

Ортопедичні прояви спінальної м'язової атрофії – з'ясовані та нез'ясовані теоретично-практичні питання

Зима А.М.², Гуж Ю.М.², Смага А.В. ¹✉, Ватаманеску Л.І.¹,
Чеверда А.І.², Кінча-Поліщук Т.А.², Скуратов О.Ю.²

Резюме. Спінальна м'язова атрофія (СМА) – захворювання яке має аутосомно-рецесивний характер успадкування та проявляється прогресивною слабкістю і атрофією м'язів, що обумовлені дегенерацією нейронів спинного і бульбарного відділу головного мозку. **Мета дослідження.** Аналіз літературних джерел присвячених діагностиці та лікуванню ортопедичної патології у пацієнтів з різними формами СМА. **Матеріали та методи.** Робота базується на ретроспективному огляді статей, які присвячені діагностиці та лікуванню пацієнтів із СМА. Проведений пошук у базі PubMed за період 2010 – 2024 роки, перевага надавалась матеріалам останніх 5 років. **Результати та їх обговорення.** При аналізі літературного пошуку, який має відношення до патології опорно-рухового апарату при СМА виявлено невелику кількість наукових робіт, що стосуються особливостей клініко-ортопедичних проявів СМА, та їх залежності від типу захворювання. Практично відсутня інформація щодо змін структурно-функціонального стану кісткової тканини та м'язових структур пацієнтів із СМА. Не знайдено єдиної класифікації де визначається порушення функціонального стану нижніх кінцівок залежно від силового дефіциту м'язів, виду ортопедичних проявів та ступеню втрати функції до самостійного пересування. Аналіз літературних джерел свідчить про відсутність єдиної думки, щодо хірургічної стратегії при лікуванні ортопедичних проявів СМА, також не висвітлюються особливості оперативних втручань з корекції тих чи інших ортопедичних проявів, не розроблена система медикаментозної корекції порушень структурного стану кісткової системи при СМА. **Висновки.** Патологія опорно-рухового апарату при СМА потребує детального фундаментального вивчення з урахуванням типу захворювання, варіанту його перебігу, стану м'язових та кісткових структур, віку пацієнта, виду та ступеню ортопедичної патології, а методики, що застосовують для її корекції – розробки та удосконалення.

Ключові слова: спінальна м'язова атрофія, хвороба Вердніга – Гоффмана, хвороба Дубовіца, хвороба Кугельберга – Валландера, вивих та підвивих стегна, контрактури суглобів, деформація стоп, огляд літератури, хірургічне лікування, медикаментозна терапія, діти.

Вступ

Нервово-м'язові захворювання – одна з найбільш великих груп спадкових захворювань нервової системи, яка характеризується значною генетичною гетерогенністю та призводить до інвалідизації дитини, втрати функції ходьби та опори [1]. Провідне місце в структурі цих захворювань належить спінальній м'язовій атрофії (СМА), яка є найбільш поширеною генетичною причиною дитячої смертності. Це захворювання має аутосом-

но-рецесивний характер успадкування та проявляється прогресивною слабкістю і атрофією м'язів, що пов'язана з дегенерацією нейронів спинного і (в найбільш тяжких випадках) бульбарного відділу головного мозку [2-6].

Науковцями достеменно досліджено етіопатогенез СМА та встановлено, що основною причиною хвороби у майже 95% хворих є гомозиготна делеція фрагмента довгого плеча 5 хромосоми від 1 смуги 11 ділянки до 3 смуги 13 ділянки (5q11.1–13.3), в інших хворих виявляється делеція цього фрагменту на одній і мутація на іншій хромосомі [7-9]. Наявність чи відсутність порушень в структурі інших генів лише впливає на тяжкість проявів хвороби. Ген SMN1 та його центромерна копія SMN2 кодують ідентичний білок – так

✉ Смага А.В., smaga82@ukr.net

¹КНП "Міська дитяча клінічна лікарня" Чернівецької міської ради, Україна, Чернівці

²ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», Україна, Київ

званий «фактор виживання мотонейронів» [10-12]. Дефект у гені SMN1 призводить до зниження його кількості та якості в мотонейронах спинного мозку, що в свою чергу, викликає розвиток полісистемної та поліорганної патології з атрофією м'язів та розвитком в тому числі тяжкої патології опорно-рухового апарату з погіршенням та втратою функції ходьби та опори пацієнтами [13-15].

Поширеність захворювання досить значна, та коливається в межах від 1 на 6000 до 1 на 10 000 населення. Так, поширеність СМА в Сполучених Штатах Америки – 7,5; в країнах Європейського Союзу – 5,0 на 10000 населення. Точної кількості хворих на СМА в Україні немає, проте згідно деяких повідомлень, захворюваність може становити в межах 5 на 10000 населення [8, 16-19].

Встановлення діагнозу СМА є складним завданням, що обумовлено необхідністю диференційної діагностики з іншими нервово-м'язовими захворюваннями (полінейропатії, прогресуючі м'язові дистрофії та ін.) та включає в себе обов'язковий огляд дитячого невролога, ортопеда та генетика, базується на застосуванні генетичної верифікації діагнозу, біохімічному та електроміографічному методах дослідження [20-23].

Існує значна кількість різноманітних класифікацій СМА в основу яких покладено генетичні дослідження, клінічні прояви та варіант перебігу захворювання [24,25]. Проте, найбільш відомою і поширеною є класифікація СМА, яка відображає функціональний стан пацієнтів та тяжкість хвороби, згідно якій виокремлюють три основні типи СМА: I – тяжкий, II – проміжний та III – легкий. Інколи до класифікації додають артрогрипоз, або нульовий тип – надтяжку форму з пренатальним початком, та IV – надлегкий, дорослий тип з доброякісним перебігом [8, 17, 26].

СМА першого типу (I тип), або хвороба Вердніга – Гоффмана – найбільш тяжкий і поширений тип захворювання (біля 60% діагностованих хворих). Клінічно маніфестує до 6-місячного віку та проявляється м'язовою гіпотонією з перших днів життя і супроводжується зниженням, або взагалі відсутністю сухожилкових рефлексів. Характерні ранні бульбарні порушення, зниження глоткового рефлексу, фасцикулярні посмикування м'язів язика. Ця форма СМА поєднується з олігофренією. При ортопедичному обстеженні виявляються значні порушення формування кістково-суглобового апарату: деформація грудної клітки (лійкоподібна, кілеподібна грудна клітина), викривленням хребта (сколіоз), дисплазія кульшових суглобів, тяжкі контрактури суглобів, клишоногість, відсутність можливості пацієнтів до ходьби та опори. У багатьох пацієнтів виявляються інші вроджені анома-

лії (гемангіоми, гідроцефалія, крипторхізм та ін.) [7, 27, 28]. Для цього типу захворювання характерним є злоякісний варіант перебігу, що зазвичай, ускладнюється прогресуючою дихальною недостатністю, яка розвивається до 2-х років життя та є причиною ранньої дитячої смертності [29-31].

СМА другого типу (II тип), також відома як хвороба Дубовіца, є проміжною формою захворювання. Зазвичай проявляється у віці 1,5-2 років, має тенденцію до розвитку атрофії м'язів, прогресуючої проксимальної слабкості м'язів нижніх кінцівок. Ці пацієнти можуть самостійно сидіти без сторонньої допомоги, однак у них значно порушена функція ходьби та опори. Найбільш поширеними ортопедичними проявами для цієї форми є прогресуючий сколіоз, контрактури суглобів і анкілоз скронево-нижньощелепного суглобу. Поєднання сколіозу зі слабкістю міжреберних м'язів також може призвести до рестриктивної дихальної недостатності з катастрофічними наслідками [17, 31-33].

СМА третього типу (III тип), або хвороба Кугельберга – Валландера, проявляється, як правило, після 3-річного віку. Захворювання зазвичай має доброякісний перебіг, прогресує дуже повільно і часто призупиняється. Першими клінічними проявами є нестійка хода через проксимальну м'язову слабкість, що наростає, та м'язові атрофії в нижніх кінцівках. Можуть спостерігатися псевдогіпертрофії литкових м'язів, які можуть помилково діагностуватися як прояви міодистрофії Дюшена. Прогресуюча слабкість та м'язові атрофії також проявляються і в дистальних відділах нижніх кінцівок або проксимальних м'язах верхніх кінцівок. Сухожилкові рефлексі з ослаблених м'язів відсутні або значно пригнічені. Для цієї категорії хворих характерні кісткові деформації, сухожилкові ретракції і контрактури суглобів [18, 34].

СМА четвертого типу (IV тип), або так званий дорослий тип діагностується у 1% випадків, симптоми захворювання проявляються після 18-річного віку, мають найлегший фенотип захворювання з необмеженою тривалістю життя [5, 30, 35].

Більшість авторів також виділяють нульовий тип СМА, що починає розвиватись ще внутрішньоутробно та проявляється розвитком значно вираженої слабкості і гіпотонії з істотним зменшенням активності плода. При обстеженні таких дітей можуть бути виявлені арефлексія, диплегія, дефекти міжпередсердної перегородки і контрактури суглобів. Дихальна недостатність є одним із основних ускладнень на ранній стадії перебігу захворювання. Середня тривалість життя таких дітей часто не перевищує 6 місяців [26, 36, 37].

Підсумовуючи викладене вище слід зауважити,

що клінічний перебіг СМА є різноманітним, характеризується полісистемністю та поліморфністю ураження, залежить від типу захворювання і варіанту його перебігу, а ортопедичні прояви вирізняються значним поліморфізмом – атрофії м'язів, деформації, контрактури, рефракції, тощо.

