

УДК 616.718.4/.6-001.5-007.21-089.2(045)

## Применение интрамедуллярного телескопического фиксатора для остеосинтеза длинных костей нижних конечностей у детей с несовершенным остеогенезом

С. А. Хмызов, А. В. Пашенко

ГУ «Институт патологии позвоночника и суставов им. проф. М. И. Ситенко НАМН Украины», Харьков  
Харьковская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины

*Osteogenesis imperfecta (OI) is a heterogeneous pathology which is accompanied by the development of multiple fractures and deformities of the long bones of the extremities. Objective: to present outcomes of surgical treatment in patients with OI using intramedullary telescopic fixateur (ITF). Methods: 9 patients with bone deformities of the extremities due to OI were operated (4 boys, 5 girls aged 1,5–11 years). Correction was performed with using of percutaneous semi-open osteoclasia on top of deformity. Bone fragments were fixed by means of ITF developed by authors which provides bone elongation during growth. After surgery we used an orthosis for external fixation. Rehabilitation envisaged work out active and passive movements in joints of the operated extremity, exercises for increasing of muscle strength, and hydrokinesiotherapy. Control checkups (clinical and radiological examination, determination of active movements in joints and muscle strength of the lower limbs) were performed every 3–4 months. Outcomes were assessed by FAQ Ambulation Scale. In all patients there were found consolidation of fragments in the area of osteotomy, preservation of achieved axial correction of parameters in lower extremities, increasing of active movements in hip and knee joints. Bearing-kinematic function of the lower extremities grew on 5 classes, and in two cases — on 7 ones. Improvement of functional class according to FAQ Ambulation Scale was found in 4 patients. In 6 patients which were not able to walk before surgery an ability for vertical standing and walking appeared. Conclusion: The proposed ITF provides restoration of anatomical axis of a limb, function of walk and bearing capacity in lower extremities, early start of the rehabilitation period, reduction of the percentage of complications, and also reduces the need for repeated surgeries, prevents the progression of deformation and a nascence of secondary fractures of long bones. Key words: bone tissue, combined deformation, lower extremities, intramedullary telescopic fixateur, osteogenesis imperfecta.*

*Недосконалий остеогенез (НО) — гетерогенна патологія, яка супроводжується множинними переломами і розвитком деформацій довгих кісток кінцівок. Мета: представити результати хірургічного лікування пацієнтів з НО з використанням інтрамедулярного телескопічного фіксатора (ІТФ). Методи: прооперовано 9 пацієнтів з деформаціями кісток кінцівок на фоні НО (4 хлопчики, 5 дівчаток віком 1,5–11 років). Корекцію здійснювали за допомогою черезшкірної напівавкритої остеоклазії на верхівці деформації. Фіксували кісткові фрагменти авторським ІТФ, який забезпечує подовження кістки в довжину в процесі росту. Після операції використовували зовнішню фіксацію ортезом. Реабілітація передбачала розроблювання активних та пасивних рухів у суглобах оперованої кінцівки, вправи для збільшення сили м'язів, гідрокінезіотерапію. Контрольні огляди (клінічне та рентгенологічне обстеження, визначення обсягу активних рухів у суглобах та сили м'язів нижніх кінцівок) проводили кожні 3–4 міс. Результати лікування оцінювали за FAQ Ambulation Scale. У всіх пацієнтів встановлено консолідацію фрагментів у зоні остеотомії, збереження досягнутої корекції осьових параметрів нижніх кінцівок, збільшення обсягу активних рухів у кульшових та колінних суглобах. Опорно-кінематична функція нижніх кінцівок підвищилася на 5 класів, у двох випадках — на 7. Покращення функціонального класу за FAQ Ambulation Scale виявлено в 4 пацієнтів. У 6 хворих, які до операції не ходили, з'явилася можливість вертикального стояння та ходьби. Висновок: запропонований ІТФ забезпечує відновлення анатомічної осі кінцівки, функції ходьби та опороспроможності нижніх кінцівок, ранній початок реабілітаційного періоду, зниження відсотка ускладнень, а також зменшує необхідність повторних хірургічних втручань, попереджає прогресування деформацій і виникнення вторинних переломів довгих кісток кінцівок. Ключові слова: кісткова тканина, комбіновані деформації, нижні кінцівки, інтрамедулярний телескопічний фіксатор, недосконалий остеогенез.*

