

ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ТУРЧИН МИКОЛА ІВАНОВИЧ

УДК 616.7-001-057:656.61]-036.2-07-08-036

ДИСЕРТАЦІЯ

**ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ
І РЕАБІЛІТАЦІЯ ПРИ САРКОПЕНІЇ ТА ЗНИЖЕННІ МІНЕРАЛЬНОЇ
ЩІЛЬНОСТІ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ В ПОСТМЕНОПАУЗІ**

14.01.33 – медична реабілітація, фізіотерапія і курортологія

222 – Медицина

Подається на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук

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

_____ М. І. Турчин

Науковий консультант: Ігнат'єв Олександр Михайлович, заслужений діяч науки і техніки України, доктор медичних наук, професор

Одеса – 2021

АНОТАЦІЯ

Турчин М. І. Патогенетичні особливості комплексного лікування і реабілітація при саркопенії та зниженні мінеральної щільності кісткової тканини в постменопаузі. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.33 – медична реабілітація, фізіотерапія і курортологія (222 – Медицина). – Одеський національний медичний університет МОЗ України, Одеса, 2021.

Одеський національний медичний університет МОЗ України, Одеса, 2021.

У дисертаційній роботі наведено нове розв'язання проблеми підвищення ефективності терапії та реабілітації при остеосаркопенії з урахуванням патогенетичних особливостей остеопорозу і остеомаліції у жінок в постменопаузі, які працюють у шкідливих умовах виробництва, шляхом обґрунтування вибору стратегії лікування та реабілітації, удосконалення методів прогнозування, ранньої діагностики остеосаркопенії, аналізу та оцінки коморбідності, визначення критеріїв прогнозування і оцінки ефективності терапії та реабілітації.

У жінок в постменопаузі, що працюють під впливом шкідливих факторів виробництва, зниження мінеральної щільності кісткової тканини встановлено у 85 %, частота остеопорозу становила 35 %, саркопенії — 35 % у всіх жінок з остеопорозом.

Дефіцит вітаміну D був виявлений у 91,3 % робітниць, у тому числі тяжкий ДВД — у 32,9 %, недостатність вітаміну D — у 7,5 %, оптимальний рівень вітаміну D — у 1,2 %. Доведено, що дефіцит вітаміну D, недостатність вітаміну D — фактори ризику в розвитку остеосаркопенії в постменопаузі.

Оцінка клінічних факторів ризику та 10-річного ризику розвитку основних остеопоротичних переломів дозволила, з урахуванням стажу роботи під впливом шкідливих чинників виробництва, встановити, що шкідливі та небезпечні умови праці виступають незалежним клінічним фактором ризику остеопоротичних переломів.

Аналіз факторів ризику остеопорозу та показника Т-критерію показав наявність зв'язку між Т-критерієм і курінням ($r=-0,724$; $p=0,012$), Т-критерієм і кількістю пологів у анамнезі ($r=-0,745$; $p=0,001$), Т-критерієм і тривалістю лактації ($r=-0,694$; $p=0,012$), Т-критерієм і схильністю до падіння ($r=-0,618$; $p=0,008$), Т-критерієм і наявністю переломів у анамнезі ($r=-0,519$; $p=0,032$), Т-критерієм і стажем роботи в умовах шкідливих факторів виробництва ($r=-0,724$; $p=0,024$).

На основі аналізу факторів ризику остеопорозу розроблена математична модель оцінки ступеня тяжкості остеопорозу ($\phi_{\text{тяж}}$), яка дає змогу з урахуванням додаткових факторів ризику розвитку остеопорозу своєчасно проводити діагностику зниженої мінеральної щільності кісткової тканини і моніторинг ефективності лікування та профілактики (Патенти України на винахід № 117887 від 10.10.2018 р. та корисну модель № 125684 від 25.05.2018 р.).

Встановлено, що постменопаузальна саркопенія призводить до зниження м'язової маси, сили, функціональних можливостей, а також до зниження мінеральної щільності кісткової тканини, що підвищують ризик падінь і низькоенергетичних переломів: порушення координації і Frax All ($r=-0,67$; $p=0,05$), рівновага і Frax All ($r=0,64$; $p=0,05$), ризик падінь і Frax All ($r=0,62$; $p=0,05$), динамометрія і Frax All ($r=-0,77$; $p=0,05$), ехогенність м'язової тканини і Frax All ($r=0,53$; $p=0,05$).

У жінок в постменопаузі з остеомаліцією, в порівнянні з жінками в постменопаузі з остеопорозом, виявлені достовірно виражені ($p<0,05$) зміни структурно-функціонального стану кісткової тканини (BMD neck, Т-критерій neck і Z-критерій neck), біохімічних маркерів резорбції, а також достовірно низький ($p<0,05$) рівень вмісту 25-гідроксिवітаміну D та остеопротегерину.

Виявлені відмінності морфометричних показників кісткоутворення та резорбції кісткової тканини у хворих на остеопороз та остеомаліцію. При остеомаліції якісні характеристики (міцність) кісткової тканини знижуються за рахунок метаболічних порушень, при остеопорозі — за рахунок і метаболічних змін, і порушення балансу на клітинному рівні при перебудові кісткової тканини.

На основі виявлених морфометричних змін кісткової тканини при остеопорозі та остеомаліції створено математичну модель, яка дозволяє прогнозувати значення морфологічного показника «Висока функціональна активність ядер клітин кісткової тканини» при остеомаліції та остеопорозі через інші, найбільш прості та доступні лабораторні показники (С-телопептид колагену I типу, остеопротегерин), за даними рентгенівської денситометрії та обстеження на апараті “Insight TM” — альгометрії та інклінометрії.

Виявлено, що рівень остеопротегерину є предиктором втрати кісткової маси і свідчить про порушення процесів кісткового ремоделювання: остеопротегерин і С-термінальний телопептид ($r=-0,773$; $p=0,001$), остеопротегерин і остеокальцин ($r=0,548$; $p=0,008$); остеопротегерин і 25-гідроксिवітамін D ($r=0,674$; $p=0,025$), Т-критерій та остеопротегерин ($r=0,601$; $p=0,012$).

Встановлено, що баланс між 25-гідроксивітаміном D і паратгормоном ($r=-0,575$; $p=0,004$) є ключовим регулятором м'язової сили, паратгормон здатний модулювати роботу м'язової тканини через збільшення внутрішньоклітинного кальцію. Рівень 25-гідроксивітаміну D відіграє важливу роль у метаболічних процесах в кістково-м'язовій системі, впливає на силу м'яза і його скоротливі можливості: електроміографія ($r=0,937$; $p=0,001$), термографія ($r=0,922$; $p=0,003$), інклінометрія ($r=0,920$; $p=0,004$), динамометрія ($r=0,936$; $p=0,001$), альгометрія ($r=0,926$; $p=0,002$).

Показано, що м'язова адинамія в постменопаузі спричинює зміни складу м'язової тканини, зміни складу тіла, що характеризується значним збільшенням накопичення внутрішньом'язового жиру і сполучної тканини та призводить до більш високої ультразвукової ехогенності: показники ехогенності м'язової тканини та динамометрія ($r=-0,75$; $p=0,05$), з шириною м'яза ($r=0,78$; $p=0,05$) і з кутом перистості ($r=0,99$; $p=0,05$).

Запропонована та апробована ефективна комбінована терапія, що включає метаболіти вітаміну D, таргетний препарат деносумаб (ендогенний інгібітор RANKL) і фізичну реабілітацію (багатофункціональний апарат “Huber”, кінезитерапія, балансувальна платформа півсфера “Osport Bosu”) при

саркопенії та зниженні мінеральної щільності кісткової тканини у жінок в постменопаузі, що працюють в умовах дії шкідливих факторів виробництва.

Застосування ефективної ($p < 0,05$) фізичної реабілітації з диференційованим підходом до вибору індивідуальних фізичних вправ (багатофункціональний апарат “Huber” з біологічним зворотним зв’язком) сприяє відновленню постурального балансу, що дозволяє в інтегрованому вигляді оцінювати і контролювати точність виконання фізичних вправ з урахуванням часу, простору і прикладених зусиль у жінок в постменопаузі з остеосаркопенією.

Застосовано методи системного аналізу та теорії багатокритеріальної оптимізації, що дозволило розробити критерії оцінки ефективності лікування, які побудовані на основі найважливіших показників здоров’я у жінок в постменопаузі з остеосаркопенією і дали можливість порівнювати зміни стану здоров’я у осіб з різним початковим станом та реалізувати комплексний підхід в оцінці ефективності лікування.

Метод аналізу ієрархій дозволив визначити коефіцієнти важливості побудованих критеріїв з точки зору лікаря-травматолога, лікаря-реабілітолога та, що найважливіше, визначити коефіцієнти важливості побудованих критеріїв з урахуванням вимог двох експертів одночасно.

На основі комплексного системного підходу багатокритеріального оцінювання було встановлено, що найефективнішим є метод лікування “Huber” + остеотропна терапія.

Наукова новизна одержаних результатів полягає у розв’язанні проблеми підвищення ефективності терапії та реабілітації при остеосаркопенії з урахуванням патогенетичних особливостей остеопорозу і остеомаліції у жінок в постменопаузі, які працюють у шкідливих умовах виробництва, шляхом обґрунтування вибору стратегії лікування та реабілітації, удосконалення методів прогнозування, ранньої діагностики остеосаркопенії, визначення критеріїв прогнозування і оцінки ефективності терапії та реабілітації.

Вперше визначені критерії прогнозування, ранньої діагностики остеосаркопенії у жінок в постменопаузі, що працюють під впливом шкідливих

факторів виробництва. Модифікована модель FRAX з урахуванням впливу на організм жінок у постменопаузі шкідливих факторів виробництва як додаткового клінічного фактора ризику перелому, що дозволяє провести оцінку 10-річної імовірності розвитку основних остеопоротичних переломів серед осіб даної категорії.

Вперше досліджено особливості кісткового ремоделювання (остеопротегерин, паратгормон, вітамін D, остеокальцин та С-телопептид колагену I типу) при остеосаркопенії у жінок в постменопаузі, що працюють під впливом шкідливих факторів виробництва.

Вперше вивчено особливості структурно-функціональних змін скелетно-м'язової тканини при остеосаркопенії у жінок в постменопаузі, що працюють під впливом шкідливих факторів виробництва.

Вперше виявлено і досліджено клініко-функціональні взаємозв'язки між показниками кісткового ремоделювання, мінеральної щільності кісткової тканини, УЗ-параметрів стану скелетно-м'язової тканини, показниками функціонального стану кістково-м'язової тканини, індексу маси тіла, вуглеводним обміном, стажем роботи у робітниць з постменопаузальною остеосаркопенією, що працюють під впливом шкідливих факторів виробництва.

Вперше розроблений метод неінвазивної диференційованої діагностики остеомаліції і остеопорузу шляхом математичного моделювання: можливість спрогнозувати значення морфологічного показника «Висока функціональна активність ядер клітин кісткової тканини» при остеомаліції через доступні лабораторні показники та за даними рентгенівської денситометрії.

Вперше розроблено патогенетично обґрунтовані комплекси терапії, які включають метаболіти вітаміну D і таргетний препарат деносумаб, фізичну реабілітацію (багатофункціональний апарат "Huber", кінезитерапія, балансувальна платформа півсфера "Osport Bosu") при саркопенії та остеомаліції.

Вперше розроблено реабілітаційний комплекс, який складається з диференційованого підходу до вибору індивідуальних фізичних вправ на

багатофункціональному апараті “Huber” з біологічним зворотним зв’язком та спрямованих на відновлення постурального балансу при остеосаркопенії в постменопаузі. Принциповою відмінністю пропонованої методики є можливість одночасного впливу на весь опорно-руховий апарат пацієнта, що сприяє динамічному відновленню структурно-функціонального стану м’язової системи: зміцненню м’язів, поліпшенню координації, корекції порушених рухів, що насамкінець запобігає падінням і служить профілактиці низькоенергетичних переломів.

Вперше застосовані методи системного аналізу для оцінки ефективності схем комплексної терапії та реабілітації остеосаркопенії у постменопаузі. Застосування методу аналізу ієрархій дозволило визначити коефіцієнти важливості побудованих критеріїв з точки зору лікаря-травматолога, лікаря-реабілітолога та, що найважливіше, коефіцієнти важливості побудованих критеріїв з урахуванням вимог двох експертів одночасно.

Практичне значення отриманих результатів полягає у такому: визначені критерії прогнозування, ранньої діагностики остеопорозу у жінок в постменопаузі, що працюють під впливом шкідливих факторів виробництва. Модифікована модель FRAХ, з урахуванням впливу на організм шкідливих факторів виробництва як додаткового клінічного фактора ризику перелому у жінок в постменопаузі, дозволяє провести оцінку 10-річної імовірності розвитку основних остеопоротичних переломів серед осіб даної категорії, ще на доклінічному етапі виявити групу ризику та провести своєчасну профілактику і лікування остеопорозу.