Матеріали і методи

Аналіз значної кількості закордонних та вітчизняних наукових досліджень свідчить, що основна маса робіт присвячена розповсюженості, етіології, патогенезу, клінічним особливостям захворювання, діагностиці та медикаментозному лікуванню СМА. Потрібно сказати, що ці питання у більшості випадків з'ясовані науковцями або активно досліджуються, вивчаються і розвиваються: створюються та удосконалюються класифікації на основі проведених генетичних досліджень, розробляються та проводяться клінічні випробування щодо медикаментозної терапії СМА.

В літературних джерелах присвячених діагностиці та лікуванню ортопедичних проявів СМА слід виділити наступні:

- деформації тулуба, хребта (нервово-м'язовий сколіоз), кінцівок [38];
- вроджений паралітичний комбінований вивих та підвивих стегна [39];
- контрактури суглобів верхніх та нижніх кінцівок [38, 40];
- деформації стоп (еквіно-варусна, еквінуса, плоска, падаюча, плоско-вальгусна та ін.), нестабільність на колінника, сухожильні рефракції, гіпермобільність у суглобах та ін. [38, 41].

Формування перерахованих вище ортопедичних наслідків СМА науковці пов'язують з атрофією м'язів, їх дисбалансом та розслабленням зв'язково-сумочного апарату [37,42].

На жаль публікації, що висвітлюють ортопедичну патологію при СМА носять поодинокий характер та не відображають особливості клініко-ортопедичного перебігу залежно від типу захворювання, виду та ступеню ортопедичної патології, віку пацієнта, варіанту перебігу захворювання та даних параклінічних досліджень.

Дослідження, що стосуються лікування СМА загальною та їх ортопедичних проявів зокрема, є перенасиченими інформацією про медикаментозну терапію цього захворювання та результати хірургічної корекції сколіозу хребта [9, 43, 44].

Основними препаратами, що застосовуються при медикаментозному лікуванні СМА є анасемноген абепарвовек (торгова назва Золгенсма), ридиплам (торгова назва Еврісді) та нусінерсен

(торгова назва Спінраза) в комбінації з підтримувальною терапією. Перший препарат спрямований на внесення в організм схожого здорового гена, який замінює роботу недієздатного гена, два інші – на компенсацію недієздатності зламаного гена. Крім підтримуючої та симптоматичної терапії, останнім часом з'явилися препарати спеціально розроблені для лікування цього захворювання, і які можуть збільшувати синтез необхідного білка [12, 19, 45-46]. Підтримувальна терапія включає забезпечення нормальної вентиляції легень, належне харчування, ортопедичну корекцію, фізичну терапію та реабілітацію, симптоматичне лікування [33, 47, 48]. На сьогодні в Україні зареєстровано два препарати для лікування дітей зі СМА: нусінерсен (торгова назва Спінраза) та ридиплам (торгова назва Еврісді).

Згідно літературних джерел в структурі ортопедичного лікування дітей зі СМА чільне місце належить консервативному методу, яке, на жаль, є складним і неефективним. Це пов'язано з необхідністю обмеження рухової активності пацієнтів при застосуванні різноманітних ортопедичних додатків (ортезів, таторів, корсетів, етапного гіпсування), що призводить до прогресування атрофії м'язів і може призвести до ранньої втрати функції ходьби та опори.

Так, деякі автори повідомляють, що корсетна терапія при сколіозі рідко показана пацієнтам, що самостійно пересуваються, через можливу втрату здатності ходити внаслідок обмеження рухливості тулуба. Також встановлено, що при СМА типу II і III, корсетотерапія не зупиняє прогресування сколіозу. При лікуванні деформаций стоп повідомляється про застосування етапного гіпсування для корекції контрактур та деформаций стоп. Однак, дослідники наголошують на обережному підході до застосування цього методу, що пов'язано із загрозою виникнення вторинних атрофій та втрати пацієнтом можливості до самостійного пересування [5, 8, 36]. Крім того, значне місце в консервативному методі лікування займає ЛФК та електростимуляція м'язів, дихальна терапія та ін.

Результати та їх обговорення

При проведенні літературного пошуку з проблем діагностики та лікування СМА нами виявлено незначну кількість наукових досліджень, що стосуються особливостей клініко-ортопедичних проявів при СМА взагалі та їх залежності від типу захворювання зокрема; практично відсутня інформація щодо змін структурно-функціонального стану кісткової тканини за даними рентген-денситометричних і біохімічних досліджень; існує інформаційний вакуум у вивченні змін м'язових структур за допомогою фундаментальних методів

дослідження (електроміографія, ультразвукове дослідження м'язів, їх силових характеристик) при саркопенічному синдромі, в залежності від типу захворювання та варіанту його перебігу; не створена класифікація порушень функціонального стану нижніх кінцівок залежно від силового дефіциту м'язів, виду ортопедичних проявів та ступеню їх вираженості, ступеню втрати функції до самостійного пересування пацієнта.

Відомо, що на сьогоднішній день, існує дві точки зору щодо лікування та профілактики ортопедичних проявів при СМА. Прихильники консервативних методів лікування, остерігаючись формування вторинних атрофій м'язів та втрати пацієнтами змоги до самостійного пересування, наполягають на ортезуванні, етапних гіпсових пов'язках при корекції деформацій, активній ЛФК, електростимуляції м'язів та медикаментозній терапії [23, 28, 30, 33, 46]. На противагу їм, існує категорія ортопедів-науковців, що підтримує активну хірургічну тактику направлену на корекцію ортопедичної патології у пацієнтів із СМА шляхом виконання реконструктивних оперативних втручань на кісткових і м'язових структурах при нервово-м'язовому сколіозі, дисплазії і вивиху стегна, контрактурах суглобів нижніх кінцівок та деформаціях стоп [7]. Вони повідомляють про позитивні результати хірургічних втручань при СМА. Так, автори Cetik 2024, Chechik 2011 вказують на відновленні здатності пацієнтом сидіти без підтримки рук, покращення комфорту та якості життя після виконаної мультисегментарної дорсальної стабілізації хребта від грудних хребців Th2 або Th3 до крижової кістки або тазу [38, 43]. На наш погляд, значний розвиток хірургії хребта у пацієнтів із СМА можна пов'язати з розвитком у них тяжкого нервово-м'язового сколіозу, який провокує посилення дихальних ускладнень, що займають перше місце в летальності пацієнтів зі СМА.

Стосовно хірургічних втручань при деформаціях кінцівок, контрактурах суглобів та деформаціях стоп існують поодинокі повідомлення. Так, автори [33, 36, 47] вказують на необхідність втручань з приводу односторонньої та двосторонньої нестабільності кульшового суглоба та контрактур суглобів у пацієнтів із СМА з вираженим больовим синдромом і наявністю функціонально невідгінних (дискордантних) контрактур. На необхідність хірургічної корекції контрактур суглобів (кульшових, колінних, гомілковостопних) при СМА, збереження можливості вертикалізації та здатності до пересування пацієнта вказують Dunaway 2013. Також деякі з авторів (Boulay 2020, Finkel 2017) повідомляються про позитивні результати (досягнення корекції) хірургічних втручань на м'яких

тканинах при різних деформаціях стоп – ахілопластики, подовження сухожилків, сухожильно-м'язових транспозицій [13, 24, 27]. У післяопераційний період необхідна комплексна реабілітація, що включає консервативне лікування та ортезування кінцівок [28, 33]. Невирішеним питанням залишається алгоритм втручань на м'яких тканинах, кісткових структурах стоп, їх комбінації при різних деформаціях стоп залежно від виду деформації та віку пацієнта з урахуванням усіх аспектів СМА.

Таким чином, стає зрозумілим, що існує низка невирішених питань, які стосуються діагностики та лікування патології опорно-рухового апарату у пацієнтів зі СМА, а їх вирішення полягає у проведенні фундаментальних досліджень кісткової та м'язової систем, розробці ортопедичної класифікації та удосконаленню медикаментозної терапії, консервативних та хірургічних методик залежно від типу захворювання, функціонального стану м'язових структур, характеру перебігу захворювання та ступеню його прогресування, виду та ступеню ортопедичних проявів, функції ходьби та опори.

На наш погляд, питання медичної реабілітації пацієнтів зі СМА повинно носити мультидисциплінарний характер, включати ортопедичний контроль та корекцію деформацій, виконуватись разом з лікарями неонатологами, генетиками, педіатрами, дитячими неврологами, пульмонологами та ін. Комплексний підхід призведе до покращення та подовження якості життя пацієнтів зі СМА.

Висновки

1. Для пацієнтів зі СМА характерна різноманітна ортопедична патологія – деформації хребта, тулуба, нижніх кінцівок та стоп, контрактури суглобів кінцівок, яка викликає не лише грубе порушення функцій опорно-рухового апарату (опори, пересування та вертикалізації), але й патологічні зміни життєдіяльності внутрішніх органів та систем (дихальної, травної, серцево-судинної).

2. Патологія опорно-рухового апарату при СМА потребує детального фундаментального вивчення з урахуванням типу захворювання, варіанту його перебігу, стану м'язових та кісткових структур, віку пацієнта, виду та ступеню ортопедичної патології, а методики, що застосовують для її корекції (медикаментозна терапія, консервативні та хірургічні методи, їх комбінація) – розробки та удосконалення.