**Ключевые слова:** костная ткань, комбинированные деформации, нижние конечности, интрамедуллярный телескопический фиксатор, несовершенный остеогенез

## Введение

Несовершенный остеогенез (НО) (болезнь Лобштейна-Вролика) [Q 78.0] — гетерогенная патология, связанная с мутациями генов COL1A1 и COL1A2, которая встречается с частотой 1–7,2:10000–1:20000 [1–3] и характеризуется качественным либо количественным нарушением синтеза коллагена I типа [4–7], что сопровождается изменением прочности костной ткани и, как следствие, множественными переломами костей скелета с развитием прогрессирующих деформаций конечностей. Также к клиническим проявлениям НО относится нарушение дентиногенеза, низкорослость и потеря слуха [8–10].

Основной клинический признак НО — ломкость костей — обусловлен нарушением качества костной ткани (англ. bone quality). Другие проявления патологии (голубые склеры, нарушение дентиногенеза, гиперэластичность кожи и гиперподвижность суставов, низкорослость, деформация длинных костей конечностей, изменения со стороны внутренних органов) являются переменными и выраженность их может значительно отличаться даже у представителей одной семьи [11] — от легких до тяжелых форм.

В соответствии с современными представлениями лечение пациентов с НО является комплексным [12], направленным на улучшение плотности костной ткани (применение бисфосфонатов), профилактику переломов длинных костей (ортезирование) и хирургическое лечение деформаций длинных костей конечностей.

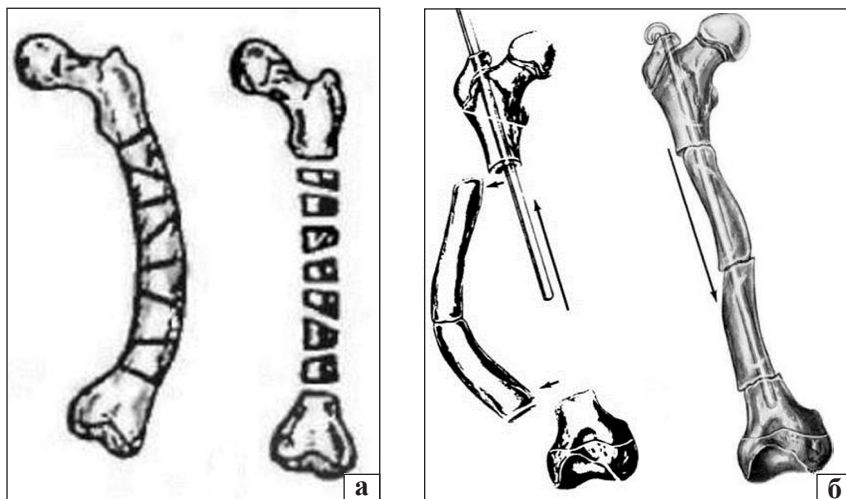
Для коррекции сложных многоплоскостных деформаций длинных костей конечностей Н. А. Богораз в 1925 г. предложил множественную остеотомию их диафиза с последующим скелетным вытяжением и фиксацией конечности гипсовой повязкой (рис. 1, а). Фиксация костных фрагмен-

тов при хирургической коррекции деформаций костей конечностей может проводиться с помощью пластин, аппаратов внешней фиксации (АВФ) и интрамедуллярных фиксаторов различной конструкции [13–17]. Следует отметить, что использование пластин в условиях нарушения качественных характеристик костной ткани сопровождается большим количеством осложнений, среди которых наиболее часто встречается миграция элементов металлоконструкции, а также развитие патологических переломов как вне, так и в местах фиксации костных фрагментов винтами.

В 1952 году Н. Sofield и Е. Millar [18] описали технику множественных остеотомий с последующей установкой интрамедуллярного стержня (рис. 1, б). Однако в дальнейшем отказались от применения данного типа фиксатора у пациентов с продолжающимся ростом ввиду возникновения ряда осложнений — рецидивов деформаций, переломов за пределами фиксированного участка кости, а также прорезывания стержней через кость.

