	$1,49 \times 10^{-16}$	3,201	0,748	0,00017
Терміни Первинного протезування	4,127	0,756	$5,71 \times 10^{-6}$	-0,328	0,422	0,443
Характер ампутаційної пластики	2,450	1,035	0,0243	4,092	0,578	0,00006

Таблиця 5.18

**Мультифакторний регресивний аналіз факторів, що впливають на інтегральний рентгенологічний індекс (ІРІ) кісткової кукси у хворих після реампутації в терміни 6 та 12 місяців**

Показник	6 міс	12 міс
Множинний R	0,734	0,674
R <sup>2</sup>	0,539	0,454
Нормований R <sup>2</sup>	0,475	0,379
Стандартна помилка	2,446	2,250
Кількість спостережень	34	34
F (ANOVA)	8,465	6,029
Значимість F	0,000118	0,00117

**Коефіцієнти мультифакторної регресії**

Показник	6 міс			12 міс		
	Коефіцієнт	Стандартна помилка	P-значення	Коефіцієнт	Стандартна помилка	P-значення
Перехоплення (Y-пересічення)	8,320	4,377	0,067	5,309	4,027	0,198
Рівень ампутації	-1,004	0,750	0,191	-0,541	0,690	0,439
Статус ампутації	1,594	1,571	0,319	2,329	1,445	0,118
Кількість оперативних втручань	1,311	0,432	0,005	0,927	0,398	0,027
Поєднанні поранення	1,080	0,930	0,255	1,062	0,856	0,225

Таблиця 5.19

**Регресійна статистика та дисперсійний аналіз (ANOVA) динаміки ІРІ кісткової кукси у хворих після реампутації в терміни 6 та 12 місяців**

Показник	6 міс			12 міс		
	Коефіцієнт	Стандартна помилка	Р-значення	Коефіцієнт	Стандартна помилка	Р-значення
Перехоплення (Y-пересічення)	10,29812	3,233158	0,003365	14,21885	1,245754	1,93E-12
Терміни первинного протезування	-0,6159	0,839283	0,048742	-1,28465	0,563196	0,029818
Характер ампутаційної пластики	-2,39776	0,89154	0,011574	-3,52798	1,235138	0,007709
Δ Tibia BMD	-0,34934	0,14243	0,02021	0,082593	0,237182	0,730102

Таблиця 6.2

**Основні фактори ризику стресових переломів у хворих після ампутації нижньої кінцівки (n=23)**

Група факторів	Фактор	Кількість хворих	%
Системні	Попередні переломи кісток	14	61 %
	Переломи $\geq 3$ локалізацій	8	35 %
	Знижений ІМТ ( $< 22 \text{ кг/м}^2$ )	11	48 %
	Психологічний стрес	13	57 %
	Недостатній сон	11	48 %
	Тривале застосування НПЗЗ/знеболюючих	6	26 %
	Куріння	17	74 %
	Відсутність повноцінної етапної (протезної) реабілітації	15	65 %

Локальні / післяопераційні	Етапні хірургічні втручання ( $\geq 3$ )	12	52 %
	Вторинне загоєння рани	15	65 %
	Ампутаційна пластика (міопластика в т.ч. міодез)	18 / 7	78 % / 30,4 %
	Турнікетна травма в анамнезі	6	26 %

Таблиця 6.3

**Локалізація стресових переломів у хворих з ампутаційними куксами  
нижніх кінцівок, (n=23)\***

Локалізація стресових переломів	Кількість пацієнтів, (n, %)	Двобічне ураження (n, %)
Стегнова кістка	4 (17,4 %)	0 (0 %)
Великогомілкова кістка	14 (60,9 %)	2 (8,6 %)
Малогомілкова кістка	5 (21,7 %)	0 (0 %)
Всього	23 (100,0 %)	2 (8,6 %)

**Примітки:** \*- два пацієнта з двобічною ампутацією нижніх кінцівок мали стресові переломи обох великогомілкових кісток.

Таблиця 6.4

**Порівняльний аналіз клінічних показників у пацієнтів із ранньою та пізньою  
реалізацією стресових переломів ампутаційних кукс нижніх кінцівок, (n=20)\***

Характеристика	Терміни формування стресових переломів. $M \pm SD$	P-значення
----------------	---	------------

	Ранні ( $\leq 4$ міс), n=10	Пізні ( $> 4$ міс), n=10	
Вік, роки	31,4 $\pm$ 8,44	32,6 $\pm$ 8,33	0,71
Зріст, м	1,79 $\pm$ 0,09	1,75 $\pm$ 0,08	0,18
Вага, кг	72,03 $\pm$ 6,51	69,6 $\pm$ 8,56	0,42
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	22,61 $\pm$ 1,84	22,52 $\pm$ 1,28	0,87
Терміни після ампутації, міс	6,75 $\pm$ 0,63	13,65 $\pm$ 2,61	0,001 <sup>^</sup>
Терміни первинного протезування після ампутації, міс	3,45 $\pm$ 0,37	4,15 $\pm$ 0,69	0,02 <sup>^</sup>
Тривалість користування протезом, год/добу	9,61 $\pm$ 1,24	10,4 $\pm$ 2,17	0,34
Терміни формування стресового перелому після протезування, міс	3,31 $\pm$ 0,67	9,5 $\pm$ 2,14	0,001 <sup>^</sup>

**Примітка:** \*- без урахування хворих з двобічними ампутаціями; <sup>^</sup> – статистично значуща різниця ( $p < 0,05$ , t-тест для незалежних вибірок).