References

1. Cook SL, Stout C, Kirkeby L, Vidal-Folch N, Oglesbee D, Hasadsri L, et al. SMN1 c.5C>G (p.Ala2Gly) missense variant, a challenging molecular SMA diagnosis associated with mild disease, preserves SMN nuclear gems in patient-specific fibroblasts. *Front Genet.* 2024;15:1406819. doi: 10.3389/fgene.2024.1406819.
2. Angilletta I, Ferrante R, Giansante R, Lombardi L, Babore A, Dell'Elice A, et al. Spinal Muscular Atrophy: An Evolving Scenario through New Perspectives in Diagnosis and Advances in Therapies. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2023 Oct 3;24(19):14873–3. DOI: 10.3390/ijms241914873.
3. Bieniaszewska A, Sobieska M, Gajewska E. Prospective analysis of functional and structural changes in patients with spinal muscular atrophy – a pilot study. *Biomedicines.* 2022;10(12):3187. doi.org/10.3390/biomedicines10123187.
4. Kolisnyk D, Turchyna N. Spinal muscular atrophy – problems of pathogenesis and choice of treatment. *ScienceRise: Medical Science* [Internet]. 2017 Jul 31 [cited 2024 Oct 15];(7 (15):15–20. <https://doi.org/10.15587/2519-4798.2017.107795>.
5. Sakpichaisakul K, Katanyuwong K, Intusoma U, Paprad T, Suwanpakdee P, Khongkhatithum C, Sanmaneechai O. Spinal muscular atrophy in an upper-middle-income nation before the advent of reimbursed disease-modifying therapies. *BMJ Paediatr Open.* 2024 Aug 30;8(1):e002775. doi: 10.1136/bmjpo-2024-002775.
6. Valerie A R, Yasmina M, Batson S, Mitchell S, Ksenija G, Gusset N, et al. Systematic Literature Review of the Natural History of Spinal Muscular Atrophy. *Neurology.* 2023 Nov 21;101(21). <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000207878>.
7. Day JW, Howell K, Place A, Long K, Rossello J, Kertesz N, et al. Advances and limitations for the treatment of spinal muscular atrophy. *BMC Pediatr.* 2022 Nov 3;22(1):632. doi: 10.1186/s12887-022-03671-x.
8. Menduti G, Rasà DM, Stanga S, Boido M. Drug Screening and Drug Repositioning as Promising Therapeutic Approaches for Spinal Muscular Atrophy Treatment. *Frontiers in Pharmacology.* 2020 Nov 12;11. doi:10.3389/fphar.2020.592234.
9. Yang M, Awano H, Tanaka S, Toro W, Zhang S, Dabbous O, et al. Systematic Literature Review of Clinical and Economic Evidence for Spinal Muscular Atrophy. *Advances in Therapy* [Internet]. 2022;39(5):1915–58. <https://doi.org/10.1007/s12325-022-02089-2>.
10. Nishio H, Niba ETE, Saito T, Okamoto K, Takeshima Y, Awano H. Spinal Muscular Atrophy: The Past, Present, and Future of Diagnosis and Treatment. *International Journal of Molecular Sciences.* 2023 Jul 26;24(15):11939. doi:10.3390/ijms241511939.
11. López-Cortés A, Echeverría-Garcés G, Ramos-Medina MJ. Molecular Pathogenesis and New Therapeutic Dimensions for Spinal Muscular Atrophy. *Biology.* 2022 Jun 10;11(6):894. doi.org/10.3390/biology11060894.
12. Farrar MA, Park SB, Vucic S, Carey KA, Turner BJ, Gillingwater TH, et al. Emerging therapies and challenges in spinal muscular atrophy. *Ann Neurol.* 2017 Mar;81(3):355–368. doi: 10.1002/ana.24864.
13. Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH, Simonds AK, Schroth MK, Graham RJ, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscular Disorders* [Internet]. 2018 Mar 1;28(3):197–207. doi:10.1016/j.nmd.2017.11.004.
14. Palomo-Carrión R, López-Muñoz P, Longo E, Romay-Barrero H, Ródenas-Martínez M, Plasencia-Robledo M, et al. AMESobreRuedas Early Powered Mobility in Children with Spinal Muscular Atrophy Type I: Protocol of a Randomized Controlled Trial. *Journal of Clinical Medicine.* 2024 Aug 18;13(16):4875–5. DOI: 10.3390/jcm13164875.
15. Teoh HL, Carey K, Sampaio H, Mowat D, Roscioli T, Farrar M. Inherited Paediatric Motor Neuron Disorders: Beyond Spinal Muscular Atrophy. *Neural Plasticity.* 2017;2017:1–22. doi: 10.1155/2017/6509493.
16. Shatillo AV, Matiushenko VM. Spinalna miazova atrofiia: realii ta perspektyvy v Ukraini. *Ukrainian Medical Journal.* 2020 Mar 3;135(1). DOI: 10.32471/umj.1680-3051.135.171833 [in Ukrainian].
17. Gutsul I, Savchuk I, Geyvashchuk Y, Yurchishen O. Case Report of the Use of Mechanical Ventilation Protective Modes in Werdnig-Hoffmann Disease Domiciliary. *CH* [Internet]. 2022 Feb. 24;(5.56):109–12. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.5.56.2014.76288>.
18. Smeriglio P, Langard P, Querin G, Biferi MG. The Identification of Novel Biomarkers Is Required to Improve Adult SMA Patient Stratification, Diagnosis and Treatment. *Journal of Personalized Medicine.* 2020 Jul 29;10(3):75. DOI: 10.3390/jpm10030075.
19. Bagga P, Singh S, Ram G, Kapil S, Singh A. Diving into progress: a review on current therapeutic advancements in spinal muscular atrophy. *Front Neurol.* 2024;15:1368658. Published 2024 May 24. doi:10.3389/fneur.2024.1368658.
20. Klygunenko OM, Maksimova OV, Dudas AB, Sedinkin VA.. Features of anesthesia in a parturient woman with Werdnig-Hoffmann spinal amyotrophy: a clinical case. *Emergency medicine.* 2018 Nov 9;(5.92):182–7. doi:10.22141/2224-0586.5.92.2011.143258.
21. Cancès C, Richelme C, Barnerias C, Espil C. Clinical features of spinal muscular atrophy (SMA) type 2. *Archives de Pédiatrie.* 2020 Dec;27(7):7S18–22. DOI: 10.1016/S0929-693X(20)30272-4.
22. Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscular Disorders* [Internet]. 2018 Feb 1;28(2):103–15. doi:10.1016/j.nmd.2017.11.005.
23. Pierzchlewicz K, Kępa I, Podogrodzki J, Kotulska K. Spinal Muscular Atrophy: The Use of Functional Motor Scales in the Era of Disease-Modifying Treatment. *Child Neurology Open.* 2021 Jan 1;8:2329048X2110087. doi:10.1177/2329048X211008725.
24. Dunaway S, Montes J, O'Hagen J, Sproule DM, Vivo DCD, Kaufmann P. Independent Mobility After Early Introduction of a Power Wheelchair in Spinal Muscular Atrophy. *Journal of Child Neurology.* 2012 Jul 6;28(5):576–82. DOI: 10.1177/0883073812449383.
25. Ruythooren F, Moens P. Spinal Muscular Atrophy Scoliosis in the Era of Background Therapies – A Review of the Literature. *Journal of Clinical Medicine* [Internet]. 2024 Jun 14 [cited 2024 Jul 29];13(12):3467. doi:10.3390/jcm13123467.
26. Yasmina M, Ribero VA, Batson S, Mitchell S, Ksenija G., Gusset N, et al. A Systematic Literature Review of the Natural History of Respiratory, Swallowing, Feeding, and Speech Functions in Spinal Muscular Atrophy (SMA). *Journal of Neuro-muscular Diseases.* 2024 Jun 28;11(5):889–904. doi:10.3233/JND-230248.
27. Boulay C, Peltier E, Jouve JL, Pesenti S. Functional and