Для визначення ступеня тяжкості остеопорозу ($\phi_{\text{тяж}}$) запропонована математична модель, яка також дозволяє, з урахуванням факторів ризику розвитку остеопорозу, своєчасно проводити діагностику та профілактику зниженої мінеральної щільності кісткової тканини, а також оцінку ефективності призначеної терапії (Патенти України на винахід № 117887 від 10.10.2018 р. та корисну модель № 125684 від 25.05.2018 р.).

Розроблений метод неінвазивної діагностики остеомаліції: створено математичну модель, яка дозволяє прогнозувати значення морфологічного

показника при остеомаліяції через доступні лабораторні показники (25(OH)D, СТх, остеопротегерин), за даними рентгенівської денситометрії.

Запропонована ефективна комбінована терапія призначення метаболітів вітаміну D (холекальциферол й альфакальцидол) у корекції структурно-функціональних змін кісткової тканини у жінок в постменопаузі з артеріальною гіпертензією та ожирінням, що працюють в умовах дії шкідливих факторів виробничого середовища (Патенти України на винахід № 116961 від 25.05.2018 р. та корисну модель № 119928 від 10.10.2017 р.).

Встановлена можливість регулювати вміст остеопротегерину та остеокальцину, що нормалізує процеси остеосинтезу за рахунок раннього використання метаболітів вітаміну D та деносумабу.

Запропонована ефективна комбінована терапія, яка включає метаболіти вітаміну D, таргетний препарат деносумаб (ендогенний інгібітор RANKL) і фізичну реабілітацію (багатофункціональний апарат “Huber”, кінезитерапія, балансувальна платформа півсфера “Osport Bosu”) при саркопенії та зниженні мінеральної щільності кісткової тканини у жінок в постменопаузі, що працюють в умовах дії шкідливих факторів виробництва.

Запропоновано застосування фізичної реабілітації з диференційним підходом до вибору індивідуальних фізичних вправ (багатофункціональний апарат “Huber” з біологічно зворотним зв’язком), спрямованих на відновлення постурального балансу, в комплексі з остеотропною терапією, що сприяє ефективному підвищенню функціональних можливостей кістково-м’язової системи: м’язової сили, стійкості, координації рухів, знижує функціональні обмеження; сприяє підвищенню мінеральної щільності кісткової тканини, зменшує ризик падінь і низькоенергетичних переломів, що дозволить знизити кількість випадків виробничого травматизму.

Результати дослідження впроваджено в клінічну практику медико-санітарної частини ДП «Одеський морський торговельний порт», медичний центр ПАТ «Одеський припортовий завод», КУ «Одеський обласний клінічний медичний центр», відділення неврології та реабілітації лікувально-оздоровчого

комплексу «Біла Акація», центр міжрейсової реабілітації та професійного відбору моряків лікувально-оздоровчого комплексу «Біла Акація», ДУ «Інститут медицини праці імені Ю. І. Кундієва НАМН України», на кафедрі професійних хвороб ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України».

Нові теоретичні знання та практичні результати, отримані при виконанні роботи, можуть бути включені у програму навчання студентів, лікарів-інтернів, лікарів-курсантів.

Ключові слова: остеосаркопенія, постменопауза, реабілітація, апарат “Huber”.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Ігнат'єв ОМ, Турчин МІ, Прут'ян ТЛ, Шанигін АВ. Використання сучасних методів діагностики та лікування у хворих на остеопороз. Інтегративна антропологія. 2016;1(27):31-34. *(Здобувачем проведено обстеження пацієнтів, оброблено та узагальнено одержані результати).*

2. Ігнат'єв ОМ, Єрмоленко ТО, Турчин МІ, Прут'ян ТЛ. Сучасні методи оцінки та корекції структурно-функціональних змін кістково-м'язової системи у робітників морегосподарського комплексу. Проблеми остеології. 2016;19(2):37-41. *(Здобувачем сплановано та проведено дослідження, проаналізовано його результати та сформовано висновки).*

3. Ігнат'єв ОМ, Турчин МІ, Прут'ян ТЛ, Шанигін АВ. Прогнозування очікуваних результатів лікування структурно-функціональних змін кістково-м'язової системи залежно від обраної методики лікування. Вісник морської медицини. 2016;1(70):10-14. *(Здобувачем проведено обстеження пацієнтів, оброблено та узагальнено одержані результати, написано висновки).*

4. Ігнат'єв ОМ, Єрмоленко ТО, Прут'ян ТЛ, Турчин МІ, Добровольська ОО, Мацко ОМ. Застосування математичної моделі для оцінки ступеня тяжкості остеопорозу у жінок в постменопаузі з артеріальною гіпертензією та ожирінням. Вісник морської медицини. 2018;1(78):94-100. *(Здобувачем*

проведено обстеження пацієнтів, оброблено та узагальнено одержані результати).

5. Игнатъев АМ, Ермоленко ТА, Панюта АИ, Прутиян ТЛ, Турчин НИ, Добровольская ЕА. Влияние экзогенного аммиака на функциональное состояние печени и уровень витамина D в организме женщин, работающих на химическом производстве. Лабораторная диагностика. Восточная Европа. 2018;7 (1):51-60. *(Здобувачем проведено обстеження пацієнтів, статистичну обробку та узагальнення одержаних результатів).*

6. Игнатъев АМ, Турчин НИ, Прутиян ТЛ, Добровольская ЕА, Майстренко МС. Использование многофункционального аппаратного комплекса для коррекции структурно-функциональных изменений костно-мышечной системы. Вісник морської медицини. 2018;4(81):76-86. *(Здобувачем проведено обстеження пацієнтів, статистичну обробку та узагальнення одержаних результатів).*

7. Игнатъев ОМ, Полівода ОМ, Турчин МІ, Ермоленко ТО, Прутіян ТЛ. Клінічні рекомендації з діагностики, профілактики та лікування остеопорозу. Вісник морської медицини. 2019;3(84):28-38. *(Дисертант був відповідальним виконавцем дослідження, проведено опис літературних даних).*

8. Игнатъев ОМ, Турчин МІ, Панюта ОІ, Прутіян ТЛ. Застосування моделі FRAX для прогнозування ризику переломів у робітників морегосподарського комплексу. Вісник морської медицини. 2019;1(18):21-8. *(Здобувачем проведено обстеження пацієнтів, статистичну обробку та узагальнення одержаних результатів).*

9. Ермоленко ТА, Турчин НИ. «Лучше меньше, да лучше»: новая философия применения витаминно-минеральных комплексов в период беременности и грудного вскармливания. Репродуктивна ендокринологія. 2019;3(47):68-73. *(Здобувачем проведено опис літературних даних та сформовано висновки).*

10. Игнатъев ОМ, Турчин МІ, Ермоленко ТО, Прутіян ТЛ. Структурно-функціональні зміни кістково-м'язової системи при остеомаляції і остеопорозі в постменопаузі. Одеський медичний журнал. 2019;6:36-41. *(Здобувачем*

проведено обстеження пацієнтів, статистичну обробку та узагальнення одержаних результатів).

11. Ignatiev AM, Turchin NI, Ermolenko TA. Morphological and morphometric changes of bone tissue as criterion for diagnosis and choice of therapy in the patients with osteoporosis and osteomalacia. Інтегративна антропологія. 2019;2:23-6. *(Здобувачем проведено обстеження пацієнтів, взяття матеріалу статистичну обробку та узагальнення одержаних результатів).*

12. Ігнат'єв ОМ, Турчин МІ, Єрмоленко ТО, Кічмаренко ОД. Математичне моделювання в диференційній діагностиці остеомалачії та остеопорозу в постменопаузі. Одеський медичний журнал. 2020;1:15-18. *(Здобувачем проведено обстеження пацієнтів, статистичну обробку та узагальнення одержаних результатів).*

13. Ігнат'єв ОМ, Єрмоленко ТО, Турчин МІ, Панюта ОІ, Прут'ян ТЛ. Маркери метаболізму кісткової тканини. Вісник морської медицини. 2020; 2(87):127-48. *(Здобувачем проведено обстеження пацієнтів, статистичну обробку та узагальнення одержаних результатів, підготовлено статтю до друку).*

14. Manasova GS, Andrievsky AG, Didenkul NV, Shpak IV, Turchyn MI, Kuzmin NV. Role of the hormonal system “vitamin D / vitamin D receptors” in the formation of some pregnancy complications. *Репродуктивна ендокринологія*. 2020;1(51):65-8. *(Здобувачем проведено обстеження пацієнтів, статистичну обробку та узагальнення одержаних результатів).*

15. Игнат'єв АМ, Турчин НИ, Ермоленко ТА. Оценка эффективности лечения остеопороза деносуабом и ибандроновой кислотой. Вісник морської медицини. 2020;4:50-6. *(Здобувачем сплановано дослідження, проведено обстеження пацієнтів, статистичну обробку та узагальнення одержаних результатів).*

16. Игнат'єв АМ, Турчин НИ. Комплексная терапия и реабилитация саркопении в постменопаузе. Актуальні проблеми транспортної медицини. 2020;4(62):79-87. *(Здобувачем проведено обстеження пацієнтів, статистичну обробку та узагальнення одержаних результатів).*

17. Игнатъев АМ, Турчин НИ. Инструментальные и биохимические показатели состояния костной ткани при остеомалации и остеопорозе. Травма. 2020. 21(6):22-7. *(Здобувачем сплановано дизайн дослідження та проведено обстеження пацієнтів, статистичну обробку та узагальнення одержаних результатів, написані висновки).*

18. Игнатъев АМ, Турчин НИ, Ермоленко ТА. Постменопаузальная остеосаркопения (обзор литературы и результаты собственных исследований). Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2020;2(26):92-9. *(Здобувачем проведено опис літературних даних та сформовано висновки).*

19. Игнатъев АМ, Турчин НИ, Ермоленко ТА, Манасова ГС, Прутиян ТЛ. Эффективность терапии метаболитами витамина D структурно-функциональных изменений костной ткани у женщин с артериальной гипертензией, ожирением и дефицитом витамина D. *Georgian Medical News*. 2020;6 (303):93-7. *(Здобувачем проведено обстеження пацієнтів, статистичну обробку та узагальнення одержаних результатів).*

20. Turchin NI. Optimization of complex therapy and rehabilitation of the musculoskeletal system in osteosarcopenia and vitamin D deficiency in postmenopausal women. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020;10(1):27-38.

21. Turchin NI. Rehabilitation measures can restore postural balance in osteosarcopenia. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020;10(3):56-62.

22. Ignatiev AM, Turchin NI, Ermolenko TA. Evaluation of osteosarcopenia treatment effectiveness in postmenopausal women. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020;10(4):56-62. *(Здобувачем сплановано дизайн дослідження та проведено обстеження пацієнтів, статистичну обробку та узагальнення одержаних результатів, написані висновки).*

23. Игнатъев ОМ, Прутиян ТЛ, Добровольська ОО, Турчин МІ, Шанигін АВ, патентовласники. Спосіб корекції дефіциту вітаміну D у жінок, які працюють у несприятливих умовах. Патент України UA116961. 2018 трав. 25. 4 с. *(Здобувачем проведено патентний пошук, обстеження пацієнтів, статистичну обробку результатів, написано реферат).*

24. Ігнат'єв ОМ, Єрмоленко ТО, Мацко ОМ, Прутіян ТЛ, Турчин МІ, Добровольська ОО, патентовласники. Спосіб визначення ступеня тяжкості остеопорозу у жінок із артеріальною гіпертензією та ожирінням, які працюють в шкідливих умовах виробництва. Патент України UA 117887. 2018 жовт. 5. 7 с. *(Здобувачем проведено патентний пошук, обстеження пацієнтів, написано реферат).*

25. Ігнат'єв ОМ, Прутіян ТЛ, Добровольська ОО, Турчин МІ, Шанигін АВ, патентовласники. Спосіб корекції дефіциту вітаміну D у жінок, які працюють у несприятливих умовах. Патент України UA 119928. 2017 жовт. 10. 4 с. *(Здобувачем проведено патентний пошук, обстеження пацієнтів, статистичну обробку результатів, написано реферат).*

26. Ігнат'єв ОМ, Єрмоленко ТО, Мацко ОМ, Прутіян ТЛ, Турчин МІ, Добровольська ОО, патентовласники. Спосіб визначення ступеня тяжкості остеопорозу у жінок із артеріальною гіпертензією та ожирінням, які працюють в шкідливих умовах виробництва. Патент України UA 125684. 2018 трав. 25. 7 с. *(Здобувачем проведено патентний пошук, обстеження пацієнтів, написано реферат).*

27. Ігнат'єв ОМ, Прутіян ТЛ, Турчин МІ, Добровольська ОО. Зміни структурно-функціонального стану кісткової тканини в пацієнтів із артеріальною гіпертензією та ожирінням, що працюють в умовах шкідливого виробництва. В: Дімов ВГ, редактор. Сучасні теоретичні та практичні аспекти здорового способу життя. Матеріали II міжнар. наук.-практ. конф.; 2017 серп. 25-27; Одеса, Україна. Одеса; 2017. с. 83-7. *(Здобувачем проведено клінічний аналіз одержаних результатів, написані висновки).*

28. Ігнат'єв ОМ, Прутіян ТЛ, Турчин МІ, Добровольська ОО. Поширеність та зв'язок остеопорозу з артеріальною гіпертензією та ожирінням серед осіб працездатного віку. В: Гоженко АІ, редактор. Профессиональное здоровье работников транспорта как составляющая общественного здоровья в Украине. Матеріали науч.-практ. конф.; 2017 сент. 14-15; Одесса, Украина. Одесса; 2017. с. 74-8.