В 1963 году R. W. Bailey и Н. I. Dubow [19, 20] впервые предложили телескопическую интрамедуллярную систему, которая удлинялась с ростом кости, что значительно уменьшало количество осложнений и повторных операций в процессе роста ребенка (рис. 2).

Сегодня использование интрамедуллярных фиксаторов для остеосинтеза у детей с НО является наиболее эффективным способом лечения, так как стержень, введенный в костномозговой канал, обеспечивает внутреннее «шинирование» кости. Это позволяет удерживать ее фрагменты в корригированном положении до сращения, а за счет коррекции деформации обеспечивается равномерное распределение осевых нагрузок на кость (максимально приближенных к механической оси



**Рис. 1.** Схемы остеотомий длинных костей конечностей, предложенных Н. А. Богоразом (1925) (а), Н. Sofield и Е. Millar (1952) (б)



**Рис. 2.** Общий вид системы (а) и рентгенограмма (б) бедра ребенка после остеотомии и фиксации телескопической интрамедуллярной системой Bailey-Dubow (1963)

конечности), что повышает ее устойчивость. Также в процессе применения интрамедуллярных фиксаторов было установлено, что при использовании нетелескопических конструкций частота повторных хирургических вмешательств по замене конструкции значительно выше.

В настоящее время у пациентов с НО используют преимущественно телескопические системы — Bailey-Dubow (Syntes, USA), Sheffield rods (Aesculap Ltd, UK), Fassier-Duval (Pega Medical, Canada).

*Цель работы:* представить результаты хирургического лечения пациентов с НО с использованием интрамедуллярных телескопических фиксаторов (ИТФ).

## Материал и методы

В период с 2008 по 2014 гг. в отделении патологии позвоночника и суставов детского возраста ИППС им. проф. М. И. Ситенко находились на лечении 9 пациентов с НО. Среди них 4 мальчика (33,3 %) и 5 девочек (66,7 %) в возрасте от 1,5 до 11 лет. В исследуемой группе у 6 пациентов диагностирован НО I типа, у 3 — III. У всех больных в анамнезе отмечена патологическая ломкость костей, выраженное нарушение опорно-кинематической функции нижних конечностей. У 8 (88,9 %) детей имелись комбинированные деформации нижних конечностей, из них 6 пациентов (66,7 %)

не имели возможности вертикального стояния в связи с выраженной деформацией нижних конечностей и их неопорностью (пациенты передвигались при помощи вспомогательных ортопедических устройств, либо функция передвижения являлась невозможной).

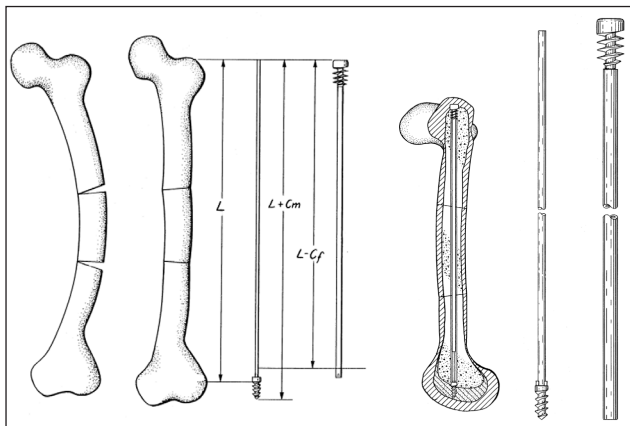
Всем детям на момент обращения проведено комплексное клиничко-лабораторное исследование, определен объем активных и пассивных движений в суставах конечностей, выполнены рентгенологическое и КТ-обследования, ультразвуковая диагностика внутренних органов, рентгенологическая денситометрия, электронейромиография нижних конечностей. Пациенты проконсультированы медицинским генетиком, офтальмологом, стоматологом и оториноларингологом. Протоколом обследования также предусматривалось определение роста и веса пациента, посегментное измерение длины конечностей, угловых параметров нижних конечностей (клинически и рентгенометрически). Рентгенологическое и КТ-обследование были определяющими для выбора локализации, вида и числа остеотомий, а также параметров имплантируемого металлофиксатора. Родители всех пациентов ознакомились с характеристиками имплантата и дали свое согласие на использование разработанного ИТФ для хирургической коррекции имеющихся деформаций костей нижних конечностей у детей.