- surgical treatments in patients with spinal muscular atrophy (SMA). *Archives de Pédiatrie* [Internet]. 2020 Dec 1;27(7, Supplement):7S35–9. DOI: 10.1016/S0929-693X(20)30275-X.
28. Ros LAA, Sleutjes BTHM, Stikvoort García DJL, Goedee HS, Asselman FL, van den Berg LH, et al. Feasibility and tolerability of multimodal peripheral electrophysiological techniques in a cohort of patients with spinal muscular atrophy. *Clinical Neurophysiology Practice*. 2023 Jan 1;8:123–31. doi: 10.1016/j.cnp.2023.06.001.
29. Fujita H. Early Introduction of Power Mobility Devices for Children with Fukuyama Congenital Muscular Dystrophy and Its Psychological Impact on Caregivers: A Case Report. *Pediatric Reports*. 2023 Jul 5;15(3):403–13. DOI: 10.3390/pediatric15030037.
30. Svystilnyk V. Contemporary aspects of spinal muscular atrophy diagnosis and the treatment strategies in children. *INJ* [Internet]. 2021 Nov. 15 [cited 2024 Oct. 15];16(7):43-7. <https://doi.org/10.22141/2224-0713.16.7.2020.218246>.
31. Rodriguez-Torres RS, Uher D, Gay EL, Giorgia Coratti, Sally Dunaway Young, Rohwer A, et al. Measuring Fatigue and Fatigability in Spinal Muscular Atrophy (SMA): Challenges and Opportunities. *Journal of Clinical Medicine*. 2023 May 14;12(10):3458–8. doi: 10.3390/jcm12103458.
32. Jablonka S, Hennlein L, Sendtner M. Therapy development for spinal muscular atrophy: perspectives for muscular dystrophies and neurodegenerative disorders. *Neurological Research and Practice*. 2022 Jan 4;4(1). doi.org/10.1186/s42466-021-00162-9.
33. Shu Q, Dong Y, Chen W, Shen J. Profound hypoxemia and hypotension during posterior spinal fusion in a spinal muscular atrophy child with severe scoliosis: a case report. *BMC Anesthesiology*. 2024 Apr 18;24(1). doi:10.1186/s12871-024-02537-2.
34. Mei Y, Jiang Y, Zhang Z, Zhang H. Muscle and bone characteristics of a Chinese family with spinal muscular atrophy, lower extremity predominant 1 (SMALED1) caused by a novel missense DYNC1H1 mutation. *BMC medical genomics*. 2023 Mar 7;16(1). doi:10.1186/s12920-023-01472-4.
35. Miletic M, Stevic Z, Vujovic S, Rakocevic J, Tomić A, Tančić Gajić M, et al. Glucose and Lipid Metabolism Disorders in Adults with Spinal Muscular Atrophy Type 3. *Diagnostics*. 2024 Sep 19;14(18):2078–8. DOI: 10.3390/diagnostics14182078.
36. Kolb SJ, Kissel JT. Spinal Muscular Atrophy. *Neurol Clin*. 2015 Nov;33(4):831-46. doi: 10.1016/j.ncl.2015.07.004.
37. De-Andrés-Beltrán B, Güeita-Rodríguez J, Palacios-Ceña D, Rodríguez-Fernández ÁL. Clinical and Functional Characteristics of a New Phenotype of SMA Type I among a National Sample of Spanish Children: A Cross-Sectional Study. *Children* [Internet]. 2023 May 16 [cited 2024 Jan 7];10(5):892. doi: 10.3390/children10050892.
38. Chechik O, Fishkin M, Wientroub S, Ovadia D. A new pelvic rod system for the surgical correction and fixation of pelvic obliquity in pediatric neuromuscular scoliosis. *J Child Orthop*. 2011;5(1):41-48. doi:10.1007/s11832-010-0318-y.
39. Koul R, Al-Futaisi A, Al-Thihli K, Bruwer Z, Scott P. Segmental Spinal Muscular Atrophy Localised to the Lower Limbs: First case from Oman. *Sultan Qaboos University Medical Journal*. 2017 Oct 10;e355-357. doi:10.18295/squmj.2017.17.03.018.
40. Haque US, Yokota T. Recent Progress in Gene-Targeting Therapies for Spinal Muscular Atrophy: Promises and Challenges. *Genes*. 2024 Jul 30;15(8):999–9. doi: 10.3390/genes15080999.
41. Lee J, Millington P, Dayasiri K, Ramdas S, Jayawant S, Anand G. Expanding the phenotype of dync1h1-associated diseases with a rare variant resulting in spinal muscular atrophy with lower extremity predominance (sma-led) and upper motor neuron signs. *The Turkish Journal of Pediatrics*. 2023 Jun 25;65(3):531–5. doi:10.24953/turkjped.2022.513.
42. Dosi C, Masson R. The impact of three SMN2 gene copies on clinical characteristics and effect of disease-modifying treatment in patients with spinal muscular atrophy: a systematic literature review. *Frontiers in Neurology* [Internet]. 2024 [cited 2024 Jun 10];15:1308296. DOI: 10.3389/fneur.2024.1308296.
43. Cetik RM, Ovadia D, Mladenov K, Kruyt MC, Helenius I, Ahonen M, et al. Safety and efficacy of growth-friendly instrumentation for early-onset scoliosis in patients with spinal muscular atrophy type 1 in the disease-modifying treatment era. *J Child Orthop*. 2023;18(1):26-32. Published 2023 Nov 27. doi:10.1177/18632521231214780.
44. Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, Schroth M, Simonds A, Wong B, et al. Consensus Statement for Standard of Care in Spinal Muscular Atrophy. *Journal of Child Neurology*. 2007 Aug;22(8):1027–49. doi:10.1177/0883073807305788.
45. Scoto M, Rossor AM, Harms MB, Cirak S, Calissano M, Robb S, et al. Novel mutations expand the clinical spectrum of DYNC1H1-associated spinal muscular atrophy. *Neurology*. 2015 Jan 21;84(7):668–79. doi:10.1212/WNL.0000000000001269.
46. Ojala KS, Reedich EJ, DiDonato CJ, Meriney SD. In Search of a Cure: The Development of Therapeutics to Alter the Progression of Spinal Muscular Atrophy. *Brain Sciences* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2022 May 31];11(2):194. doi: 10.3390/brainsci11020194.
47. Paracha N, Hudson P, Mitchell S, Sutherland CS. Systematic Literature Review to Assess the Cost and Resource Use Associated with Spinal Muscular Atrophy Management. *PharmacoEconomics*. 2021 Nov 11;(Suppl 1):38. <https://doi.org/10.1007/s40273-021-01105-7>.
48. Singh NN, Hoffman S, Reddi PP, Singh RN. Spinal muscular atrophy: Broad disease spectrum and sex-specific phenotypes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Basis of Disease*. 2021 Apr;1867(4):166063. doi:10.1016/j.bbadis.2020.166063.

Orthopedic Manifestations of Spinal Muscular Atrophy: Clarified and Unresolved Theoretical and Practical Issues

Zyma A.M.², Huk Yu.M.², Smaba A.V.¹✉, Vatamanesku L.I.¹, Cheverda A.I.², Kincha-Polishcbuk T.A.², Skuratov O.Iu.²

¹MNPE «City Children's Clinical Hospital» of the Chernivtsi City Council, Chernivtsi, Ukraine

²SI «Institute of Traumatology and Orthopedics of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Summary. Spinal muscular atrophy (SMA) is an autosomal recessive disorder characterized by progressive weakness and muscle atrophy resulting from degeneration of neurons in the spinal and bulbar parts of the brain. **Objective.** This study aims to analyze the literature devoted to the diagnosis and treatment of orthopedic pathologies in patients with various forms of SMA. **Materials and Methods.** The study is based on a retrospective review of articles focused on the diagnosis and treatment of patients with SMA. The PubMed database was searched for articles published between 2010 and 2024, with a focus on materials from the last five years. **Results and Discussion.** The literature search on musculoskeletal pathologies in SMA revealed a limited number of studies addressing the clinical and orthopedic manifestations of SMA and their dependence on the type of disease. There is practically no information on changes in the structural and functional state of bone tissue and muscle structures in patients with SMA. No unified classification has been found that defines the impairment of the functional state of the lower extremities depending on the muscle strength deficit, the type of orthopedic manifestations, and the degree of loss of function affecting independent movement. The analysis of the literature indicates a lack of consensus regarding surgical strategies for the treatment of orthopedic manifestations of SMA; the features of surgical interventions for the correction of certain orthopedic manifestations are also not covered, and a system for medical correction of disorders in the structural state of the bone system in SMA has not been developed. **Conclusions.** The pathology of the musculoskeletal system in SMA requires a detailed fundamental study considering the type of disease, its progression, the condition of muscle and bone structures, patient age, the type and severity of orthopedic pathology, while the methods used for its correction require further development and improvement.

Keywords: spinal muscular atrophy; Werdnig-Hoffmann disease; Dubowitz disease; Kugelberg-Wallander disease; hip dislocation and subluxation; joint contractures; foot deformity; literature review; surgical treatment; drug therapy; children.

Фіброзна дисплазія: від історичних підходів до сучасних перспектив лікування

Зима А.М.¹, Скуратов О.Ю.¹ ✉, Гуж Ю.М.¹, Філітчук В.В.¹, Чеверда А.І.¹,
Кінча-Поліщук Т.А.¹, Мельник М.В.¹, Суворов В.Л.¹

Резюме. Мета дослідження. Провести аналіз наукових літературних джерел, що стосуються ФД та висвітлити стан питань щодо діагностики та лікування ортопедичної патології у пацієнтів з різними формами ФД. **Матеріали та методи.** Дана стаття базується на ретроспективному огляді статтей різних авторів, що займались лікуванням пацієнтів з ФД. Використовувались статті, що були відібрані в різних наукометричних базах SCOPUS, Web of Science, Google scholar. Статті були відібрані згідно теми написання огляду та систематизовані згідно хронологічного порядку. **Результати та їх обговорення.** У статті проведена систематизація та аналіз підходів до лікування хворих з ФД на різних етапах розвитку науки. Також проаналізовані сучасні підходи до діагностики та лікування. Особлива увага приділяється молекулярно-генетичним аспектам етіології захворювання, мутаціям гена GNAS, які лежать в основі порушень регуляції кісткового росту. Обговорюються сучасні підходи до лікування: використання бісфосфонатів та різних типів хірургічних втручань. **Висновки.** Огляд наукових літературних джерел та аналіз історичних аспектів, що стосуються ФД, вказує як на значні досягнення ортопедичної спільноти в питаннях діагностики та лікування ФД, так і про значні виклики, що потребують подальшого вирішення. Зміна поглядів на етіологію та патогенез захворювання, виявлення помилок в генах на ранніх етапах розвитку плоду дало можливість розглянути ФД як захворювання стовбурових клітин, що дає лікарям та дослідникам нові важелі щодо використання останніх в лікуванні пацієнтів з даною патологією. Дослідження ФД та встановлення факту, що дана патологія є наслідком захворювання стовбурових клітин, дало змогу науковцям розглянути нові підходи до терапії, засновані на використанні мезенхімальних стовбурових клітин (МСК). МСК можуть бути застосовані для корекції порушеної кісткової тканини, оскільки вони здатні диференціюватися в остеобласти та сприяти ремоделюванню кісткової тканини. Це відкриває можливість для трансплантації МСК або модифікації їх функціонування для відновлення кісткової структури, що зазнала змін унаслідок ФД. На наш погляд одним із перспективних напрямів є дослідження остеогенної активності МСК з патологічних осередків, оскільки це може допомогти розробити нову стратегію їх регенерації. Існує незначна кількість наукових досліджень, що вказують на можливість реконструкції дефектів кісток шляхом комбінації МСК та аломатеріалу.

Ключові слова: фіброзна дисплазія, огляд літератури, стовбурові клітини, хірургічне лікування, бісфосфонати, ортопедія, діти.