Таблиця 6.5

**Локалізація стресових переломів у хворих з ампутаційними куками  
нижніх кінцівок (n=20)\***

Локалізація	Ранні ( $\leq 4$ міс, n=10, %)	Пізні ( $> 4$ міс, n=10), n (%)	P-значення
Стегнова кістка	4 (40,0 %)	0 (0 %)	0,04*
Великогомілкова кістка	6 (60,0 %)	4 (40,0 %)	0,66
Малогомілкова кістка	2 (20,0 %)	3 (30,0 %)	0,15
Всього пацієнтів	10 (100 %)	10 (100 %)	-

**Примітки:** \* – статистично значуща різниця ( $p < 0,05$ , точний тест Фішера).

Таблиця 6.6

**Характеристика пацієнтів з двобічними ампутаціями та стресовими  
переломами, (n=3)\***

Характеристика	Значення. M $\pm$ SD
----------------	----------------------

Вік, роки	32,1±2,64
Зріст, м	1,62±0,11
Вага, кг	76,05±16,52
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,76±4,62
Терміни після ампутації, міс	12,5±1,73
Терміни первинного протезування після ампутації, міс	7,33±1,89
Тривалість користування протезом, год/добу	8,33±2,75
Терміни формування стресового перелому після протезування, міс	5,16±1,16

Таблиця 6.7

**Рентгеноморфометричні показники кісткової тканини кукси у пацієнтів з ранніми та пізніми стресовими переломами (M±SD, n=20)**

Показник	Ранні стресові переломи (≤4 міс, n=10)	Пізні стресові переломи (>4 міс, n=10)	P-значення
Товщина кортикального шару, мм	3,2±0,5	2,7±0,4	0,02
Остеопороз (0–3)	1,3±0,3	2,1±0,5	0,01
Періостальна реакція (0–3)	0,3±0,1	0,6±0,2	0,05
Формування кісткової замикаючої пластинки (0–3)	0,8±0,2	1,3±0,5	0,02
Гіперостоз (0–3)	0,3±0,2	1,8±0,6	0,01
Трабекулярна архітектоніка (0–3)	1,0±0,4	1,6±0,4	0,05
Діаметр медулярного	9,5±1,0	11,0±1,2	0,05

каналу, мм			
Кістоподібна перебудова (0–3)	0,4±0,1	1,4±0,5	0,01

**Примітки:** 1) Остеопороз, періостальна реакція, формування кісткової замикаючої пластинки, гіперостоз, трабекулярна архітектоніка та кістоподібна перебудова оцінювалися бально за 4-х-бальною шкалою (0 – відсутній прояв, 1 – легкий, 2 – помірний, 3 – виражений). 2) Достовірні відмінності зафіксовані при  $p < 0,05$ .

Таблиця 6.8

**Рентгеноморфологічні прояви ремоделювання кістки залежно від термінів виникнення стресового перелому**

Рентгеноморфологічні ознаки	Ранні стресові переломи ( $\leq 4$ міс після протезування)	Пізні стресові переломи ( $> 4$ міс після протезування)
Загальна характеристика ремоделювання	Переважають адаптивні перебудови кісткової тканини у відповідь на початкове механічне перевантаження	Домінує патологічне, хронічне ремоделювання на тлі тривалого та нерівномірного навантаження
Остеопороз	Помірне дифузне зниження щільності кортикальної та трабекулярної кістки, переважно реактивного характеру	Виразний, стійкий остеопороз у поєднанні з локальними зонами склерозу та резорбції
Кортикальний шар	Помірно витончений, з локальною	Значно витончений з асиметричним

	нерівномірністю товщини без сформованих ознак гіперостозу	потовщенням, ділянками гіперостозу та зоністого ремоделювання
Гіперостоз	Як правило, відсутній або мінімально виражений, без системного характеру	Часто наявний, локальний або сегментарний, як прояв хронічного перевантаження
Трабекулярна архітектоніка	Початкове порушення просторової орієнтації трабекул та помірна редукція їх щільності	Грубе порушення архітектоніки з дезорганізацією трабекулярної сітки у зонах максимального навантаження
Кістковомозковий канал	Помірно розширений, з відносно рівними контурами	Виразно розширений, з нерівними контурами та ознаками хронічної внутрішньокісткової перебудови
Кістоподібна перебудова кісткового мозку	Здебільшого відсутня або мінімально виражена	Часто виявляється у вигляді округлих або овальних порожнин зі склеротичним обрамленням, що прилягають до зони перелому
Кісткова замикаюча пластинка	Тонка, незріла, місцями переривчаста, без завершеного кортикального замикання	Неповна або відсутня; ознаки незавершеного репаративного остеогенезу
Періостальна реакція	Мінімальна або відсутня	Нерівномірні періостальні нашарування, що відображають тривалу адаптацію
Осьові деформації кукси	Незначні або відсутні	Часті, з викривленням у фронтальній та/або сагітальній площинах

Типова локалізація переломів	Переважно зони первинного механічного навантаження; у частини випадків – ділянка входження нутріційної артерії як зона підвищеної структурно функціональної вразливості	Зони хронічного перевантаження та патологічного ремоделювання кісткової тканини
------------------------------	---	---