Всего у 9 пациентов проведены хирургические вмешательства на 18 сегментах нижних конечностей (бедро, голень). Хирургическую коррекцию осуществляли за счет выполнения чрескожных полужакрытых остеоклазий (osteotomies) на вершине деформации. Фиксацию фрагментов кости впервые в мировой практике проводили с помощью ИТФ, разработанного в ИППС им. проф. М. И. Ситенко с учетом принципов торсионной и осевой стабильности [21].

Указанный ИТФ состоит из двух компонентов — внешнего (трубчатого) и внутреннего (цельнометаллического). Прототипом для конструкции послужил интрамедуллярный телескопический стержень Fassier-Duval (Pega Medical) (рис. 3) [22].

Конструктивной особенностью оригинального фиксатора является наличие на концах элементов стержня измененного профиля резьбы, фиксирующей в проксимальном и дистальном эпиметафизах кости (рис. 4).

Особенности техники имплантации заключаются в реверсной установке элементов стержня: первоначально вводится внешняя (дистальная) часть, в которую затем погружается внутренняя цельнометаллическая (проксимальная) часть телескопического



**Рис. 3.** Схема фиксации интрамедуллярным телескопическим стержнем Fassier-Duval (2003)

фиксатора. Дополнительно после имплантации в проксимальном и дистальном эпиметафизах проводится фиксация ИТФ блокирующими спицами через отверстия, выполненные в резьбовой части каждого из компонентов конструкции и расположенные параллельно между собой и перпендикулярно к оси сегмента (ИТФ произведен в ООО «НПО «Стабилис», г. Харьков). Противопоказанием к проведению хирургического вмешательства была низкая масса тела пациента (менее 10 кг). Противопоказаний к применению ИТФ не выявлено.

Хирургическое вмешательство проводится одновременно на одном или двух сегментах (бедро, голень) одной нижней конечности. Через 2–3 недели выполнялась хирургическая коррекция деформаций на контрлатеральной стороне.

Показаниями для проведения хирургических вмешательств стали множественные переломы длинных костей нижних конечностей в анамнезе, угловые или комбинированные (многоплоскостные) деформации более 20°, прогрессирующий характер деформаций костей сегментов нижних

конечностей, потенциальная возможность к самостоятельному передвижению.

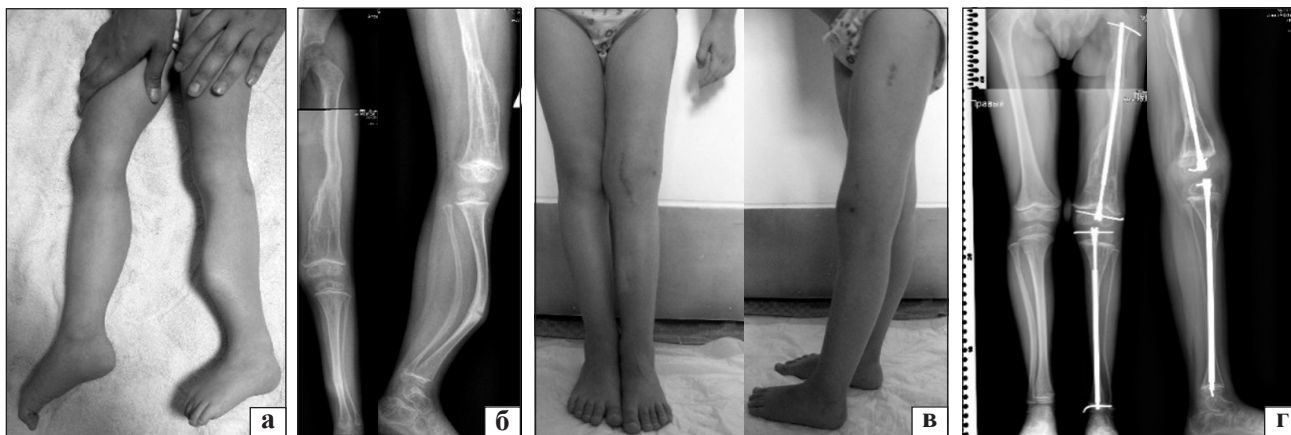
При проведении интрамедуллярного шинирования всем пациентам имплантировали оригинальные ИТФ, размеры которых определяли индивидуально в соответствии с диаметром костномозгового канала и длиной кости по данным рентгенологического и КТ-исследований.