Вступ

В структурі різноманітних пухлиноподібних та диспластичних уражень скелета у дітей одним із клінічних проявів яких є формування патологічних переломів та деформацій довгих кісток ске-

лету, суттєве місце належить фіброзній дисплазії (ФД). Невчасна діагностика та невірно вибрана тактика лікування цього захворювання призводить до значних функціональних порушень та, як наслідок, інвалідизації та соціальної дезадаптації пацієнтів.

Мета роботи: провести аналіз наукових літературних джерел, що стосуються ФД та висвітлити стан питань щодо діагностики та лікування

✉ Скуратов О.Ю., a.skuratov@ukr.net

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

ортопедичної патології у пацієнтів з різними формами ФД.

Фібозна дисплазія належить до рідкісних захворювань, поширеність якої серед усіх пухлиноподібних захворювань становить 7% [1], що ускладнює її діагностику та лікування.

Вперше окремі симптоми захворювання були описані Ліхтенштейном у 1934 році. В наступних дослідженнях Ліхтенштейн у 1937 [2] та Маккьюн та Олбрайт у 1938 роках [3] випустили декілька рукописів, де було описано ряд пацієнтів з однаковим симптомокомплексом, а саме: множинним ураженням кісток переважно одностороннього характеру; наявність пігментних плям на шкірі та раннє статеве дозрівання. Даним пацієнтам було проведено хірургічне лікування з приводу ортопедичної патології та проведено патогістологічне дослідження патологічно змінених тканин, за результатом якого у всіх пацієнтів був встановлений фіброзний остит [4].

Надалі, велика кількість профільних спеціалістів описували свій власний досвід лікування хворих з ФД [5]. При описанні клінічної картини захворювання найбільш важким та поширеним клінічним проявом визначена варусна деформація проксимального відділу стегнової кістки, що отримала назву «палиця пастуха» та рекурвації в діяфізі великогомілкових кісток, що візуально нагадують «лезо шаблі». Формування таких деформацій пов'язувалась з виникненням великої кількості мікропереломів в ділянці ураження кістки та, як наслідок, аномальним моделюванням кісткової тканини.

При визначенні методів лікування перевага віддавалася консервативному лікуванню яке мало симптоматичний характер. Так, при больовому синдромі використовувалися знеболюючі препарати, при наявних патологічних переломах – гіпсова іммобілізація. Для уточнення діагнозу використовували патогістологічне дослідження після біопсії новоутворення.

У 1990 році Крансдорф та Мосер [6] провели ретроспективний аналіз результатів лікування 501 хворого з фібозною дисплазією, що знаходилися на лікуванні в різних клініках США, з яких у 427 випадках були пацієнти з моноосальною формою фіброзної дисплазії та 74 – поліосальною. В своїй роботі автори встановили, що захворювання має виключно інтрамедулярне ураження кісткової тканини без пошкодження кортикальної частини кістки. Також, були виділені основні рентгенологічні симптоми, а саме: симптом матового скла – свідчить про зміну нормальної архітекτονіки кістки в ділянці ураження, а саме заміну нормальної трабекулярної структури кістки на більш ви-

тончену сітчасту структуру. При патоморфологічному дослідженні окремо були виділені вогнища ФД, які в середині диспластичного ураження мали острівці хрящової тканини, що отримало назву *flocculent calcification*. Ці вогнища були характерними для ураження дистальних відділів стегнової кістки. У хворих було визначено наявність типових аномалій, що пов'язували з наявністю вогнищ фіброзної дисплазії, такі як нижньо-латеральне опущення орбіти ока при ураженні фібозною дисплазією кісток черепа.

Результати та їх обговорення

Систематизація накопичених знань з врахуванням клініко-рентгенологічних досліджень посприяла формуванню класифікації ФД з виділенням різних форм залежно від характеру ураження (МКХ-10):

1. Моноосальна (ураження однієї кістки)
2. Поліосальна (ураження декількох кісток)
3. Синдром МакКюна – Олбрайта (ураження декількох кісток у поєднанні з позаскелетними проявами)

Починаючи з кінця ХХ століття науковий потенціал ортопедичної спільноти був зосереджений на покращенні діагностики та розуміння питання етіопатогенезу фіброзної дисплазії. Значний поштовх у вирішенні цього питання дав розвиток молекулярно-генетичних досліджень, завдяки яким було встановлено, що етіопатогенез фіброзної дисплазії пов'язаний з соматичною мутацією гена *GNAS* локалізований в 20q13.2-13.3 хромосомі [7].

Ген *GNAS* (Guanine Nucleotide-Binding Protein G Subunit Alpha) [8] кодує білок Gs-альфа, який є основним для сигнальних шляхів в клітині. Цей ген регулює утворення циклічного аденозинмонофосфату (сАМФ), що впливає на активність багатьох клітинних функцій. В контексті фіброзної дисплазії, мутації в гені *GNAS* можуть призводити до змін у функції G-білка, що в свою чергу впливає на регуляцію кісткового росту. Мутації гену *GNAS* є ключовим фактором у розвитку цього рідкісного захворювання кісткової тканини [9]. Білок Gs-альфа (*Gas*) є субодиницею білкового комплексу G, який бере участь у передачі клітинного сигналу. Gs-альфа зазвичай асоціюється з рецепторами, пов'язаними з білком G (GPCR), які активують аденілатциклазу та підвищують рівні цАМФ [10]. G-білки не беруть безпосередньої участі в системі RANK. Однак *Gas* провокує підвищення аденілатциклази, що в свою чергу підвищує рівень циклічного АМФ (цАМФ). Підвищення рівня цАМФ

спричинює надмірну активацію білкінази та регуляторних білків CREB (циклічний АМФ регулюючий білок) [11], що провокує зниження диференціації остеобластів. Також CREB має опосередкований вплив на ремоделювання кісткової тканини за рахунок регуляції остеоіндуктивних факторів таких як: остеокальцин, остеопонин та колаген I типу, таким чином знижуючи потенціал кістки до ремоделювання та підвищення рівня формування фіброзної тканини. CREB має тісний зв'язок з іншими сигнальними шляхами особливо з Wnt/ β -катеніновим [12]. Останній є вагомою частиною в розвитку кісткової тканини. Активація Wnt/ β -катенінового сигнального шляху сприяє остеогенезу, тобто утворенню нової кістки. Внаслідок активації Wnt/ β -катенін [13] не розщеплюється, акумулюється в цитоплазмі і транслюється в ядро, де взаємодіє з транскрипційними факторами та сприяє експресії генів, наслідком чого є зниження диференціації остеобластів та погіршення кісткоутворення. Активація Wnt/ β -катенінового сигнального шляху може впливати на систему RANKL або модулювати її опосередковано. Система RANKL передусім включає взаємодію між трьома (RANKL) і остеопротегерин (OPG).

Потрібно нагадати, що RANK [14] (активатор рецептора ядерного фактора каппа В): це рецептор, який знаходиться на поверхні попередників остеокластів і зрілих остеокластів. Коли RANKL зв'язується з RANK, він запускає сигнальні шляхи, які сприяють диференціюванню та активації остеокластів.

Ліганд RANK (RANKL)[15] це цитокін, що виробляється остеобластами та іншими клітинами. Він зв'язується з RANK на поверхні попередників остеокластів, ініціюючи сигнальний каскад, який призводить до утворення остеокластів і резорбції кістки.

Остеопротегерин (OPG)[16] – рецептор-приманка, який конкурує з RANK за зв'язування з RANKL. Коли OPG зв'язується з RANKL, він запобігає активації RANK і пригнічує утворення та активність остеокластів. Система RANK є одним із основних шляхів у ремоделюванні кістки та регуляції остеокластів, клітин, відповідальних за резорбцію кістки. Критичну роль в розвитку фіброзної дисплазії відіграють такі компоненти системи RANK як: RANK, ліганд RANK (RANKL). RANKL зв'язується з RANK на поверхні попередників остеокластів, що призводить до їх диференціації та активації. У сучасній медицині акцент робиться на розумінні молекулярних механізмів, які лежать в основі генетичних захворювань, включаючи фіброзну дисплазію. Після з'ясування генних мутацій, що лежать в основі формування фіброзної дис-

плазії, захворювання почали розглядати як хворобу стовбурових клітин. Встановили, що форма та тяжкість ураження залежить від часу коли відбулась генетична поломка під час формування плоду. Концепція фіброзної дисплазії як захворювання стовбурових клітин є предметом інтересу та постійних досліджень ортопедичної спільноти всього світу [17].

Розпізнання ФД як захворювання стовбурових клітин відкриває новий підхід та можливість створення відповідних моделей захворювання, що надасть більше уявлень про його природу та патогенез. Крім того, стовбурові клітини скелету можуть слугувати інструментом для інноваційного лікування. Це може включати зміну активності мутованих стовбурових клітин, заміну мутованих клітин через місцеву трансплантацію або корекцію генетичного дефекту в самій стовбуровій клітині. Наразі активно розробляються моделі для глибокого вивчення цих можливостей у спеціально створених умовах (*in vitro*) та в живому організмі (*in vivo*) [18].

Стосовно ортопедичних проявів при фіброзній дисплазії слід зауважити, що на сьогоднішній день вітчизняними та закордонними науковцями проведено всебічне вивчення їх розвитку та перебігу залежно від віку, статі та форми ФД, локалізації та об'єму патологічного (-них) осередку (-ів), часу виникнення генетичних мутацій; удосконалено методики діагностики та методи лікування різних форм ФД з урахуванням біомеханічних показників довгих трубчастих кісток верхніх та нижніх кінцівок. [19]

Проте, на превеликий жаль, ортопедичні прояви розглядаються науковою спільнотою лише з позицій механічної неспроможності кістки та формування вісьових деформацій довгих кісток та їх патологічних переломів, без належної уваги щодо особливостей їх виникнення з позицій аналізу порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини. На сьогодні відмічається обмежена кількість наукових публікацій, що стосуються рентгенденситометричного, біохімічного, культурального та гістоморфометричного дослідження структури кістки, а саме її якісного та кількісного складу органічної та мінеральної основи.