(Здобувачем проведено клінічний аналіз одержаних результатів, написані висновки).

29. Ігнат'єв ОМ, Єрмоленко ТО, Прутіян ТЛ, Турчин МІ, Добровольська ОО, Мацко ОМ. Стан кісткової тканини у жінок постменопаузального віку з артеріальною гіпертензією та ожирінням, що працюють у несприятливих умовах виробництва. В: Спадкоємність у веденні пацієнта з поліморбідною патологією внутрішніх органів в умовах реформування системи охорони здоров'я. Матеріали наук.-практ. конф. 2018; 26-27 квіт.; Одеса, Україна. Одеський медичний журнал. 2018;3(167):70-1. *(Здобувачем проведено клінічний аналіз одержаних результатів, написані висновки).*

30. Игнат'ев АМ, Турчин НИ, Добровольская ЕА. Эффективность таргетной терапии при нарушении метаболизма костной ткани. Метаболический синдром и другие категории дисметаболизма. Матеріали республік. науч.-практ. конф. с междунар. участием. Ташкент; 2018. с. 45-6. *(Здобувачем проведено клінічний аналіз одержаних результатів, написані висновки).*

31. Ігнат'єв ОМ, Турчин МІ, Шанигін АВ. Особливості кісткового метаболізму у чоловіків із гіпертонічною хворобою, що працюють під впливом несприятливих факторів виробництва. Одеський медичний журнал. 2018; 3(167):73-4. В: Спадкоємність у веденні пацієнта з поліморбідною патологією внутрішніх органів в умовах реформування системи охорони здоров'я. Матеріали наук.-практ. конф. 2018;26-27 квітня; Одеса, Україна. *(Здобувачем проведено клінічний аналіз одержаних результатів, написані висновки).*

32. Turchin NI, Ignatiev AM, Ermolenko TA. Complex correction of structural and functional changes in the musculoskeletal system using kinesitherapy. Abstracts of the World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases. 2018; April 19–22, Krakow, Poland; p. 919. *(Здобувачем проведено клінічний аналіз одержаних результатів, написано висновки).*

33. Ignatiev AM, Turchin NI, Ermolenko TA, Prutiian TL. Efficiency of Application of “Huber” Apparatus in Complex Treatment of Osteoporosis. World

Congress on osteoporosis, osteoarthritis and musculoskeletal diseases, WCO IOF-ESCEO, 2019; April 4–7, Paris, France; p. 946. *(Здобувачем проведено клінічний аналіз одержаних результатів, написані висновки).*

34. Ignatiev AM, Turchin NI, Prutiyan TL. Influence of denosumab on the RANKL/RANK/OPG system and vitamin d level in postmenopausal women. World Congress on osteoporosis, osteoarthritis and musculoskeletal diseases, WCO IOF-ESCEO, 2020; April 2–4, Barcelona. *(Здобувачем проведено клінічний аналіз одержаних результатів, написані висновки, підготовлено тези до друку).*

35. Ігнат'єв ОМ, Єрмоленко ТО, Полівода ОМ, Ярмула КА, Турчин МІ, Кирдогло ГК, Добровольська ОО, Пругіян ТЛ, Шанигін АВ. Сучасні методи діагностики, прогнозування, лікування та профілактики остеопорозу у працівників виробничих підприємств: метод. рекомендації МОЗ України. Київ; 2016. 29 с. *(Здобувачем проведено обстеження пацієнтів, структурування матеріалу, обґрунтування висновків).*

ANNOTATION

Turchin M. I. Pathogenetic features of complex treatment and rehabilitation in sarcopenia and reduction of bone mineral density in postmenopause. – Qualifying scientific work as a manuscript.

Thesis for the degree of Doctor of Medical Sciences by specialty 14.01.33 – Medical Rehabilitation, Physiotherapy and Health Resort (222 – Medicine). – The Odessa National Medical University MH of Ukraine, Odessa, 2021.

The Odessa National Medical University MH of Ukraine, Odessa, 2021.

The thesis presents a new solution of the problem of improving the effectiveness of therapy and rehabilitation for osteosarcopenia taking into account the pathogenetic features of osteoporosis and osteomalacia in postmenopausal women working under hazardous conditions of production, by way of justifying the choice of treatment management and rehabilitation, improvement of methods prognosis, early diagnosis of osteosarcopenia, analysis and assessment of comorbidity, determination of criteria for forecasting and therapy and rehabilitation efficacy evaluation.

In postmenopausal women working under the influence of harmful factors of production, a decrease in bone mineral density was found in 85%, the incidence of osteoporosis was 35%, sarcopenia – 35% of all women with osteoporosis.

Vitamin D deficiency was found in 91.3% of workers, including severe vitamin D deficiency – in 32.9%, vitamin D failure – in 7.5%, the optimal level of vitamin D – in 1.2%. It is proved that vitamin D deficiency and failure are risk factors in the development of osteosarcopenia in postmenopausal women.

Assessment of clinical risk factors and a 10-year risk of major osteoporotic fractures allowed, taking into account the length working experience under the influence of harmful factors of production, to establish that harmful and dangerous working conditions are an independent clinical risk factor for osteoporotic fractures.

Analysis of risk factors of osteoporosis and T-test showed a correlation between T-test and smoking ($r=-0.724$; $p=0.012$), T-test and the number of births in the anamnesis ($r=-0.745$; $p=0.001$), T-test and duration of lactation ($r=-0.694$; $p=0.012$), T-test and propensity to fall ($r=-0.618$; $p=0.008$), T-test and the presence of

fractures in the anamnesis ($r=-0.519$; $p=0.032$), T-criterion and length of working experience under conditions of harmful factors of production ($r=-0.724$; $p=0.024$).

Based on the analysis of risk factors for osteoporosis, a mathematical model for assessing the severity of osteoporosis (φ_{sev}), which allows taking into account additional risk factors for osteoporosis to diagnose the low bone mineral density and monitoring the effectiveness of treatment and prevention (Patent of Ukraine No. 117887 dated 10.10.2018 and utility model No. 125684 dated 25.05.2018).

It was found that the postmenopausal sarcopenia leads to a decrease in muscle mass, strength, functionality, as well as to a decrease in bone mineral density, which increases the risk of falls and low-energy fractures: incoordination and Frax All ($r=-0.67$; $p=0.05$), equilibrium and Frax All ($r=0.64$; $p=0.05$), risk of falls and Frax All ($r=0.62$; $p=0.05$), dynamometry and Frax All ($r=-0.77$; $p=0.05$), echogenicity of muscle tissue and Frax All ($r=0.53$; $p=0.05$).

In postmenopausal women with osteomalacia, in comparison with postmenopausal women with osteoporosis, significantly pronounced ($p<0.05$) changes in the structural and functional state of bone tissue (BMD neck, T-test neck and Z-test neck), resorption biochemical markers, as well as a significantly low ($p<0.05$) level of 25-hydroxyvitamin D and osteoprotegerin.

Differences in morphometric parameters of bone formation and bone resorption in patients with osteoporosis and osteomalacia were revealed. In osteomalacia, the qualitative characteristics (strength) of bone tissue are reduced due to metabolic disorders, with osteoporosis – due to both metabolic changes and imbalance at the cellular level during the bone tissue reconstruction.

Based on the detected morphometric changes of bone tissue in osteoporosis and osteomalacia, a mathematical model was created that allows to predict the value of the morphological indicator “High functional activity of bone cell nuclei” in osteomalacia and osteoporosis through the other – the simplest and most accessible laboratory indicators (1 type C telopeptide, osteoprotegerin), according to X-ray densitometry and examination on the “Insight TM” device – algometry and inclinometry.

It was found that the level of osteoprotegerin is a predictor of bone loss and indicates a violation of bone remodeling: osteoprotegerin and C-terminal telopeptide ($r=-0.773$; $p=0.001$), osteoprotegerin and osteocalcin ($r=0.548$; $p=0.008$); osteoprotegerin and 25-hydroxyvitamin D ($r=0.674$; $p=0.025$), T-test and osteoprotegerin ($r=0.601$; $p=0.012$).

It is established that the balance between 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone ($r=-0.575$; $p=0.004$) is a key regulator of muscle strength, parathyroid hormone is able to modulate the muscle function through the increase of intracellular calcium. The level of 25-hydroxyvitamin D plays an important role in metabolic processes in the musculoskeletal system, affects muscle strength and its contractile capacity: electromyography ($r=0.937$; $p=0.001$), thermography ($r=0.922$; $p=0.003$), inclinometry ($r=0.920$; $p=0.004$), dynamometry ($r=0.936$; $p=0.001$), algometry ($r=0.926$; $p=0.002$).

It is shown that postmenopausal muscle adynamia causes changes in muscle tissue composition, changes in body composition, characterized by a significant increase in the accumulation of intramuscular fat and connective tissue and leads to higher ultrasound echogenicity: echogenicity of muscle tissue and dynamometry ($r=-0.75$; $p=0.05$), with a muscle width ($r=0.78$; $p=0.05$) and with a pennation angle ($r=0.99$; $p=0.05$).

An effective combination therapy has been proposed and tested, including vitamin D metabolites, the targeted drug denosumab (endogenous RANKL inhibitor) and physical rehabilitation (“Huber” multifunction device, kinesitherapy, hemispheric balancing platform “Osport bosu”) in sarcopenia and decrease in mineral bone density in postmenopausal women working under the influence of harmful factors of production.

The use of effective ($p<0.05$) physical rehabilitation with a differentiated approach to the choice of individual exercises (multifunctional device “Huber” with biological feedback) helps to restore postural balance, which allows in an integrated way to assess and monitor the accuracy of exercise with taking into account time, space and effort in postmenopausal women with osteosarcopenia.

Methods of system analysis and the theory of multicriteria optimization were applied, which allowed to develop criteria for assessing the effectiveness of treatment, which are based on the most important indicators of health in postmenopausal women with osteosarcopenia and made it possible to compare health changes in people with different initial conditions and implement comprehensive approach in assessing the effectiveness of treatment.

The method of hierarchy analysis allowed to determine the coefficients of importance of the constructed criteria from the point of view of a traumatologist, a rehabilitologist, and the most important thing – to determine the coefficients of significance of the constructed criteria taking into account the requirements of two experts simultaneously.

Based on a comprehensive systemic approach to multi-criteria evaluation, it was found that the most effective method of treatment is “Huber” + osteotropic therapy.

The scientific novelty of the results is to solve the problem of improving the effectiveness of therapy and rehabilitation with osteosarcopenia, taking into account the pathogenetic features of osteoporosis and osteomalacia in postmenopausal women working in hazardous conditions, by justifying the choice of treatment and rehabilitation management, improvement of prognostic methods, early diagnosis of osteosarcopenia, determination of criteria for predicting and evaluating the effectiveness of therapy and rehabilitation.

For the first time, the criteria for predicting and early diagnosis of osteosarcopenia in postmenopausal women working under the influence of harmful factors of production have been determined. The modified FRAX model taking into account the impact on the body of postmenopausal women of harmful factors of production as an additional clinical risk factor for fracture, which allows to assess the 10-year probability of major osteoporotic fractures among people in this category.

For the first time, the features of bone remodeling (osteoprotegerin, parathyroid hormone, vitamin D, osteocalcin and type I collagen C-telopeptide) in osteosarcopenia in postmenopausal women working under the influence of harmful production factors were studied.

The features of structural and functional changes of musculoskeletal tissue with osteosarcopenia in postmenopausal women working under the influence of harmful factors of production were studied for the first time.

For the first time, clinical and functional relationships between indicators of bone remodeling, bone mineral density, ultrasound parameters of musculoskeletal tissue, indicators of functional status of bone and muscle tissue, body mass index, carbohydrate metabolism, working experience in workers with postmenopausal osteosarcopenia, working under the influence of harmful factors of production were identified and studied.

For the first time a method of non-invasive differentiated diagnosis of osteomalacia and osteoporosis by mathematical modeling was developed: possibility to predict the value of morphological index “High functional activity of bone cell nuclei” in osteomalacia due to available laboratory parameters and X-ray densitometry.