*Технология выполнения хирургического вмешательства.* Операцию проводят под комбинированной анестезией (СА + внутривенный наркоз) в положении пациента на спине. После кожной разметки конечности под контролем электронно-оптического преобразователя (ЭОП) через небольшие (до 1,0 см) разрезы кожи при помощи сверла и долота выполняют чрескожные остеотомии, количество и локализацию которых определяют на этапе предоперационного планирования и которые соответствуют вершине деформаций.

В случае операции на бедренном сегменте нижней конечности ИТФ может быть введен как антеградно (через *fossa piriformis*), так и ретроградно с проведением артротомии коленного сустава. ИТФ на голени устанавливают антеградно, для чего осуществляют парапателлярный доступ с артротомией коленного сустава.

Оба компонента конструкции фиксируют в проксимальном и дистальном эпифизах за счет резьбовых участков, расположенных на концах полых и цельнометаллической частей фиксатора и дополнительно блокирующими спицами через отверстия, выполненные в резьбовой части проксимального и дистального компонентов конструкции. По окончании установки ИТФ раны послойно ушивают, при необходимости проводят дренирование.

В послеоперационном периоде используют дополнительную внешнюю иммобилизацию оперированной конечности ортезом с шарниром на



**Рис. 4.** Фотоотпечатки и рентгенограммы пациентки М., 3,5 года до (а, б) и через год (в, г) после хирургического лечения

уровне коленного сустава на период, необходимый для консолидации костных фрагментов в зонах остеотомий (определяется индивидуально, исходя из особенностей течения основного заболевания и данных контрольных рентгенограмм в среднем 3–4 недели).

Программа реабилитации включает разработку активных и пассивных движений в суставах оперированной нижней конечности, а также упражнения, направленные на увеличение силы мышц нижних конечностей, гидрокинезиотерапию. Дозированная осевая нагрузка в ортезах в положении экстензии в коленных суставах разрешается с 3–4 недели.

Плановые контрольные осмотры в течение первого года проводили каждые 3–4 мес. Пациента обследовали клинически, определяли объем активных движений в суставах оперированной конечности и силу мышц обеих нижних конечностей. При рентгенологическом исследовании анализировали рост сегмента конечности и его осевые параметры, корректность расположения и удлинение ИТФ. Денситометрию выполняли с интервалом 6 мес.

Результаты хирургического лечения анализировали с использованием опросника «Gillette Functional Assessment Questionnaire (FAQ) Ambulation Scale» [23], разработанного для оценки ходьбы у детей с различными функциональными возможностями. Это 10-уровневая шкала, основанная на оценке родителями способностей ребенка к передвижению в различных повседневных условиях и по разной местности (с помощью или без различных вспомогательных устройств).

Также определялся объем активных движений (сгибания) в тазобедренном, коленном и голеностопном суставах с использованием гониометра Мюллера. Под данным понятием понимали диапазон движений, который пациент может активно (без посторонней помощи) воспроизводить за счет функции прилегающих мышц.

Изучение объема движений и оценку по FAQ Ambulation Scale проводили до хирургического вмешательства и через 1 год и более после него (в одном случае через 9 мес.).

## Результаты и их обсуждение

У всех пациентов достигнута консолидация фрагментов костей в зоне проведения остеотомий. На момент контрольного осмотра во всех случаях зафиксировано сохранение достигнутой коррекции осевых параметров нижних конечностей, жалобы на болевой синдром отсутствовали. Закрытия эпифизарной ростковой зоны не выявлено. У всех пациентов отмечено улучшение опорно-кинематической функции нижних конечностей на 5 классов, а в 2 случаях — на 7. Оценка по FAQ Ambulation Scale показала улучшение функционального класса у 4 детей (44,4 %). У 6 больных (66,7 %), не ходивших до хирургического вмешательства, появилась возможность вертикального стояния и ходьбы (с использованием посторонней помощи или вспомогательных устройств). Также выявлено увеличение объема активных движений в тазобедренном и коленном суставах. Так, до хирургического лечения средний объем сгибаний в правом и левом тазобедренных суставах составлял 95,5° и 93,5°, в коленных — 82,1° и 78,5° соответственно. Через год аналогичные показатели составили: для тазобедренных суставов — 101,5° и 100°, для коленных — 95,1° и 90,5°.