Загальновідомим фактом є те, що в кістковій тканині процеси кісткоутворення та остеорезорбції є збалансованими. Для багатьох системних захворювань скелету (недосконалий остеогенез, фосфат-діабет та ін.) є переважання процесів остеорезорбції над кісткоутворенням. Це стосується і різних форм ФД. [20] Проте, особливості порушення СФСКТ при ФД є недостатньо дослідженими, а саме ступінь порушення остеорезорбції та

кісткоутворення, їх дисбаланс залежність цих порушень від віку, статі пацієнта та форми ФД, наявність чи відсутність порушень мінералізації органічної основи кісткової тканини, зміни в швидкості ремоделювання кісткової тканини, залученість до процесу неколагенових білків. Так, стосовно змін структурного стану кісткової тканини були проведені наступні рентген-денситометричні дослідження, що являються золотим стандартом в діагностиці МЩКТ, які виявили зміни T/Z-критеріїв та встановили зменшення МЩКТ. Проте ці дослідження носили несистемний характер та не містили дослідження змін структурного стану кісткової тканини залежно від віку та форми ФД [21].

З виявленням сучасних маркерів кісткового обміну VI покоління: P1NP, β -СТх, остеокальцину стало можливим оцінити процеси кісткоутворення, остеорезорбції та ремоделювання кісткової тканини у хворих з ФД. Було встановлено збільшення рівня остеорезорбції при поліосальній формі ФД та синдром МакКюна – Олбрайта, що стало поштовхом до застосування антиостеопоротичної терапії для даної категорії пацієнтів [22;23]. Проте, слід зауважити, що подібні дослідження були зосереджені саме на поліосальній формі, в той час як при моноосальній формі ФД нами не знайдено подібних досліджень.

Стосовно культурального методу дослідження нами не виявлено публікацій, що стосуються СФСКТ у хворих з ортопедичними проявами при ФД.

Піонерами в дослідженні кісткової тканини, що застосували гістоморфометричний метод, були канадські вчені [24], які провели обстеження 23 дітей і підлітків з ФД та виявили відсутність суттєвих змін мінералізації неуразеної кісткової тканини вогнищем ФД, однак в біоптаті з вогнищ відмічались критичні зміни мінералізації кісткової тканини, а саме стоншення трабекулярної структури кістки, помірне підвищення остеοїдного індексу, відносної поверхні остеобластів та часу затримки мінералізації. В ході дослідження [25] встановлено, що при ФД відмічається порушення мінералізації кісткової тканини, а саме: зниження вмісту фосфатів в крові, дефіцит вітаміну D, висока швидкість резорбції кісткової тканини остеокластами.

Стосовно лікування ортопедичних проявів ФД потрібно вказати на можливість медикаментозної терапії порушень структурного стану кісткової тканини та необхідність корекції вісьових деформацій довгих кісток та МОС їх патологічних переломів при ФД. Поштовхом до розвитку медикаментозної терапії пацієнтів з ФД був біль у кістках, що характерний для більшості пацієнтів з даним захворюванням. Хірургічне втручання покращу-

вало перебіг захворювання, проте це був тимчасовий результат, далі хворі знову повертались до медикаментозної корекції больового синдрому. На початку 19 століття для зменшення больового синдрому використовувались звичайні знеболюючі засоби та нестероїдні протизапальні препарати. Завдяки визначенню зменшення щільності кісткової тканини у вогнищах ФД увага лікарів та науковців всього світу зосередилась на змінах СФСКТ та його корекції за рахунок використання протіостеопоротичних препаратів, особливо бісфосфонатів. Бісфосфонати були вперше синтезовані в середині 19 століття, але їх медичне використання в якості лікарських препаратів для лікування захворювань кісток почалося значно пізніше – у другій половині 20 століття. Перший бісфосфонат, алендроновна кислота [26], був синтезований у 1969 році. З того часу бісфосфонати стали важливим класом ліків для лікування захворювань кісток, таких як остеопороз і хвороба Педжета. Бісфосфонати були вперше використані в лікуванні фіброзної дисплазії кісток в 1990-х роках. Препарат памідронат [27] був одним із перших бісфосфонатів, який проказав ефективність у зменшенні болю [27;29;30] та покращення якості життя у пацієнтів із цією рідкісною хворобою. Вивчення впливу бісфосфонатів на вогнища фіброзної дисплазії продовжується і до сьогодні оскільки жодне рандомізоване клінічне випробування не було завершено [31]. Окрім покращення загального стану пацієнта та збільшення мінеральної щільності кісткової тканини у вогнищах ФД відмічається і ряд ускладнень при використанні бісфосфонатів [32]. До ускладнення лікування відносять гострі реакції на введення препарату такі як гіпертермія, судоми, нудота, блювання, головний біль, біль в м'язах, такі віддалені наслідки як остеонекроз щелепи, що виникає при тривалому лікуванні. Проте багатьма дослідниками було констатовано перевагу користі в лікуванні бісфосфонатами над ризиками від їх застосування [33].

Таким чином, стає зрозумілим, що дослідження СФСКТ у пацієнтів з ФД, що були проаналізовані в науковій літературі, носять поодинокий несистемний характер, без урахування особливостей клінічного перебігу ФД, який залежить від форми захворювання, віку та статі пацієнта, різних видів ортопедичної патології та ступеню її вираженості (вісьові деформації довгих трубчастих кісток та їх патологічних переломів).

На наш погляд, вивчення порушення СФСКТ та його особливостей при різних формах ФД визначить необхідність та доцільність розробки системи антиостеопоротичної терапії, дозволить сформувати підґрунтя для її створення залежно від віку,

статі пацієнта та форми захворювання, з урахуванням змін СФСКТ залежно від даних МЩКТ та біохімічних показників. Також необхідною є розробка медикаментозної терапії, як базисної, так і в поєднанні з препаратами групи антирезорбентів, розробка схем, доз, комбінації різних лікарських засобів з бісфосфонатами.

Хірургічне лікування фіброзної дисплазії пройшло значний історичний розвиток з удосконаленням методів та підходів від моменту виявлення патології до сучасності. За цей час змінились підходи до лікування пацієнтів на фіброзну дисплазію. Також змінам піддалися хірургічні техніки, що застосовувались. Відбулась і еволюція засобів фіксації.

Початкові хірургічні втручання зазвичай були спрямовані на корекцію деформацій та видалення болючих або великих уражених областей кісток. Проте, були відсутніми адекватні методи фіксації кісткових фрагментів, фіксація зазвичай проводилась іммобілізуючими гіпсовими пов'язками. Така фіксація приковувала пацієнта до ліжка, що погіршувало фінальний результат лікування, призводило до формування стійких контрактур в суглобах, які, досить часто, подолати повністю було неможливо. На ранніх етапах лікування ФД пріоритет надавався консервативному лікуванню пошкоджень опорно-рухового апарату та малим хірургічним втручанням таким як кюретаж патологічного осередку в кістках, також використовували резекцію уражених ділянок кістки. У 1985 році вийшли перші статті, що описували вдалий досвід лікування хворих на ФД у щелепно-лицевій хірургії з використанням кісткових трансплантатів, проте не було проведено спостереження в динаміці [34]. Ідею кісткової пластики швидко підхопили ортопеди всього світу. З плином часу почали з'являтися статті з більш довготривалим спостереженням за пацієнтами після проведення кісткової пластики дефекту ФД. Був відмічений позитивний результат кісткової пластики у дорослих пацієнтів з моноосальною формою ФД та незадовільні результати у пацієнтів молодшого віку, як з моноосальною так і поліосальною формами ФД. Використання аутопластики у пацієнтів з ФД є не перспективним напрямком лікування так як відбувався лізис аутотрансплантату в досить короткі терміни після хірургічного лікування [35;36]. Підходи до лікування дорослих пацієнтів та дітей молодшого віку різко різнились, так як у дорослих перевага надавалась використанню інтрамедулярних металоконструкцій перед накістковими фіксаторами. В той час як у дітей застосування БІОС було неможливим через наявність активно працюючих зон росту [37]. Проте змін зазнавали не лише техніки

хірургічних втручань, а й методи фіксації; так в другій половині 20-го століття було створено інтрамедулярні стержні, що ростуть. Таким чином корекція деформацій довгих трубчатих кісток та профілактичне армування кісток, що уражені ФД у дітей стало можливим. З розвитком технологій відбулись і зміни в передопераційному плануванні хірургічного втручання. Великим внеском в передопераційне планування була поява можливості 3D друку уражених кісток пацієнтів. Це допомогло на передопераційному етапі провести підбір оптимальної хірургічної техніки, що зменшило час хірургічного втручання, дало можливість зменшити травматичність хірургічного втручання та мінімізувати крововтрату пацієнтів [38].

Варто відзначити, що ортопедичною спільнотою вирішено ряд питань, які стосуються хірургічної корекції вісьових деформацій довгих кісток нижніх кінцівок та патологічних переломів, а саме встановлено, що застосування інтрамедулярних блокованих стержнів у дорослих пацієнтів та інтрамедулярних телескопічних конструкцій, що ростуть, у пацієнтів дитячого віку при виконанні металоостеосинтезу дозволяє досягнути оптимальних термінів зрощення та провести профілактику рецидивів деформацій кісток та їх переломів, пришвидшити термін реабілітації пацієнтів.