For the first time, pathogenetically grounded therapy complexes have been developed, which include vitamin D metabolites and the targeted drug denosumab, physical rehabilitation (“Huber” multifunction device, kinesitherapy, “Osport Bosu” hemisphere balancing platform) with sarcopenia and osteoma.

For the first time, a rehabilitation complex has been developed, which consists of a differentiated approach to the choice of individual exercises on a multifunctional device “Huber” with biological feedback and aimed at restoring postural balance in postmenopausal osteosarcopenia. The main difference of the proposed technique is a possibility of simultaneous affect on the whole musculoskeletal system of the patient, which contributes to the dynamic restoration of the structural and functional state of the muscular system: muscle strengthening, coordination improvement, correction of impaired movements, which ultimately prevents falls and prevents low-energy fractures.

For the first time the methods of system analysis were used to evaluate the effectiveness of complex therapy and rehabilitation schemes of osteosarcopenia in postmenopause. The application of the method of hierarchy analysis allowed to

determine the coefficients of importance of the constructed criteria from the point of view of a traumatologist, a rehabilitologist and, the most important thing – the coefficients of significance of the constructed criteria taking into account the requirements of two experts simultaneously.

The practical significance of the obtained results is as follows: defined criteria for forecasting, early diagnosis of osteoporosis in postmenopausal women working under the influence of harmful factors of production. The modified FRAX model, taking into account the impact on the body of harmful factors of production as an additional clinical risk factor for fracture in postmenopausal women, allows to assess the 10-year probability of major osteoporosis fractures among people in this category, to identify risk groups and conduct timely prevention and treatment of osteoporosis at the pre-clinical stage.

To determine the severity of osteoporosis (φ_{sev}), a mathematical model is proposed, which also allows, taking into account risk factors for osteoporosis, timely diagnosis and prevention of low bone mineral density, as well as assessing the effectiveness of prescribed therapy [Patents of Ukraine No. 117887 of 10.10.2018 and utility model No.125684 dated 25.05.2018).

A method of non-invasive diagnosis of osteomalacia has been developed: a mathematical model has been created that allows predicting the value of morphological parameters in osteomalacia through available laboratory parameters (25(OH)D, type 1 C-telopeptide, osteoprotegerin), according to X-ray densitometry.

An effective combination therapy of vitamin D metabolites (cholecalciferol and alfacalcidol) in the correction of structural and functional changes of bone tissue in postmenopausal women with arterial hypertension and obesity, working under the influence of harmful factors of the production. Patents of Ukraine No. 116961 of 25.05.2018 and utility model No. 119928 dated 10.10.2017).

It is possible to regulate the content of osteoprotegerin and osteocalcin, which normalizes the processes of osteosynthesis due to the early use of metabolites of vitamin D and denosumab.

An effective combination therapy has been proposed, which includes vitamin D metabolites, the targeted drug denosumab (endogenous RANKL inhibitor) and physical rehabilitation (“Huber“ multifunctional device, kinesitherapy, “Osport Bosu” hemisphere balancing platform) in sarcopenia and decrease of bone mineral density in postmenopausal women working under conditions of harmful factors of production.

It is proposed to apply physical rehabilitation with a differential approach to the choice of individual exercises (multifunctional device “Huber” with biological feedback), aimed at restoring postural balance, in combination with osteotropic therapy, which effectively increases the functionality of the musculoskeletal system: muscle strength, stability, coordination of movements, reduces functional limitations; helps to increase bone mineral density, reduces the risk of falls and low-energy fractures, which will reduce the number of cases of occupational injuries.

The results of the study were introduced into the clinical practice of the medical and sanitary part of the State Enterprise "Odessa Commercial Sea Port", medical center of the Odessa Port Plant, Odessa Regional Clinical Medical Center, Department of Neurology and Rehabilitation of the treatment complex “Belaia Akatsia”, center of the post-voyage rehabilitation and professional selection of seamen of the treatment complex “Belaia Akatsia”, SI "Institute of Occupational Medicine named after Yu.I Kundiev NAMS of Ukraine", at the Department of Occupational Diseases of the State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine".

New theoretical knowledge and practical results obtained during the work can be included in the curriculum of students, interns.

Key words: osteocarcopenia, postmenopause, rehabilitation, “Huber” device.

LIST OF PUBLICATIONS ON THE SUBJECT OF THE THESIS

1. Ihnatiev OM, Turchyn MI, Prutiian TL, Shanyhin AV. Vykorystannia suchasnykh metodiv diahnostryky ta likuvannia u khvorykh na osteoporoz.

Intehratyvna antropolohiia. 2016;1(27):31-4. *(Zdobuvachem provedeno obstezhennia patsiientiv, obrobleno ta uzahalнено oderzhani rezultaty).*

2. Ihnatiev OM, Yermolenko TO, Turchyn MI, Prutiian TL. Suchasni metody otsinky ta korektsii strukturno-funktsionalnykh zmin kistkovo-miazovoi systemy u robitnykiv morehospodarskoho kompleksu. Problemy osteolohii. 2016;19(2):37-41. *(Zdobuvachem splanovano ta provedeno doslidzhennia, proanalizovano yoho rezultaty ta sformovano vysnovky).*

3. Ihnatiev OM, Turchyn MI, Prutiian TL, Shanyhin AV. Prohnozuvannia ochikuvanykh rezultativ likuvannia strukturno-funktsionalnykh zmin kistkovo-miazovoi systemy zalezho vid obranoi metodyky likuvannia. Visnyk morskoi medytsyny. 2016;1(70):10-14. *(Zdobuvachem provedeno obstezhennia patsiientiv, obrobleno ta uzahalнено oderzhani rezultaty, napysano vysnovky).*

4. Ihnatiev OM, Yermolenko TO, Prutiian TL, Turchyn MI, Dobrovolska OO, Matsko OM. Zastosuvannia matematychnoi modeli dlia otsinky stupenia tiazhkosti osteoporozy u zhinok v postmenopauzi z arterialnoiu hipertenziieiu ta ozhyrinniam. Visnyk morskoi medytsyny. 2018;1(78):94-100. *(Zdobuvachem provedeno obstezhennia patsiientiv, obrobleno ta uzahalнено oderzhani rezultaty).*

5. Ihnatiev AM, Yermolenko TA, Paniuta AI, Prutyian TL, Turchyn NI, Dobrovolskaia EA. Vlyiane ekzogennoho ammyaka na funktsyonalnoe sostoianye pecheny i uroven vitamina D v orhanizme zhenshchyn, rabotaiushchikh na khimicheskomykh proizvodstve. Laboratornaia diahnostika. Vostochnaia Evropa. 2018;7(1):51-60. *(Zdobuvachem provedeno obstezhennia patsiientiv, statystychnu obrobku ta uzahalnennia oderzhanykh rezultativ).*

6. Ignatiev AM, Turchin NI, Prutiian TL, Dobrovolskaia EA, Maistrenko MS. Ispolzovanie mnogofunktsionalnogo apparatnogo kompleksa dlia korektsii strukturno-funktsionalnykh izmeneniy kostno-myshechnoi systemy. Visnyk morskoi meditsini. 2018;4(81):76-86. *(Zdobuvachem provedeno obstezhennia patsiientiv, statystychnu obrobku ta uzahalnennia oderzhanykh rezultativ).*

7. Ihnatiev OM, Polivoda OM, Turchyn MI, Yermolenko TO, Prutiian TL. Klinichni rekomendatsii z diahnostyky, profilaktyky ta likuvannia osteoporozy.

Visnyk morskoi medytsyny. 2019;3(84):28-38. *(Dysertant buv vidpovidalnym vykonavtsem doslidzhennia, provedeno opys literaturnykh danykh).*

8. Ihnatiev OM, Turchyn MI, Paniuta OI, Prutiian TL. Zastosuvannia modeli FRAX dlia prohnozuvannia ryzyku perelomiv u robitnykiv morehospodarskoho kompleksu. Visnyk morskoi medytsyny. 2019;1(18):21-8. *(Zdobuvachem provedeno obstezhennia patsientiv, statystychnu obrobku ta uzahalnennia oderzhanykh rezultativ).*

9. Yermolenko TA, Turchin NI. “Luchshe menshe, da luchshe”: novaia filosofiiia primeneniia vitaminno-mineralnykh kompleksov v period beremennosti i grudnoho vskarmlivaniia. Reproduktyvna endokrynolohiia. 2019;3(47):68-73. *(Zdobuvachem provedeno opys literaturnykh danykh ta sformovano vysnovky).*

10. Ihnatiev OM, Turchyn MI, Yermolenko TO, Prutiian TL. Strukturno-funktsionalni zminy kistkovo-miazovoi systemy pry osteomaliatsii i osteoporozi v postmenopauzi. Odeskyi medychnyi zhurnal. 2019;6:36-41. *(Zdobuvachem provedeno obstezhennia patsientiv, statystychnu obrobku ta uzahalnennia oderzhanykh rezultativ).*

11. Ignatiev AM, Turchin NI, Ermolenko TA. Morphological and morphometric changes of bone tissue as criterion for diagnosis and choice of therapy in the patients with osteoporosis and osteomalacia. Intehratyvna antropolohiia. 2019;2:23-6. *(Zdobuvachem provedeno obstezhennia patsientiv, vziattia materialu, statystychnu obrobku ta uzahalnennia oderzhanykh rezultativ).*

12. Ihnatiev OM, Turchyn MI, Yermolenko TO, Kichmarenko OD. Matematychni modeliuvannia v dyferentsiyniy diahnostytsi osteomaliatsii ta osteoporozi v postmenopauzi. Odeskyi medychnyi zhurnal. 2020;1:15-18. *(Zdobuvachem provedeno obstezhennia patsientiv, statystychnu obrobku ta uzahalnennia oderzhanykh rezultativ).*

13. Ihnatiev OM, Yermolenko TO, Turchyn MI, Paniuta OI, Prutiian TL. Markery metabolizmu kistkovoii tkanyny. Visnyk morskoi medytsyny. 2020; 2(87):127-48. *(Zdobuvachem provedeno obstezhennia patsientiv, statystychnu obrobku ta uzahalnennia oderzhanykh rezultativ, pidhotovleno stattiu do druku).*

14. Manasova GS, Andrievsky AG, Didenkul NV, Shpak IV, Turchyn MI, Kuzmin NV. Role of the hormonal system “vitamin D / vitamin D receptors” in the formation of some pregnancy complications. *Reproduktyvna endokrynolohiia*. 2020;1(51):65-8. *(Zdobuvachem provedeno obstezhennia patsientiv, statystychnu obrobku ta uzahalnennia oderzhanykh rezultativ)*.

15. Ignatiev AM, Turchyn NY, Yermolenko TA. Otsenka effektivnosti lechenia osteoporoza denosumabom I ibandronovoi kislotoi. *Visnyk morskoi medytsyny*. 2020;4:50-6. *(Zdobuvachem splanovano doslidzhennia, provedeno obstezhennia patsientiv, statystychnu obrobku ta uzahalnennia oderzhanykh rezultativ)*.

16. Ignatiev AM, Turchyn NI. Kompleksnaia terapia i reabilitatsia sarkopenii v postmenopauze. *Aktualni problemy transportnoi medytsyny*. 2020;4(62):79-87. *(Zdobuvachem provedeno obstezhennia patsientiv, statystychnu obrobku ta uzahalnennia oderzhanykh rezultativ)*.

17. Ignatiev AM, Turchyn NI. Instrumentalnye i biokhimicheskie pokazateli sostoianiia kostnoi tkani pri osteomalitsii i osteoporoze. *Travma*. 2020. 21(6):22-7. *(Zdobuvachem splanovano dyzain doslidzhennia, provedeno obstezhennia patsientiv, statystychnu obrobku ta uzahalnennia oderzhanykh rezultativ, napysani vysnovky)*.

18. Ihnatiev AM. Turchyn MI, Yermolenko TA. Postmenopauzalnaia osteosarkopenia (obzor literatury i rezultaty sobstvennykh issledovaniy). *Aktualni pytannia pediatrii, akusherstva ta hinekolohii*. 2020;2(26):92-9. *(Zdobuvachem provedeno opys literaturnykh danykh ta sformovano vysnovky)*.

19. Ignatiev AM, Turchyn NI, Yermolenko TA, Manasova GS, Prutyian TL. Effektivnost terapii metabolitami vitamina D strukturno-funktsionalnykh izmeneniy kostnoi tkani u zhenshchin s arterialnoi gipertenziey, ozhireniem i defitsitom vitamina D. *Georgian Medical News*. 2020;6(303):93-7. *(Zdobuvachem provedeno obstezhennia patsientiv, statystychnu obrobku ta uzahalnennia oderzhanykh rezultativ)*.

20. Turchin NI. Optimization of complex therapy and rehabilitation of the musculoskeletal system in osteosarcopenia and vitamin D deficiency in postmenopausal women. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020;10(1):27-38.