За период наблюдения установлено пять осложнений у 3 пациентов (33,3 %), из них у одного (33,3 %) отмечена нестабильность ИТФ с частичным рецидивом деформации сегмента, что потребовало реоперации с повторной коррекцией деформации и переустановкой ИТФ. Еще у 2 пациентов (66,6 %) мигрировали блокирующие спицы и была выполнена их рефиксация. Реакции со стороны костной ткани на материал конструкции не обнаружено.

Для иллюстрации возможностей хирургического лечения пациентов с НО с применением оригинального ИТФ приводим следующий *клинический пример*.

Пациентка М., 3,5 года, поступила в клинику ИППС им. проф. М. И. Ситенко с жалобами на боли, деформацию нижних конечностей, больше выраженную слева, нарушение опорной функции нижних конечностей (рис. 4, а, б). По данным рентгенометрии определялась комбинированная (варусно-антекурвационная, с ротационным компонентом) деформация левой бедренной кости (варус 24°, антекурвация 15°, наружная ротация 15°), а также комбинированная (вальгусно-антекурвационная с ротационным компонентом) деформация костей левой голени (вальгус 6°, антекурвация 48°, наружная ротация 14°). В плановом порядке выполнена двойная корригирующая остеотомия костей левой голени с фиксацией отломков большеберцовой кости ИТФ и двойная корригирующая остеотомия левой бедренной кости с фиксацией отломков ИТФ.

Результаты хирургического вмешательства через год: пациентка полностью нагружает оперированную конечность, при этом ее рост увеличился на 2,5 см, а рост оперированной конечности — на 1,4 см, при этом удлинение ИТФ бедра составило 0,6 см, голени — 0,8. Рентгенологически хорошая

перестройка костной ткани в зонах остеотомии, конструкции состоятельны (рис. 4, в, г).

## Выводы

Применение ИТФ у пациентов с несовершенным остеогенезом (нарушением качества костной ткани) для остеосинтеза дает возможность восстановить форму и функцию нижних конечностей, предупредить рецидивы деформаций и повторные переломы костей на фоне продолжающегося их роста, а также достичь хорошей социальной адаптации пациентов данной группы.