Проте, існують ускладнення перебігу чи хірургічного лікування захворювання, проблему яких на сьогодні не вирішено. Це стосується в загальному проблем хірургії ФД (міграція стержнів, відсутність росту телескопічного стержня, нестабільність елементів різних металофіксаторів та уламків в умовах остеопоротичної кісткової тканини та інше) та, зокрема, рецидивів патологічних осередків довгих кісток кінцівок, як при поліосальній, так і моноосальній формах фіброзної дисплазії.

Ортопеди світу пройшли тривалий та складний шлях у боротьбі з ускладненим перебігом захворювання та рецидивами патологічних осередків – проведення повторних хірургічних втручань, а саме внутрішньокісткові резекції патологічних осередків довгих кісток, обробки порожнин різними розчинами, заповнення дефектів різноманітними видами ало- та аутотрансплантатів. На превеликий жаль, всі застосовані методики та засоби не привели до бажаного результату [39], а відсоток рецидивів коливається від 43 до 76%. Тому вважаємо за необхідне провести аналіз віддалених результатів перебігу захворювання та його рецидивів залежно від форми захворювання, віку, статі, локалізації та об'єму патологічного осередку, виду матеріалу, що використовувався для пластики. Розробка значної кількості різних видів трансплантатів, що існують в ортопедії, свідчить про

відсутність універсального матеріалу, який відповідав би всім вимогам ортопедів при лікуванні ФД.

На сьогодні застосуванню трансплантатів різних типів належить важливе місце у лікуванні хворих з ФД. Проте, серед недоліків кісткових імплантів потрібно відмітити недостатні остеоіндуктивні властивості, можливе виникнення повторних рецидивів та їх лізису [40]. Паралельно з намаганням хірургів вирішити питання рецидивів власними силами активно розвивались і генетичні дослідження, відображені вище. Ці дослідження свідчать про значну залученість в етіопатогенез ФД генетичних мутацій та дефекту клітин попередників кісткової тканини і, як наслідок, порушення формування та «життя» кістки [41]. Стає зрозумілим та логічним, що у лікуванні ортопедичних проявів ФД можуть бути корисними клітинні регенераторні технології, яким останнім часом приділяється увага у наукових публікаціях.

В 2006 році Mara Riminucci, Isabella Saggio вперше розглянули ФД як захворювання стовбурових клітин. Вони вважали за необхідне при лікуванні ФД застосовувати кісткові клітини попередники в лікуванні хворих з даною патологією. Проте досліджень які б надали чіткі позитивні чи негативні результати застосування регенераторних технологій в лікуванні хворих на ФД відсутні. Беззаперечним є факт позитивного впливу аспірату кісткового мозку на відновлення кісткової тканини при травмах та переломах кісток [42].

На наш погляд також вкрай цікавим та важливим питанням, яке потребує вирішення, є проведення вивчення остеогенної активності мезенхімальних стовбурових клітин (МСК) кісткового мозку з патологічного осередку та поза вогнищами ФД, що можливо, відкрило би шлях до їх застосування при пластиці патологічних осередків та кісткових дефектів довгих кісток після внутрішньокісткових резекцій у комбінації з різними видами сучасних аломатеріалів. Потрібно зауважити, що деякі закордонні дослідники вже пішли цим шляхом і звітують про позитивні результати, проте матеріал, який був ними використаний не є сучасним на сьогоднішній день [43], а самі дослідження носять поодинокий характер.

Таким чином все вище перераховане змінило філософію щодо застарілих методів лікування ФД та свідчить про актуальність і необхідність досліджень, що буде стосуватись СФСКТ, розробки корекції його порушень, удосконаленню методів хірургічної корекції ФД із застосуванням новітніх технологій.

Висновки

1. Огляд наукових літературних джерел та аналіз історичних аспектів, що стосуються ФД вказує як на значні досягнення ортопедичної спільноти в питаннях діагностики та лікування ФД, та і про значні виклики, що потребують подальшого вирішення.

2. Фіброзна дисплазія – захворювання, що характеризується виникненням у більшості пацієнтів ортопедичної патології, що значно порушує функцію опорно-рухового апарату людини та потребує удосконалення в діагностиці та методах медикаментозної та хірургічної корекції.

3. Зміна поглядів на етіологію та патогенез захворювання, встановлення помилок в генах на ранніх етапах розвитку плоду дало можливість розглянути ФД як захворювання стовбурових клітин, що дає лікарям та дослідникам нові важелі щодо використання останніх в лікуванні пацієнтів з даним захворюванням.

4. Дослідження ФД та встановлення факту, що дана патологія є наслідком захворювання стовбурових клітин, дало змогу науковцям розглянути нові підходи до терапії, засновані на використанні мезенхімальних стовбурових клітин (МСК). МСК можуть бути застосовані для корекції порушеної кісткової тканини, оскільки вони здатні диференціюватися в остеобласти та сприяти ремодельованню кісткової тканини. Це відкриває можливість для трансплантації МСК або модифікації їх функціонування для відновлення кісткової структури, що зазнала змін унаслідок ФД. На наш погляд, одним із перспективних напрямів є дослідження остеогенної активності МСК з патологічних осередків, оскільки це може допомогти розробити нову стратегію їх регенерації. Існує незначна кількість наукових досліджень, що вказують на можливість реконструкції дефектів кісток шляхом комбінації МСК та аломатеріалу.

References

1. Parekh SG, Donthineni-Rao R, Ricchetti E, Lackman RD. Fibrous Dysplasia. *J Am Acad Orthop Surg.* 2004;12(5):305-13. DOI: 10.5435/00124635-200409000-00005
2. Lichtenstein L. Polyostotic fibrous dysplasia. *Arch Surg.* 1938;36(5):874-98. doi: 10.1001/archsurg.1938.01190230153012.
3. Albright F, Butler AM, Hampton AO, Smith P. Syndrome characterized by osteitis fibrosa disseminata, areas of pigmentation and endocrine dysfunction with precocious puberty in females. *N Engl J Med.* 1937;216:727.
4. Henry A. Monostotic fibrous dysplasia. *J Bone Joint Surg Br.* 1969;51-B(2):300-6. doi: 10.1302/0301-620X.51B2.300.