21. Turchin NI. Rehabilitation measures can restore postural balance in osteosarcopenia. Journal of Education, Health and Sport. 2020;10(3):56-62.

22. Ignatiev AM, Turchin NI, Ermolenko TA. Evaluation of osteosarcopenia treatment effectiveness in postmenopausal women. Journal of Education, Health and Sport. 2020;10(4):56-62. *(Zdobuvachem splanovano dyzain doslidzhennia ta provedeno obstezhennia patsientiv, statystychnu obrobku ta uzahalennia oderzhanykh rezultativ, napysani vysnovky).*

23. Ihnatiev OM, Prutiian TL, Dobrovolska OO, Turchyn MI, Shanyhin AV, patentovlasnyky. Sposib korektsii defitsytu vitaminu D u zhinok, iaki pratsiuiut u nespriyatlyvykh umovakh. Patent Ukrainy UA116961. 2018 trav. 25. 4 s. *(Zdobuvachem provedeno patentnyi poshuk, obstezhennia patsientiv, statystychnu obrobku rezultativ, napysano referat).*

24. Ihnatiev OM, Yermolenko TO, Matsko OM, Prutiian TL, Turchyn MI, Dobrovolska OO, patentovlasnyky. Sposib vyznachennia stupenia tiazhkosti osteoporozu u zhinok iz arterialnoiu hipertenziieiu ta ozhyrinniam, iaki pratsiuiut v shkidlyvykh umovakh vyrobnytstva. Patent Ukrainy UA 117887. 2018 zhovt. 5. 7 s. *(Zdobuvachem provedeno patentnyi poshuk, obstezhennia patsientiv, napysano referat).*

25. Ihnatiev OM, Prutiian TL, Dobrovolska OO, Turchyn MI, Shanyhin AV, patentovlasnyky. Sposib korektsii defitsytu vitaminu D u zhinok, iaki pratsiuiut u nespriyatlyvykh umovakh. Patent Ukrainy UA 119928. 2017 zhovt. 10. 4 s. *(Zdobuvachem provedeno patentnyi poshuk, obstezhennia patsientiv, statystychnu obrobku rezultativ, napysano referat).*

26. Ihnatiev OM, Yermolenko TO, Matsko OM, Prutiian TL, Turchyn MI, Dobrovolska OO, patentovlasnyky. Sposib vyznachennia stupenia tiazhkosti osteoporozu u zhinok iz arterialnoiu hipertenziieiu ta ozhyrinniam, iaki pratsiuiut v shkidlyvykh umovakh vyrobnytstva. Patent Ukrainy UA 125684. 2018 trav. 25. 7 s. *(Zdobuvachem provedeno patentnyi poshuk, obstezhennia patsientiv, napysano referat).*

27. Ihnatiev OM, Prutiian TL, Turchyn MI, Dobrovolska OO. Zminy strukturno-funktsionalnogo stanu kistkovoii tkanyny v patsientiv iz arterialnoiu

hipertenziieiu ta ozhyrinniam, shcho pratsiuiut v umovakh shkidlyvoho vyrobnytstva. V: Dimov VH, redaktor. Suchasni teoretychni ta praktychni aspekty zdorovoho sposobu zhyttia. Materialy II Mizhnar. nauk.-prakt. konf.; 2017 serp. 25-27; Odesa, Ukraina. Odesa; 2017. s. 83-7. *(Zdobuvachem provedeno klinichnyi analiz oderzhanykh rezultativ, napysani vysnovky)*.

28. Ihnatiev OM, Prutiian TL, Turchyn MI, Dobrovolska OO. Poshyrenist ta zviazok osteoporozu z arterialnoiu hipertenziieiu ta ozhyrinniam sered osib pratsezdatnoho viku. V: Hozhenko AI, redaktor. Professionalnoe zdorovie robotnikov transporta kak sostavliaiushchaia obshchestvennogo zdorovia v Ukraine. Materialy nauch.-prakt. konf.; 2017 sent. 14-15; Odessa, Ukraina. Odessa; 2017. s. 74-8. *(Zdobuvachem provedeno klinichnyi analiz oderzhanykh rezultativ, napysani vysnovky)*.

29. Ihnatiev OM, Yermolenko TO, Prutiian TL, Turchyn MI, Dobrovolska OO, Matsko OM. Stan kistkovoï tkanyny u zhinok postmenopauzalnoho viku z arterialnoiu hipertenziieiu ta ozhyrinniam, shcho pratsiuiut u nespriatlyvykh umovakh vyrobnytstva. Odeskyi med. zhurn. 2018;3(167):70-1. V: Spadkoiemnist u vedenni patsiienta z polimorbidnoiu patolohiieiu vnutrishnikh orhaniv v umovakh reformuvannia systemy okhorony zdorovia. Materialy nauk.-prakt. konf. 2018; 26-27 kvit.; Odesa, Ukraina. *(Zdobuvachem provedeno klinichnyi analiz oderzhanykh rezultativ, napysani vysnovky)*.

30. Ignatiev AM, Turchyn NI, Dobrovolskaia EA. Effektivnost targetnoyterapii pri narushenii metabolyzma kostnoi tkani. Metabolicheskiiy syndrom i drugye kategorii dismetabolizma. Materialy respublyk. nauch.-prakt. konf. s mezhdunar. uchastiem. Tashkent; 2018. s. 45-6. *(Zdobuvachem provedeno klinichnyi analiz oderzhanykh rezultativ, napysani vysnovky)*.

31. Ihnatiev OM, Turchyn MI, Shanyhin AV. Osoblyvosti kistkovoho metabolizmu u cholovikiv iz hipertonicnoiu khvoroboïu, shcho pratsiuiut pid vplyvom nespriatlyvykh faktoriv vyrobnytstva. Odeskyi medychnyi zhurnal. 2018; 3(167):73-4. V: Spadkoiemnist u vedenni patsiienta z polimorbidnoiu patolohiieiu vnutrishnikh orhaniv v umovakh reformuvannia systemy okhorony zdorovia. Materialy nauk.-prakt. konf. 2018;26-27 kvit.; Odesa, Ukraina. *(Zdobuvachem provedeno klinichnyi analiz oderzhanykh rezultativ, napysani vysnovky)*.

32. Turchin NI, Ignatiev AM, Ermolenko TA. Complex correction of structural and functional changes in the musculoskeletal system using kinesitherapy. Abstracts of the World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases. 2018; April 19–22, Krakow, Poland; r. 919. *(Zdobuvachem provedeno klinichniy analiz oderzhanykh rezultativ, napysano vysnovky)*.

33. Ignatiev AM, Turchin NI, Ermolenko TA, Prutiian TL. Efficiency of Application of “Huber” Apparatus in Complex Treatment of Osteoporosis. World Congress on osteoporosis, osteoarthritis and musculoskeletal diseases, WCO IOF-ESCEO, 2019; April 4–7, Paris, France; r. 946. *(Zdobuvachem provedeno klinichniy analiz oderzhanykh rezultativ, napysani vysnovky)*.

34. Ignatiev AM, Turchin NI, Prutiyan TL. Influence of denosumab on the RANKL/RANK/OPG system and vitamin D level in postmenopausal women. World Congress on osteoporosis, osteoarthritis and musculoskeletal diseases, WCO IOF-ESCEO, 2020; April 2–4, Barcelona. *(Zdobuvachem provedeno klinichniy analiz oderzhanykh rezultativ, napysani vysnovky, pidhotovleno tezy do druku)*.

35. Ihnatiev OM, Yermolenko TO, Polivoda OM, Yarmula KA, Turchyn MI, Kyrdohlo HK, Dobrovolska OO, Prutiian TL, Shanyhin AV. Suchasni metody diahnozyky, prohnozuvannia, likuvannia ta profilaktyky osteoporozu u pratsivnykiv vyrobnychkykh pidpryiemstv: metod. rekomendatsii MOZ Ukrainy. Kyiv; 2016. 29 s. *(Zdobuvachem provedeno strukturyzatsiiu materialu, obgruntuvannia vysnovkiv)*.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ І СКОРОЧЕНЬ	34
ВСТУП.....	36
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ	
КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ І РЕАБІЛІТАЦІЇ ПРИ САРКОПЕНІЇ	
ТА ЗНИЖЕННІ МІНЕРАЛЬНОЇ ЩІЛЬНОСТІ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ	
В ПОСТМЕНОПАУЗІ З МЕТОЮ ЗАПОБІГАННЯ ПЕРЕЛОМАМ	
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	45
1.1 Аналіз поширеності зниження мінеральної щільності кісткової	
тканини та саркопенії в постменопаузі у світі, в Україні та в умовах	
виробництва	45
1.2 Сучасний погляд на патогенез зниження мінеральної	
щільності кісткової тканини при остеосаркопенії	48
1.2.1 Особливості патогенезу при остеомалаяції.....	48
1.2.2 Особливості патогенезу при саркопенії.....	52
1.3 Сучасний погляд на діагностику зниження мінеральної щільності	
кісткової тканини при остеомалаяції та саркопенії.....	57
1.4 Можливості терапії остеопорозу, остеомалаяції, саркопенії	60
1.4.1 Роль метаболітів вітаміну D у корекції структурно-	
функціональних порушень кісткової та скелетно-м'язової	
системи в постменопаузі	60
1.4.1.1 Метаболіти вітаміну D і остеопороз	62
1.4.1.2 Метаболіти вітаміну D і остеомалаяція	64
1.4.1.3 Метаболіти вітаміну D і саркопенія	65
1.4.2 Сучасний погляд на застосування бісфосфонатів	
і деносумабу в терапії метаболічних захворювань кістково-	
м'язової системи.....	68

1.5 Реабілітація пацієнтів із остеосаркопенією та остеомаляцією (сучасний погляд на підтримку постурального балансу в нормі та при патології).....	77
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	86
2.1 Загальна характеристика хворих	87
2.2 Методи досліджень	89
2.2.1 Клінічне обстеження	89
2.2.2 Лабораторні методи дослідження	90
2.2.3 Морфометричні методи дослідження.....	91
2.2.4 Інструментальне дослідження	92
2.2.4.1 Метод ультразвукової денситометрії	92
2.2.4.2 Метод двоенергетичної рентгенівської абсорбційної денситометрії.....	92
2.2.4.3 Ультразвукове дослідження основних УЗ-параметрів скелетно-м'язової тканини.....	93
2.2.5 Функціональне дослідження	95
2.2.5.1 Комплекс для реєстрації та обробки біосигналів у вертебрології “Insight TM”	95
2.2.5.2 Багатофункціональний апарат “Huber”	96
2.2.5.3 Функціональні тести оцінки стану скелетно-м'язової тканини.....	97
2.3 Методи лікування.....	98
2.3.1 Остеотропна терапія	98
2.3.2 Застосування в реабілітації багатофункціонального апарата “Huber”	100
2.3.3 Застосування в реабілітації кінезитерапії.....	104
2.3.4 Особливості застосування балануючої платформи “Osport Bosu”	108
2.4 Методи статистичної обробки результатів досліджень	109

РОЗДІЛ 3 КІСТКОВЕ РЕМОДЕЛЮВАННЯ І СТРУКТУРНО- ФУНКЦІОНАЛЬНІ ПОРУШЕННЯ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ЖІНОК В ПОСТМЕНОПАУЗІ ЗІ ЗНИЖЕННЯМ МІНЕРАЛЬНОЇ ЩІЛЬНОСТІ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ, ЩО ПРАЦЮЮТЬ ПІД ВПЛИВОМ ШКІДЛИВИХ ФАКТОРІВ ВИРОБНИЦТВА	113
3.1 Клінічна характеристика жінок у постменопаузі зі зниженою мінеральною щільністю кісткової тканини	113
3.2 Фактори ризику розвитку остеопорозу та десятирічний ризик розвитку переломів.....	116
3.3 Стан фосфорно-кальцієвого обміну	124
3.4 Дослідження біохімічних маркерів кісткового ремоделювання.	127
3.5 Стан мінеральної щільності кісткової тканини	129
3.6 Ступінь тяжкості остеопорозу у жінок в постменопаузі.....	134
 РОЗДІЛ 4 МОРФОЛОГІЧНІ ТА МОРФОМЕТРИЧНІ ЗМІНИ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ЖІНОК В ПОСТМЕНОПАУЗІ.....	139
 РОЗДІЛ 5 МАТЕМАТИЧНЕ МОДЕЛЮВАННЯ В ПРОГНОЗУВАННІ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОРУШЕНЬ КІСТКОВОЇ ТА М'ЯЗОВОЇ ТКАНИНИ У ЖІНОК В ПОСТМЕНОПАУЗІ.....	150
 РОЗДІЛ 6 СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ПОРУШЕННЯ СКЕЛЕТНО- М'ЯЗОВОЇ ТКАНИНИ У ЖІНОК В ПОСТМЕНОПАУЗІ ЗІ ЗНИЖЕННЯМ МІНЕРАЛЬНОЇ ЩІЛЬНОСТІ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ, ЩО ПРАЦЮЮТЬ ПІД ВПЛИВОМ ШКІДЛИВИХ ФАКТОРІВ ВИРОБНИЦТВА.....	156
6.1 Стан м'язової тканини за даними ультразвукового дослідження	156
6.2 Стан м'язової тканини за даними “Insight TM”	159
6.3 Стан м'язової тканини за даними функціональних тестів	162