## Список литературы

- Castillo H. Effects of bisphosphonates in children with osteogenesis imperfecta: an AACPD systematic review / H. Castillo, L. Samson-Fang // *Developmental Medicine & Child Neurology*. — 2008. — Vol. 51. — P. 17–29, doi: 10.1111/j.1469-8749.2008.03222.x.
- Guide to osteogenesis imperfecta for pediatricians and family practice physicians [web source] / ed. F. Glorieux. — 2007. — Access mode: [http://www.oif.org/site/DocServer/pediatricians\\_guide.pdf?docID=7941](http://www.oif.org/site/DocServer/pediatricians_guide.pdf?docID=7941).
- Lehman H. W. Osteogenesis imperfecta / H. W. Lehman // *Actualitates Therapie Konzept Monatsshr Kinderheild*. — 2000. — Vol. 148. — P. 1024–1029.
- Glorieux F. H. Experience with bisphosphonates in osteogenesis imperfect / F. H. Glorieux // *Pediatrics*. — 2007. — Vol. 119, Suppl. 2. — P. S163–S165.
- Косинская Н. С. Нарушения развития костно-суставного аппарата / Н. С. Косинская. — М.: Медицина, 1966 — С. 24–33.
- Кадурин Т. И. Дисплазия соединительной ткани / Т. И. Кадурин, В. Н. Горбунова. — СПб.: Элби-СПб., 2009. — С. 69–91.
- Sillence D. Osteogenesis imperfecta: an expanding panorama of variants / D. Sillence // *Clin. Orthop. Relat. Res*. — 1981. — Vol. 159. — P. 11.
- Bergstrom L. Osteogenesis imperfecta: otologic and maxillofacial aspects / L. Bergstrom // *Laryngoscope*. — 1977. — Vol. 87 (Pt. 2, Suppl 6). — P. 1–42.
- Bergstrom L. Fragile bones and fragile ears / L. Bergstrom // *Clin. Orthop. Relat. Res*. — 1981. — Vol. 159. — P. 58–63.
- The radiology of osteogenesis imperfect / C. Orzincolo, G. Castaldi, P. N. Scutellari [et al.] // *Radiol. Med*. — 1992. — Vol. 84 (5). — P. 557–566.
- Beighton P. Familial dentinogenesis imperfecta, blue sclerae, and wormian bones without fractures: another type of osteogenesis imperfecta? / P. Beighton // *J. Med. Gen*. — 1981. — Vol. 18. — P. 124–128.
- Current and emerging treatments for the management of osteogenesis imperfect / E. Monti, M. Mottes, P. Fraschini [et al.] // *Ther. Clin. Risk Manag*. — 2010. — Vol. 6. — P. 367–381.
- Enright W. J. Bone plating in patients with type III osteogenesis imperfecta: results and complications / W. J. Enright, K. J. Noonan // *Iowa Orthop J*. — 2006. — Vol. 26. — P. 37–40.
- Palatnik Ye. Femoral reconstruction using external fixation / Ye. Palatnik, S. R. Rozbruch // *Advances in Orthopedics*. — 2011. — Vol. 2011. — Article ID 967186. — 10 p., doi: <http://dx.doi.org/10.4061/2011/967186>.
- Limb lengthening and correction of deformity in the lower limbs of children with osteogenesis imperfecta / K. A. Saldanha, M. Saleh, M. J. Bell, J. A. Fernandes // *J. Bone Joint Surg. Br*. — 2004. — Vol. 86 (2). — P. 259–265.
- Functional results of operations in osteogenesis imperfecta: elongating and non-elongating rods / S. Porat, E. Heller, D. S. Seidman, S. Meyer // *J. Pediatr. Orthop*. — 1991. — Vol. 11. — P. 200–203.
- Telescoping versus non-telescoping rods in the treatment of osteogenesis imperfect / G. El-Adl, M. A. Khalil, A. Enan [et al.] // *Acta Orthop. Belg*. — 2009. — Vol. 75. — P. 200–208.
- Fragmentation, realignment, and intramedullary rod fixation of deformities of the long bones in children Ten years appraisal / A. Harold, H. Sofield, A. Edward, E. Millar // *J. Bone Joint Surg*. — 1959. — Vol. 41–1 (8). — P. 1371–1391.
- Bailey R. W. Studies of longitudinal bone growth resulting in an extensible nail / R. W. Bailey, H. I. Dubow // *Surg Forum*. — 1963. — Vol. 14. — P. 455–458.
- Bailey R. W. Evolution of the concept of an extensible nail accommodating to normal longitudinal bone growth: clinical considerations and implications / R. W. Bailey, H. I. Dubow // *Clin. Orthop*. — 1981. — Vol. 159. — P. 157–169.
- Пат. 88254 Україна, МПК (2006) А61В 17/72. Інтрамедулярний телескопічний фіксатор / Корж М. О., Хмизов С. О., Ковальов А. М., Пашенко А. В., Єршов Д. В.; заявник і патентовласник ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М. І. Ситенка НАМН України». — № u201310618; Заявл. 02.09.2013. Опубл. 11.03.2014; Бюл. № 15.
- Pat. 6524313 B1 US, A61B 17/72; A61B 17/68; A61B 017/72. Intramedullary nail system / Fassier F., Duval P., Dujoyne A.; Assignee Pega Medical (St-Leonard, CA). — № US 09/671,164; filed 28.09.2000; published 25.02.2003.
- Novacheck T. F. Reliability and validity of the Gillette Functional Assessment Questionnaire as an outcome measure in children with walking disabilities / T. F. Novacheck, J. L. Stout, R. Tervo // *J. Pediatr. Orthop*. — 2000. — Vol. 20 (1). — P. 75–81.

<http://dx.doi.org/10.15674/0030-59872015213-18>

Статья поступила в редакцию 26.01.2015

## THE USE OF INTRAMEDULLARY TELESCOPIC FIXATEUR FOR OSTEOSYNTHESIS OF LONG BONES OF THE LOWER LIMBS IN CHILDREN WITH OSTEOGENESIS IMPERFECTA

S. A. Khmyzov, A. V. Pashenko

SI «Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology National Academy of Medical Science of Ukraine», Kharkiv