5. Hackett LJ, Christopherson WM. Polyostotic fibrous dysplasia. *J Pediatr.* 1949;35(6):767-71. doi: 10.1016/S0022-3476(49)80121-1.
6. Kransdorf MJ, Moser RP, Gilkey FW. Fibrous dysplasia. *Radiographics.* 1990;10(3):519-37. doi: 10.1148/radiographics.10.3.2188311.
7. Salpea P, Stratakis CA. Carney complex and McCune-Albright syndrome: an overview of clinical manifestations and human molecular genetics. *Mol Cell Endocrinol.* 2014;386(1-2):85-91. doi: 10.1016/j.mce.2013.08.022.
8. Shi RR, Li XF, Zhang R, Chen Y, Li TJ. GNAS mutational analysis in differentiating fibrous dysplasia and ossifying fibroma of the jaw. *Mod Pathol.* 2013;26(8):1023-31.
9. Riminucci M, Robey PG, Saggio I, Bianco P. Skeletal progenitors and the GNAS gene: fibrous dysplasia of bone read through stem cells. *J Mol Endocrinol.* 2010;45(6):355-64. doi: 10.1677/JME-10-0097.
10. Boyce AM, Collins MT. Fibrous dysplasia/McCune-Albright syndrome: a rare, mosaic disease of G α s activation. *Endocr Rev.* 2020;41(2):345-70.
11. Fan QM, Yue B, Bian ZY, Xu WT, Tu B, Dai KR, et al. The CREB-Smad6-Runx2 axis contributes to the impaired osteogenesis potential of bone marrow stromal cells in fibrous dysplasia of bone. *J Pathol.* 2012;228(1):45-55. doi: 10.1002/path.4033.
12. Regard JB, Cherman N, Palmer D, Kuznetsov SA, Celi FS, Guettier JM, et al. Wnt/ β -catenin signaling is differentially regulated by G α proteins and contributes to fibrous dysplasia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011 13;108(50):20101-6. doi: 10.1073/pnas.1114656108.
13. Pereira TDSE, Diniz MG, França JA, Moreira RG, Menezes GHF, Sousa SF, et al. The Wnt/ β -catenin pathway is deregulated in cemento-ossifying fibromas. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2018;125(2):172-178. doi: 10.1016/j.oooo.2017.10.004.
14. Palmisano B, Spica E, Remoli C, Labella R, Di Filippo A, Donsante S, et al. RANKL Inhibition in Fibrous Dysplasia of Bone: A Preclinical Study in a Mouse Model of the Human Disease. *J Bone Miner Res.* 2019;34(12):2171-2182. doi: 10.1002/jbmr.3828.
15. Meier ME, Hagelstein-Rotman M, Streefland TC, Winter EM, Bravenboer N, Appelman-Dijkstra NM. Clinical value of RANKL, OPG, IL-6 and sclerostin as biomarkers for fibrous dysplasia/McCune-Albright syndrome. *Bone.* 2023;171:116744. doi: 10.1016/j.bone.2023.116744.
16. Elias LSA, Costa RF, Carvalho MA, Batista AC, Silva TA, Lelles CR, et al. Markers of bone remodeling in neoplastic and bone-related lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod [Internet].* 2010;110(6):44-51. doi:10.1016/j.tripleo.2010.06.014.
17. Robey PG, Kuznetsov S, Riminucci M, Bianco P. The role of stem cells in fibrous dysplasia of bone and the McCune-Albright syndrome. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2007;4 Suppl 4:386-94.
18. Riminucci M, Saggio I, Gehron Robey P, Bianco P. Fibrous dysplasia as a stem cell disease. *J Bone Miner Res.* 2006;21(Suppl 2):125-31. doi: 10.1359/jbmr.06s224.
19. Лазарев, І. А., Шидловський, М. С., Гук, Ю. М., Олійник, Ю. В., & Чеверда, А. І. (2015). Біомеханічний аналіз надійності фіксації проксимального відділу стегнової кістки при фіброзній дисплазії в умовах остеосинтезу різними типами фіксаторів (експериментальне дослідження). *Травма*, 2015;16(5):37-43, 37-43. doi: 10.22141/1608-1706.5.16.2015.79790.
20. Lazarev IA, Shydlovskiy MS, Huk YU, Oliinyk YV, Cheverda AI. Biomechanical analysis of the reliability of proximal femur fixation in fibrous dysplasia under osteosynthesis with various types of fixators (experimental study). *Trauma.* 2015;16(5):37-43. doi: 10.22141/1608-1706.5.16.2015.79790. [in Ukrainian]
21. Tripathy SK, Swaroop S, Velagada S, Priyadarshini D, Das RR, et al. Response to Zoledronic Acid Infusion in Children With Fibrous Dysplasia. *Front Pediatr.* 2020 24;8:582316. doi: 10.3389/fped.2020.582316.
22. Bertin H, Moussa MS, Komarova S. Efficacy of antiresorptive agents in fibrous dysplasia and McCune-Albright syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Rev Endocr Metab Disord.* 2023;24(6):1103-19. doi: 10.1007/s11154-023-09832-2.
23. Rotman M, Hamdy NA, Appelman-Dijkstra NM. Clinical and translational pharmacological aspects of the management of fibrous dysplasia of bone. *Br J Clin Pharmacol.* 2019;85(6):1169-79.
24. de Castro LF, Burke AB, Wang HD, Tsai J, Florenzano P, Pan KS, et al. Activation of RANK/RANKL/OPG Pathway Is Involved in the Pathophysiology of Fibrous Dysplasia and Associated With Disease Burden. *J Bone Miner Res.* 2019;34(2):290-294. doi: 10.1002/jbmr.3602.
25. Terpstra L, Rauch F, Plotkin H, Travers R, Glorieux FH. Bone mineralization in polyostotic fibrous dysplasia: histomorphometric analysis. *J Bone Miner Res.* 2002;17(11):1949-53. doi: 10.1359/jbmr.2002.17.11.1949.
26. Corsi A, Collins MT, Riminucci M, Howell PG, Boyde A, Robey PG, et al. Osteomalacic and hyperparathyroid changes in fibrous dysplasia of bone: core biopsy studies and clinical correlations. *J Bone Miner Res.* 2003;18(7):1235-46. doi: 10.1359/jbmr.2003.18.7.1235.
27. Dunn CJ, Fitton A, Sorkin EM. Etidronic acid: a review. *Drugs Aging.* 1994;5(6):446-74. doi: 10.2165/00002512-199405060-00006.
28. Kos M, Luczak K, Godzinski J, Klempous J. Treatment of monostotic fibrous dysplasia with pamidronate. *J Cranio-Maxillofac Surg.* 2004;32(1):10-5.
29. Liens D, Delmas PD, Meunier PJ. Long-term effects of intravenous pamidronate in fibrous dysplasia of bone. *Lancet.* 1994;343(8903):953-4. doi: 10.1016/S0140-6736(94)90069-8.
30. Classen CF, Mix M, Kyank U, Hauenstein C, Haffner D. Pamidronate acid and cabergoline as effective long-term therapy in a 12-year-old girl with extended facial polyostotic fibrous dysplasia, prolactinoma and acromegaly in McCune-Albright syndrome: a case report. *J Med Case Rep.* 2012;24:6:32. doi: 10.1186/1752-1947-6-32.
31. Kahn B, Cetner K, Su E, Figgie M. Hip resurfacing for treatment of advanced hip osteoarthritis in a patient with polyostotic fibrous dysplasia: five-year follow-up: a case report. *Orthop Nurs.* 2019;38(3):183-6. doi: 10.1097/NOR.0000000000000554.
32. Chapurlat RD. Medical therapy in adults with fibrous dysplasia of bone. *J Bone Miner Res.* 2006;21(Suppl 2):P114-P119. doi: 10.1359/jbmr.06s222.
33. Majoor BC, Appelman-Dijkstra NM, Fiocco M, van de Sande MA, Dijkstra PS, Hamdy NA. Outcome of Long-Term Bisphosphonate Therapy in McCune-Albright Syndrome and Polyostotic Fibrous Dysplasia. *J Bone Miner Res.* 2017;32(2):264-276. doi: 10.1002/jbmr.2999. doi: 10.1002/jbmr.2999.
34. Chapurlat RD, Legrand MA. Bisphosphonates for the treatment of fibrous dysplasia of bone. *Bone.* 2021;143:115784. doi: 10.1016/j.bone.2020.115784.

34. Edgerton MT, Persing JA, Jane JA. The surgical treatment of fibrous dysplasia. *Ann Surg.* 1985;202(4):459-79.
35. Stephenson RB, London MD, Hankin FM, Kaufer H. Fibrous dysplasia: an analysis of options for treatment. *J Bone Joint Surg Am.* 1987;69:400-9.
36. Kusano T, Hirabayashi S, Eguchi T, Sugawara Y. Treatment strategies for fibrous dysplasia. *J Craniofac Surg.* 2009;20(3):768-70. DOI: 10.1097/scs.0b013e3181a14ca8
37. Stanton RP, Ippolito E, Springfield DS, Lindaman L, Wientoub S, Leet A. The surgical management of fibrous dysplasia of bone. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7(Suppl 1):S1. doi: 10.1186/1750-1172-7-S1.
38. Zamri MF, Ng BW, Jamil K, Abd Rashid AH, Abd Rasid AF. Office Three-Dimensional Printed Osteotomy Guide for Corrective Osteotomy in Fibrous Dysplasia. *Cureus.* 2023;20;15(3):36384. doi: 10.7759/cureus.36384.
39. Patankar H, Patankar S, Tandon N, Bairy A. Fibrous dysplasia of radius bone-excision and fibula graft: a case report. *J Orthop Case Rep.* 2022;12(5):31-4. doi: 10.13107/jocr.2022.v12.i05.2804.
40. Leet AI, Boyce AM, Ibrahim KA, Wientroub S, Kushner H, Collins MT. Bone-Grafting in Polyostotic Fibrous Dysplasia. *J Bone Joint Surg Am.* 2016;3;98(3):211-9. doi: 10.2106/JBJS.O.00547.
41. Kim HY, Shim JH, Heo CY. A rare skeletal disorder, fibrous dysplasia: a review of its pathogenesis and therapeutic prospects. *Int J Mol Sci.* 2023;24(21):15591. doi: 10.3390/ijms242115591.
42. Jin YZ, Lee JH. Mesenchymal stem cell therapy for bone regeneration. *Clin Orthop Surg.* 2018;10(3):271-8. doi: 10.4055/cios.2018.10.3.271.
43. Dilogo IH, Kamal AF, Gunawan B, Rawung RV. Autologous mesenchymal stem cell transplantation for critical-sized bone defect following a wide excision of osteofibrous dysplasia. *Int J Surg Case Rep.* 2015;17:106-11. doi: 10.1016/j.ijscr.2015.10.039.

Fibrous Dysplasia: From Historical Approaches to Modern Treatment Perspectives

Zyma A.M.¹, Skuratov O.Iu.¹✉, Huk Yu.M.¹, Filipchuk V.V.¹, Cheverda A.I.¹, Kincha-Polishchuk T.A.¹, Melnyk M.V.¹, Suworov V.L.¹

¹SI «Institute of Traumatology and Orthopedics of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Summary. Objective. This study aims to analyze scientific literature on fibrous dysplasia (FD) and highlight the state of diagnosis and treatment of orthopedic pathology in patients with various forms of FD. **Materials and Methods.** This article is based on a retrospective review of papers by various authors on the treatment of patients with FD. Articles were selected from scientific databases such as SCOPUS, Web of Science, and Google Scholar. The selected articles were reviewed in chronological order according to the topic of the study. **Results and Discussion.** The article provides a systematic analysis of treatment approaches for patients with FD at different stages of the development of science. Modern diagnostic and therapeutic approaches are also analyzed, with particular attention given to the molecular-genetic aspects of the disease's etiology, particularly mutations in the GNAS gene, which underlie bone growth regulation disorders. Current treatment approaches, including the use of bisphosphonates and various types of surgical interventions, are discussed. **Conclusions.** A review of the scientific literature and analysis of historical aspects related to FD indicate both significant achievements of the orthopedic community in the diagnosis and treatment of FD, as well as significant challenges that will require further resolution. Changing views on the etiology and pathogenesis of the disease, as well as the identification of genetic mutations during early fetal development, have led to the recognition of FD as a stem cell disease. This provides new leverage for doctors and researchers to use stem cells in the treatment of patients with this pathology. Research on FD and the identification of this pathology as a result of stem cell disease has allowed scientists to explore new therapeutic approaches based on the use of mesenchymal stem cells (MSCs). MSCs can be used to correct bone tissue disorders since they can differentiate into osteoblasts and promote bone tissue remodeling. This opens the possibility for MSC transplantation or modification of their functioning to restore bone structures affected by FD. In our opinion, one promising area is the study of the osteogenic activity of MSCs from pathological sites, as this may help develop new regeneration strategies. There is a limited number of studies indicating the potential for bone defect reconstruction through the combination of MSCs and allomaterial.

Keywords: fibrous dysplasia; literature review; stem cells; surgical treatment; bisphosphonates; orthopedics; children.