РОЗДІЛ 7 РЕЗУЛЬТАТИ КОРЕКЦІЇ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОРУШЕНЬ КІСТКОВОЇ ТА СКЕЛЕТНО-М'ЯЗОВОЇ ТКАНИНИ У ЖІНОК В ПОСТМЕНОПАУЗІ, ЩО ПРАЦЮЮТЬ ПІД ВПЛИВОМ ШКІДЛИВИХ ФАКТОРІВ ВИРОБНИЦТВА	166
7.1 Комплексне лікування метаболітами вітаміну D і деносумабом, метаболітами вітаміну D та ібандроновою кислотою у жінок в постменопаузі з остеосаркопенією	166
7.2 Терапія метаболітами вітаміну D структурно-функціональних змін кісткової тканини у жінок в постменопаузі з остеопорозом.....	169
7.3 Остеотропна терапія та реабілітація з включенням багатофункціонального комплексу “Huber”	177
7.4 Остеотропна терапія та реабілітація з включенням багатофункціонального комплексу “Huber” та півсфери “Osport Bosu”	183
7.5 Остеотропна терапія та реабілітація з включенням багатофункціонального комплексу “Huber”, кінезитерапії.....	185
 РОЗДІЛ 8 ВИБІР МЕТОДУ ЛІКУВАННЯ ЯК БАГАТОКРИТЕРІАЛЬНА ЗАДАЧА ОЦІНЮВАННЯ.....	197
8.1 Критерії оцінки ефективності лікування жінок у постменопаузі з остеосаркопенією	197
8.2 Визначення коефіцієнтів важливості розроблених критеріїв оцінки ефективності лікування постменопаузальних жінок з остеосаркопенією за допомогою методу аналізу ієрархій	220
8.3 Парето-оптимальність у задачі вибору методу лікування за системою розроблених критеріїв оцінки ефективності лікування..	226
 РОЗДІЛ 9 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	231
ВИСНОВКИ.....	277

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	282
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	284
ДОДАТКИ.....	334
Додаток А Список наукових праць, опублікованих за темою дисертації.....	335
Додаток Б Відомості про апробацію результатів дисертації.....	342
Додаток В Акти впровадження	343
Додаток Г Метод аналізу ієрархій.....	353
Додаток Д Реалізація методу аналізу ієрархій для розв’язання задачі вибору методу лікування хворих на остеосаркопенію у постменопаузі.....	361
Додаток Е Задачі багатокритеріальної оптимізації	372

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ,
СИМВОЛІВ І СКОРОЧЕНЬ

БЗЗ	– біологічний зворотний зв'язок
БФ	– бісфосфонати
ВФА	– висока функціональна активність
ДЕРА	– двоенергетична рентгенівська абсорбціометрія
ДВД	– дефіцит вітаміну D
ІМТ	– індекс маси тіла
КМС	– кістково-м'язова система
КТ	– кісткова тканина
КФР	– клінічні фактори ризику
МАІ	– метод аналізу ієрархій
МС	– метаболічний синдром
МЦКТ	– мінеральна щільність кісткової тканини
НВД	– недостатність вітаміну D
ОБ	– остеобласти
ОВД	– оптимальний рівень вітаміну D
ОК	– остеокальцин
ОМ	– остеомаляція
ОП	– остеопороз
Оп	– остеопенія
ОРГ	– остеопротегерин
ОСП	– остеосаркопенія
ОСПЖ	– остеосаркопенічне ожиріння
ПМ	– постменопауза
ПТГ	– паратгормон
РА	– ревматоїдний артрит
СМТ	– скелетно-м'язова тканина
СП	– саркопенія
УЗД	– ультразвукова денситометрія
ШФВ	– шкідливі фактори виробництва
Algometry	– больова чутливість
BMD	– bone mineral density (мінеральна щільність кісткової тканини)
ЕМГ	– поверхнева електроміографія
β-СТх	– С-телопептид колагену I типу

25(OH)D	– 25-гідроксивітамін D
T-критерій	– кількість стандартних відхилень, на яку встановлене значення МЦКТ вище або нижче середнього показника для молодих здорових осіб віком 20 років
Z-критерій	– кількість стандартних відхилень, на яку встановлене значення МЦКТ вище або нижче середнього показника для того ж віку
RANKL	– ліганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа-B
PWP	– pulse wave profiler (варіабельність серцевого ритму)
ROM	– range of motion (гнучкість хребта, інклінометрія)
SOS	– speed of sound (швидкість проведення ультразвуку)
Thermal	– термографія
Frax All	– десятирічний ризик основного остеопоротичного перелому
Frax hip	– десятирічний ризик переломів стегнової кістки

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. «Здорове старіння» (healthy aging) – нова глобальна стратегія Всесвітньої організації охорони здоров'я, спрямована на зниження захворюваності, збереження життєвої активності та благополуччя в старшому віці [1]. За даними Центру контролю захворюваності (CDC, США), саркопенія (СП) визнана одним з п'яти основних факторів ризику захворюваності, інвалідизації, втрати незалежності, погіршення якості життя і смертності у осіб після 65 років [2]. Поширеність СП у популяції варіює від 4,3 до 73,3 % [3–5]. Особливу увагу приділяють вивченню нейром'язових синапсів як ключової структури у здійсненні функціональної денервації, яка веде до втрати м'язової маси і слабкості [6]. Постуральна недостатність має високу соціальну значущість, тому що більшість хворих становлять особи працездатного віку, і цей дезадаптуючий симптомокомплекс значно погіршує якість їхнього життя, обмежує професійну діяльність [7].

Поєднання СП і остеопорозу (ОП) вдвічі збільшує ризик переломів і передчасної смерті пацієнтів [8–10]. Розвиток СП відзначено у 50 % жінок з ОП у постменопаузі (ПМ) і у 25 % жінок з остеопенією (Оп) у ПМ [11]. Постменопаузальна остеосаркопенія (ОСП), розвиток якої зумовлено генетичними факторами, зміною складу тіла, низькою фізичною активністю, дефіцитом естрогенів і вітаміну D, призводить до зниження м'язової маси, сили, функціональних можливостей, що в поєднанні з коморбідністю реалізується збільшенням частоти переломів, інвалідизації та смертності [12]. Саркопенічне і остеосаркопенічне ожиріння (ОСПЖ) — найбільш несприятливі складні метаболічні порушення, розвиток яких асоціюється з високим рівнем коморбідності, кардіоваскулярного ризику і смертності [13], відмічається 8-кратне підвищення ризику метаболічного синдрому, артеріальної гіпертензії і дисліпідемії [14]. Підтримка активного способу життя сприяє подовженню життя в даній групі пацієнтів за рахунок зниження подальшої втрати кісткової і

скелетно-м'язової маси, усунення ризику тромбозу глибоких вен, серцево-судинних ускладнень, захворювань легенів і, як наслідок, загибелі пацієнта.

Існує й інша причина зниження мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) — остеомалаяція (ОМ), що також супроводжується падінням міцності кісткових структур і зростанням ризику переломів у міру розвитку процесу [15, 16, 17]. При цьому, незважаючи на однаковий клінічний результат (переломи), морфоструктурні, етіологічні та патогенетичні характеристики ОП і ОМ розрізняються якісно [18, 19]. У клінічній практиці метод двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії (ДЕРА) не дозволяє проводити диференційну діагностику між ОП і ОМ. У результаті пацієнтам незалежно від причин зниження кісткової маси встановлюється діагноз «остеопороз» і проводиться антиостеопоротичне лікування. Подібний підхід є патогенетично і клінічно не обгрунтованим і може завдати шкоди пацієнтові [18, 20]. Для виключення діагностичної помилки перед призначенням лікування конкретному пацієнту необхідно провести диференційно-діагностичні заходи, що визначають причину зниження МЩКТ. У зв'язку з тим, що біопсія, що застосовується для діагностики ОМ, це інвазивна маніпуляція, актуальним є розробити метод неінвазивної діагностики ОМ.

Дані літератури свідчать про те, що стан здоров'я робітника на 30 % залежить саме від умов праці [21–24]. Доведено, що робота в умовах шкідливих факторів виробництва (ШФВ) сприяє більш ранньому настанню менопаузи. Шкідливі фактори виробництва виступають у ролі провокуючого і модифікуючого чинника, каталізатора природних інволютивних процесів та призводять до передчасного старіння органів і систем, у тому числі кістково-м'язової системи (КМС) [25].

Таким чином, структурно-функціональний стан кісткової і скелетно-м'язової тканини є біомаркером здорового старіння, а лікування і реабілітація ОСП — частина антивікової стратегії. Це підкреслює клінічну та соціальну значущість ОСП, необхідність вивчення даного стану, факторів ризику, пошук предикторів, профілактики, ефективного лікування і реабілітації [20, 26].

Тому актуальними є розробка схеми комплексних лікувально-реабілітаційних заходів, направлених на підвищення функціональних можливостей кістково-м'язової системи та профілактику постуральних порушень при остеосаркопенії у жінок в постменопаузі, що працюють під впливом несприятливих факторів виробничого середовища. Це має стратегічне значення для запобігання ризику розвитку виробничого травматизму, втрати працездатності та інвалідності. Усе вище зазначене визначає наукову, практичну та соціальну значущість даної роботи.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційну роботу виконано в рамках планової держбюджетної науково-дослідної тематики кафедри професійної патології та функціональної діагностики Одеського національного медичного університету на тему «Епідеміологія, діагностика, лікування професійно обумовлених захворювань внутрішніх органів і кістково-м'язової системи і профілактика виробничого травматизму у працівників транспортних підприємств і морегосподарського комплексу» (№ держреєстрації 0115u006635). Фрагмент НДР, присвячений оптимізації діагностики, лікування та реабілітації структурно-функціональних порушень кісткової і скелетно-м'язової тканини у жінок в постменопаузі, що працюють у шкідливих умовах виробництва, виконаний безпосередньо дисертантом.

Мета дослідження: оптимізація терапії і реабілітації при саркопенії і зниженні мінеральної щільності кісткової тканини з урахуванням патогенетичних особливостей остеопорозу та остеомаліції у жінок в постменопаузальному періоді, що працюють у шкідливих умовах виробництва.

Завдання дослідження:

1. Вивчити частоту і фактори ризику розвитку остеопорозу та оцінити десятирічний ризик розвитку остеопоротичних переломів у жінок в постменопаузі, що працюють у шкідливих умовах виробництва.

2. Дослідити структурно-функціональні порушення кістково-м'язової системи при остеосаркопенії у жінок в постменопаузі, що працюють у шкідливих умовах виробництва.

3. Вивчити особливості постурального балансу (координації) при остеосаркопенії у жінок в постменопаузі, що працюють у шкідливих умовах виробництва.

4. Вивчити частоту дефіциту та недостатності вітаміну D, а також вплив вітаміну D на структурно-функціональні зміни кістково-м'язової тканини при остеосаркопенії у жінок в постменопаузі, що працюють під впливом шкідливих факторів виробничого середовища.

5. Дослідити морфологічні та морфометричні зміни кісткової тканини при остеопорозі та остеомалаяції у жінок в постменопаузі.

6. Вивчити діагностичні критерії остеопорозу і остеомалаяції у жінок в постменопаузі та розробити метод неінвазивної діагностики остеомалаяції: можливість спрогнозувати значення морфологічного показника при остеомалаяції через доступні лабораторні показники та за даними рентгенівської денситометрії.

7. Розробити, обґрунтувати, апробувати та впровадити схеми комплексних лікувально-реабілітаційних заходів, спрямованих на підвищення функціональних можливостей кістково-м'язової системи та профілактику постуральних порушень при остеосаркопенії у жінок в постменопаузі (апарат "Huber" + остеотропна терапія; кінезитерапія + остеотропна терапія; балансувальна платформа півсфера "Osport Bosu" + остеотропна терапія).

8. Оцінити ефективність схем комплексної терапії і реабілітації на стан кістково-м'язової системи у жінок в постменопаузі шляхом застосування методів системного аналізу.

Об'єкт дослідження: структурно-функціональні зміни кісткової та скелетно-м'язової тканини у жінок в постменопаузі.

Предмет дослідження: показники кісткового ремоделювання, функціонального стану скелетно-м'язової тканини, вплив комплексної терапії і реабілітації на остеосаркопенію в постменопаузі.

Методи дослідження: загальноклінічні, біохімічні, інструментальні, морфологічні, морфометричні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів полягає у розв'язанні проблеми підвищення ефективності терапії та реабілітації при ОСП з урахуванням патогенетичних особливостей остеопорозу і остеомаліції у жінок в постменопаузі, які працюють у шкідливих умовах виробництва, шляхом обґрунтування вибору стратегії лікування та реабілітації, удосконалення методів прогнозування, ранньої діагностики ОСП, визначення критеріїв прогнозування і оцінки ефективності терапії та реабілітації.

Вперше визначені критерії прогнозування, ранньої діагностики ОСП у жінок в ПМ, що працюють під впливом ШФВ. Модифікована модель FRAХ з урахуванням впливу на організм жінок у ПМ ШФВ як додаткового клінічного фактора ризику перелому, що дозволяє провести оцінку 10-річної імовірності розвитку основних ОП переломів серед осіб даної категорії.

Вперше досліджено особливості кісткового ремоделювання (остеопротегерин (OPG), паратгормон (ПТГ), вітамін D, остеокальцин (ОК) та С-телопептид колагену I типу — СТх) при ОСП у жінок в ПМ, що працюють під впливом ШФВ.

Вперше вивчено особливості структурно-функціональних змін скелетно-м'язової тканини при ОСП у жінок в ПМ, що працюють під впливом ШФВ.

Вперше виявлено і досліджено клініко-функціональні взаємозв'язки між показниками кісткового ремоделювання, мінеральної щільності кісткової тканини, УЗ-параметрів стану скелетно-м'язової тканини (СМТ), показниками функціонального стану КМС, індексу маси тіла (ІМТ), вуглеводним обміном, стажем роботи у робітниць з ПМ ОСП, що працюють під впливом ШФВ.

Вперше розроблений метод неінвазивної диференційованої діагностики ОМ і ОП шляхом математичного моделювання: можливість спрогнозувати значення морфологічного показника «Висока функціональна активність ядер клітин кісткової тканини» при ОМ через доступні лабораторні показники та за даними рентгенівської денситометрії.

Вперше розроблено патогенетично обґрунтовані комплекси терапії, які включають метаболіти вітаміну D і таргетний препарат деносуаб, фізичну

реабілітацію (багатофункціональний апарат “Huber”, кінезитерапія, балансувальна платформа півсфера “Osport Bosu”) при СП та ОМ.

Вперше розроблено реабілітаційний комплекс, який складається з диференційованого підходу до вибору індивідуальних фізичних вправ на багатофункціональному апараті “Huber” з біологічним зворотним зв’язком (БЗЗ) та спрямованих на відновлення постурального балансу при ОСП в ПМ. Принциповою відмінністю пропонованої методики є можливість одночасного впливу на весь опорно-руховий апарат пацієнта, що сприяє динамічному відновленню структурно-функціонального стану м’язової системи: зміцненню м’язів, поліпшенню координації, корекції порушених рухів, що насамкінець запобігає падінням і служить профілактиці низькоенергетичних переломів.

Вперше застосовані методи системного аналізу для оцінки ефективності схем комплексної терапії та реабілітації ОСП у постменопаузі. Застосування методу аналізу ієрархій дозволило визначити коефіцієнти важливості побудованих критеріїв з точки зору лікаря-травматолога, лікаря-реабілітолога та, що найважливіше, коефіцієнти важливості побудованих критеріїв з урахуванням вимог двох експертів одночасно.

Практичне значення отриманих результатів. Визначені критерії прогнозування, ранньої діагностики ОП у жінок в ПМ, що працюють під впливом шкідливих факторів виробництва. Модифікована модель FRAX, з урахуванням впливу на організм ШФВ як додаткового клінічного фактора ризику перелому у жінок в ПМ, дозволяє провести оцінку 10-річної імовірності розвитку основних ОП переломів серед осіб даної категорії, ще на доклінічному етапі виявити групу ризику та провести своєчасну профілактику і лікування ОП.

Для визначення ступеня тяжкості ОП ($\phi_{\text{тяж}}$) запропонована математична модель, яка також дозволяє, з урахуванням факторів ризику розвитку ОП, своєчасно проводити діагностику та профілактику зниженої МЩКТ, а також оцінку ефективності призначеної терапії (Патенти України на винахід № 117887 від 10.10.2018 р. та корисну модель № 125684 від 25.05.2018 р.).

Розроблений метод неінвазивної діагностики ОМ: створено математичну модель, яка дозволяє прогнозувати значення морфологічного показника при ОМ через доступні лабораторні показники (25(OH)D, СТх, OPG), за даними рентгенівської денситометрії.

Запропонована ефективна комбінована терапія призначення метаболітів вітаміну D (холекальциферол й альфакальцидол) у корекції структурно-функціональних змін кісткової тканини (КТ) у жінок в постменопаузі з артеріальною гіпертензією та ожирінням, що працюють в умовах дії шкідливих факторів виробничого середовища (Патенти України на винахід № 116961 від 25.05.2018 р. та корисну модель № 119928 від 10.10.2017 р.).

Встановлена можливість регулювати вміст OPG та ОК, що нормалізує процеси остеосинтезу за рахунок раннього використання метаболітів вітаміну D та деносумабу.

Запропонована ефективна комбінована терапія, яка включає метаболіти вітаміну D, таргетний препарат деносумаб (ендогенний інгібітор RANKL) і фізичну реабілітацію (багатофункціональний апарат “Huber”, кінезитерапія, балансувальна платформа півсфера “Osport Bosu”) при саркопенії та зниженні МЦКТ у жінок в ПМ, що працюють в умовах дії ШФВ.

Запропоновано застосування фізичної реабілітації з диференційним підходом до вибору індивідуальних фізичних вправ (багатофункціональний апарат “Huber” з біологічним зворотним зв’язком), спрямованих на відновлення постурального балансу, в комплексі з остеотропною терапією, що сприяє ефективному підвищенню функціональних можливостей кістково-м’язової системи: м’язової сили, стійкості, координації рухів, знижує функціональні обмеження; сприяє підвищенню МЦКТ, зменшує ризик падінь і низькоенергетичних переломів, що дозволить знизити кількість випадків виробничого травматизму.

Впровадження результатів дослідження. Результати дослідження впроваджено в клінічну практику медико-санітарної частини ДП «Одеський морський торговельний порт», медичний центр ПАТ «Одеський припортовий

завод», КУ «Одеський обласний клінічний медичний центр», відділення неврології та реабілітації лікувально-оздоровчого комплексу «Біла Акація», центр міжрейсової реабілітації та професійного відбору моряків лікувально-оздоровчого комплексу «Біла Акація», ДУ «Інститут медицини праці імені Ю. І. Кундієва НАМН України», на кафедрі професійних хвороб ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України».

Нові теоретичні знання та практичні результати, отримані при виконанні роботи, можуть бути включені у програму навчання студентів, лікарів-інтернів, лікарів-курсантів.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота виконана особисто автором на базі кафедри професійної патології та функціональної діагностики Одеського національного медичного університету. Автором особисто здійснено патентно-інформаційний пошук, проведено аналіз вітчизняної та зарубіжної літератури за темою дисертації, сформульовано мету та завдання дослідження, визначено методичні підходи, опрацьовано методи, згідно з якими особисто виконано клінічні дослідження, проведено статистичну обробку одержаних результатів. Написано всі розділи дисертації, сформульовано наукове узагальнення результатів дослідження, висновки та практичні рекомендації. Дисертант провів оформлення та підготовку матеріалів дослідження до друку. В наукових працях у співавторстві виокремлено внесок співавторів і дисертанта. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням автора.

Апробація матеріалів дисертації. Матеріали власних досліджень оприлюднені у доповідях та повідомленнях: на 2-й міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні теоретичні та практичні аспекти здорового способу життя» (Одеса, 2017); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Профессиональное здоровье работников транспорта как составляющая общественного здоровья в Украине» (Одеса, 2017); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Захворювання кістково-м'язової системи та вік» (Одеса, 2017); науково-практичній конференції «Спадкоємність у

веденні пацієнта з поліморбідною патологією внутрішніх органів в умовах реформування системи охорони здоров'я» (Одеса, 2018); республіканській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Метаболический синдром и другие категории дисметаболизма» (Ташкент, 2018); World Congress on osteoporosis, osteoarthritis and musculoskeletal diseases, WCO IOF-ESCEO (Краків, Польща, 2018; Париж, Франція, 2019; Барселона, Іспанія, 2020).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 35 наукових праць, зокрема 22 статті (з яких 20 у співавторстві та 2 — одноосібно), 17 — у наукових фахових виданнях, рекомендованих ДАК МОН України; 5 статей — у фахових періодичних іноземних виданнях (Польща, Білорусь, Грузія); 3 із них опубліковані в журналах, що включені до бази даних Scopus; 4 деклараційні патенти (2 патенти на корисну модель і 2 патенти на винахід), 8 тез доповідей у матеріалах конгресів і конференцій, 1 методичні рекомендації.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена державною мовою на 380 сторінках комп'ютерного набору, складається з анотацій, переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 6 розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури (356 джерел, з яких 81 кирилицею, 275 латиницею), додатків. Робота ілюстрована 105 рисунками, цифровий матеріал подано у 60 таблицях.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ
І РЕАБІЛІТАЦІЇ ПРИ САРКОПЕНІЇ ТА ЗНИЖЕННІ МІНЕРАЛЬНОЇ
ЩІЛЬНОСТІ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ В ПОСТМЕНОПАУЗІ З МЕТОЮ
ЗАПОБІГАННЯ ПЕРЕЛОМАМ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Аналіз поширеності зниження мінеральної щільності кісткової тканини та саркопенії в постменопаузі у світі, в Україні та в умовах виробництва

Новою глобальною стратегією Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) є концепція «Здорового старіння», яка направлена на зниження захворюваності та збереження життя і благополуччя у осіб старшого віку. За прогнозами дослідників, частка осіб у віці 60 років і старше до 2050 р. збільшиться більш ніж удвічі і досягне 2 млрд людей [1].

Однією з найважливіших медико-соціальних проблем сучасної клінічної медицини є зменшення кісткової маси як результат старіння організму [27, 28]. Втрата кісткової маси пов'язана з розвитком остеопорозу. Остеопороз – це системне метаболічне захворювання скелета, яке характеризується зниженням мінеральної щільності кісткової тканини, порушенням її мікроархітектоніки, що призводить до збільшення крихкості кістки та ризику розвитку переломів при мінімальній травмі (різкому нахилі чи повороті тулуба, чханні, кашлі, сміху та ін.) [29, 30].

Остеопороз визнаний ВООЗ одним із провідних хронічних неінфекційних захворювань, оскільки значно поширений у популяції, а його наслідки – низькоенергетичні переломи – характеризуються високим рівнем коморбідності, летальності та інвалідності [31]. За оцінками експертів, у світі ОП є причиною близько 9 млн переломів на рік. Ризик у жінки протягом життя перенести перелом передпліччя, стегна або хребта становить 30–40 %, що можна порівняти з ризиком ішемічної хвороби серця [32].

Висока і постійно зростаюча поширеність ОП, значна вартість лікування захворювання і асоційованих з ним переломів, розвиток больового синдрому, деформацій, а також втрата працездатності визначають медико-соціальну і економічну актуальність вивчення даної проблеми [33, 34].

Низькоенергетичні переломи виникають у жінок в постменопаузальному періоді в будь-якому віці незалежно від стану МЩКТ. З віком частота ОП переломів збільшується з 18 % у віці 40–49 років до 50–54 % у 70–80 років. Низькоенергетичні переломи виявлено у 71 % жінок з ОП, 43 % – з остеопенією, 41 % – з нормальними показниками МЩКТ [35].

Сьогодні ОП залишається однією з основних проблем охорони здоров'я. За даними Національного фонду ОП, у США 30 млн американських жінок і 14 млн чоловіків страждають від Оп або ОП [36]. У США довічний ризик ОП переломів мають 40 % білих жінок і 13 % білих чоловіків [37–39].

Обстеження, проведене на різних виробничих підприємствах Півдня України, показало наявність ОП у 15 % працівників і ознак Оп у 51 % [25].

За даними американського Центру контролю захворюваності (Center for Disease Control and Prevention, CDC), саркопенія визнана одним з п'яти основних факторів ризику захворюваності та смертності в осіб після 65 років [40, 41]. Однак у широкій клінічній практиці даний синдром залишається недооціненим і рідко діагностується [42, 43].

Саркопенія (від грец. *sarx* – тіло, плоть + *penia* – зниження) – стан, що характеризується прогресуючою і генералізованою втратою м'язової маси і сили з підвищенням ризику несприятливих подій, таких як погіршення якості життя, інвалідизація і летальність (Європейський консенсус з саркопенії, 2010) [44, 45]. Зниження м'язової сили описував ще Гіппократ, проте термін «саркопенія» вперше запропонував у 1989 р. американський професор I. Rosenberg, який описав СП як дегенеративне виснаження м'язової маси, пов'язане з віком і втратою м'язової функціональності, що призводить до обмеження рухливості, функціональних порушень та фізичної інвалідності, втрати незалежності та зниження якості життя [47, 48].

За даними літератури, поширеність СП у популяції коливається від 4,3 до 73,3 % і залежить від вікових критеріїв включення і особливостей досліджуваних груп [3, 4]. Саркопенія, поряд з ОП є причиною немічності літніх людей і втрати ними незалежності [1]. Зниження м'язової маси і пов'язаної з цим здатності до щоденного самообслуговування спостерігається у 4 % чоловіків і 3 % жінок у віці 70–75 років і до 16 % серед чоловіків і 13 % серед жінок після 85 років [40]. Однак в першу чергу СП призводить до погіршення функціональних можливостей швидких м'язових волокон, що відповідають за збереження рівноваги при зміні положення центра ваги, що, в свою чергу, збільшує ризик мимовільних падінь: у літніх людей через кожні 10 років частота падінь збільшується на 10 % [41]. Падіння стають причиною серйозних ушкоджень у 10–15 % випадків [44], переломів – у 5 % випадків [44, 45]. При цьому 5,3 % усіх госпіталізацій і 90 % переломів проксимального відділу стегна зумовлені падіннями з висоти власного зросту [46, 47, 48].

Метааналіз 17 досліджень показав, що у пацієнтів із СП ризик смерті в 4 рази вищий і ризик зниження функціональних можливостей м'язів або інвалідності в 3 рази вищий, ніж в осіб того ж віку без даного синдрому [49]. На цьому ґрунтується клінічна і соціальна значущість СП, необхідність ретельного вивчення даного стану, пошук її предикторів і ефективного лікування [50].

Відповідно до сучасних уявлень, виділяють первинну і вторинну СП. Первинна СП розвивається у зв'язку зі збільшенням віку при відсутності інших провокуючих чинників. Як один з провідних механізмів у даному випадку розглядають денервацію синапсів скелетних м'язів, а також фізіологічне зниження статевих гормонів, інсуліноподібний фактор росту 1 та інші агенти, що регулюють синтез білків м'язів. Причинами вторинної СП вважають хронічне запалення, порушення харчування, знижену фізичну активність, первинне ушкодження м'яза, інші (неінволютивні) причини порушення гормонального статусу [51].

1.2 Сучасний погляд на патогенез зниження мінеральної щільності кісткової тканини при остеосаркопенії

1.2.1 Особливості патогенезу при остеомалаяції.

Однією з причин зниження МЩКТ є остеомалаяція, або «розм'якшення» кістки. Остеомалаяція – це системний патологічний процес, який характеризується зниженням міцності кісткової тканини (КТ) в результаті надмірного накопичення немінералізованого остеоїда і невідповідності між утворенням кісткового матриксу та його мінералізацією і збільшенням ризику розвитку низькоенергетичних переломів [15–16].

Враховуючи однаковий клінічний результат ОП та ОМ (розвиток низькоенергетичних переломів), морфоструктурні, етіологічні та патогенетичні характеристики даних патологічних станів суттєво якісно відрізняються [18, 52, 53].

При ОМ співвідношення загального об'єму кісткової тканини (мінералізованого та немінералізованого компонента) є нормальним, однак міцність і механічна компетенція зменшуються, а ризик перелому збільшується [15, 54]. Сьогодні діагностика ОМ можлива лише при застосуванні методів морфологічного контролю [18, 55, 56]. У осіб старшого віку патологічні зміни як при ОМ, так і при ОП часто відбуваються безсимптомно до моменту виникнення перелому, що дістало назву «безмовної хвороби» [18, 55].

Остеопороз та ОМ не є взаємовиключними процесами, а втрата кістки у деяких пацієнтів може бути викликана ОП, в інших – ОМ, а в деяких випадках – одночасно ОП та ОМ [18].

Однією з найбільш вагомих причин розвитку ОМ в осіб старшого віку є тяжкий дефіцит вітаміну D (ДВД) будь-якої етіології [52–56]. Найчастіше ОМ виникає через зниження синтезу вітаміну D у шкірі: холодний клімат зменшує вплив сонячного світла на шкіру і порушує його синтез у шкірі; темний колір шкіри характеризується підвищеним рівнем мелатоніну, який конкурує з 7-дегідрохолестерином; ожиріння супроводжується кумуляцією вітаміну D у

більш глибоких шарах підшкірно-жирової клітковини, внаслідок чого порушується його біодоступність. Причини зниження всмоктування вітаміну D: недостатнє вживання їжі, навіть при умові достатньої інсоляції; синдром мальабсорбції (хвороба Крона, муковісцидоз, глютеніт, хвороба, оперативні втручання на шлунково-кишковому тракті) [57, 58]. Порушення метаболізму вітаміну D: при хронічній хворобі нирок (виникають структурні порушення нирок зі зниженням синтезу та активності 1- α -гідроксилази); нефротичний синдром характеризується патологічною екскрецією білка кальбіндину; захворювання печінки (гепатит, цироз, неалкогольна жирова хвороба печінки) призводять до порушення синтезу й активності 25-гідроксилази та недостатнього утворення 25-гідроксिवітаміну D, гіпофосфатемія та гіпокальціємія внаслідок ниркового каналцієвого ацидозу, пухлинної остеомаліції [59–63]. Вживання лікарських засобів: протиепілептичних (посилюють катаболізм 25-гідроксивітаміну D за рахунок індукції активності цитохрому P-450), протигрибкових (підвищують потребу у вітаміні D та інгібують активність 1- α -гідроксилази), тривалий прийом кортикостероїдів (за рахунок підвищення активності 24-гідроксилази) [64–67].

У літературі зустрічається також умовний поділ основних причин ДВД, які призводять до розвитку ОМ, на дві групи: зовнішні та внутрішні. До зовнішніх належать: недостатнє вживання вітаміну D з їжею, зменшення часу перебування під впливом дії сонячного світла або його уникання, використання сонцезахисних кремів, носіння закритої одежі, темний колір шкіри. До внутрішніх: особи старшого віку, жінки в постменопаузі, ожиріння, захворювання шлунково-кишкового тракту (синдром мальабсорбції, гастректомія, резекція тонкого кишечника), первинний та вторинний гіперпаратиреоїдит, патологія печінки, патологія нирок, прийом протиепілептичних препаратів, хвороба Педжета, токсична остеомаліція (вплив фторидів, алюмінію), порушення гідроксилювання вітаміну D в печінці та ін. [68–73].

Проблемою сьогодні залишається неможливість визначити точну поширеність ОМ серед осіб старшого віку не лише в Україні, а й у всьому світі

у зв'язку з безсимптомним перебігом та помилковим встановленням діагнозу не ОМ, а ОП.

Про недооцінювання реального розповсюдження та необхідність ранньої діагностики ОМ йдеться ще у дослідженнях Hordon L. D. і Peacock M. (1990), де 78 пацієнтам з переломом шийки стегнової кістки проводили гістоморфометричне дослідження біоптатів шийки стегнової кістки. За результатами дослідження, гістологічні зміни були виявлені у 58 осіб. Біохімічний аналіз досліджуваних показників крові показав достовірно високі показники ПТГ ($p < 0,02$) та достовірно низькі показники 24,25-дигідроксिवітаміну D у сироватці крові ($p < 0,02$). Було встановлено, що частота ОМ збільшується з віком та зустрічається у 29 % випадків [74].

В італійському дослідженні Ballanti P. D. et al. (1987) було проведено гістоморфометричне дослідження біопсії кісток у 45 хворих, із них ознаки ОМ були виявлені у 4,4 % осіб, а 8,9 % мали ознаки ОМ та ОП, що дістало назву «остеопоромаліяції» [75].

У дослідженні Uday S. et al. (2017) встановлено, що гістологічна поширеність ОМ при розтині дорослих європейців зустрічається у 25 % випадків [49].

Розрізняють чотири патогенетичні механізми розвитку ОМ: перший – ДВД або резистентність до рецепторів вітаміну D; другий – ОМ, яка не залежить від нутритивного статусу вітаміну D; третій – зниження фосфатів, яке викликане первинним або вторинним збільшенням секреції фактора фібробластів-23, та інгібування мінералізації, викликане токсичною дією лікарських засобів [53, 76, 77].

Патофізіологічно тривалий ДВД супроводжується зниженням вмісту кальцію з поступовим компенсаторним підвищенням рівня ПТГ у сироватці крові. Підвищений рівень ПТГ, в свою чергу, призводить до вимивання кальцію із кісток та підвищення реабсорбції кальцію у нирках, що необхідно для нормалізації рівня кальцію в сироватці крові. Таким чином, підвищення рівня ПТГ у сироватці може бути патогномонічною ознакою можливого розвитку ОМ у

переважній більшості пацієнтів з ДВД, але не обов'язково в усіх випадках [74, 78].

Біохімічні зміни показників, як правило, характеризуються гіпокальціємією, гіпофосфатемією (за рахунок екскреції фосфору із проксимальних ниркових каналців під впливом вторинного піперпаратиреозу внаслідок гіпокальціємічної стимуляції ПТГ) та підвищенням рівня лужної фосфатази. Стійка гіперпродукція ПТГ разом з дефіцитом кальцію призводить до зниження МЦКТ, яка помилково сприймається за остеопороз і призводить до малотравматичних переломів кісток [78]. Тому визначення рівня фосфору та ПТГ необхідно для диференційованої діагностики порушень паращитоподібної залози.

Згідно з даними літератури, розрізняють три стадії розвитку ОМ, яка викликана ДВД. Початкова стадія: для неї характерний нормальний рівень кальцію та фосфору у сироватці крові і підвищення рівня лужної фосфатази, паратгормону і зростання рівня 1,25(OH)₂D як результат збільшення ПТГ. На другій стадії рівень кальцію та фосфору мають тенденцію до зниження та ще більш вираженого зростання рівнів ПТГ і лужної фосфатази, водночас рівень 1,25(OH)₂D значно знижується. Заключна стадія ОМ характеризується гіпокальціємією та гіпофосфатемією, високим рівнем ПТГ і припиненням процесів мінералізації кістки [78].

Особливістю ОМ є те, що в більшості випадків вона розвивається на тлі тяжкого ДВД і, як правило, без типової клінічної симптоматики (безсимптомна форма ОМ). Однак ці симптоми залишаються непомітними лише на початкових стадіях хвороби. Згодом клінічні прояви ОМ включають наявність дифузного болю у кістках, м'язову слабкість і розвиток низькоенергетичних переломів (маніфестна форма ОМ). Симптоми з боку кісткової тканини досить неспецифічні й характерні для різних захворювань скелета. З механічної точки зору, неповністю мінералізована кістка більш слабка, але більш гнучка, що клінічно проявляється викривленням довгих кісток нижніх кінцівок [79, 80].

В результаті зниженого вмісту мінерального компонента в кістках і зниженні міцності скелета переломи можуть виникати як в осьовому, так і в апендикулярному скелеті [80].

Генералізований біль у кістках при ОМ виникає внаслідок розтягування окістя при деформації кісток. Найбільш типові – це хребці поперекового відділу хребта, тазові кістки та кістки нижніх кінцівок. При пальпації ділянок проєкцій кісток пацієнти відмічають больові відчуття.

М'язова слабкість зумовлена дефіцитом кальцію та фосфору, які беруть участь у передачі нервово-м'язового імпульсу та описується хворими як «ватні ноги». Клінічно пацієнти скаржаться на слабкість м'язів у проксимальних відділах кінцівок, в основному це зачіпає м'язи стегна і ділянки колінних суглобів. Виникає порушення ходи, так звана «качина хода» [81, 82]. Поширеність міопатії у пацієнтів з ОМ становить від 44 до 100 % і залежить від тривалості та ступеня ДВД [78].

1.2.2 Особливості патогенезу при саркопенії

В основі патогенезу СП лежить втрата м'язової маси. Зрілі м'язові волокна складаються з багатоядерних клітин, не здатних до поділу, тому зростання та регенерація м'язів відбуваються за рахунок проліферації клітин-сателітів. При СП в першу чергу знижується кількість клітин-сателітів і волокон II типу, що призводить до неможливості здійснення пацієнтом швидких рухів. Будучи ключовою ланкою більшості клітинних процесів (забезпечення енергією, регуляція внутрішньоклітинного гомеостазу кальцію, активація клітинної проліферації), мітохондріальна дисфункція і подальша втрата цілісності мітохондрій у міоцитах призводять до зниження окиснювальної здатності, наростання рівня оксидативного стресу, ушкодження клітин і розвитку атрофії м'язових волокон [83, 84].

Залежно від ступеня ушкодження м'язів, відповідно до рекомендацій, Європейська робоча група з вивчення СП у літніх людей (EWGSOP) пропонує виділяти три стадії розвитку СП: пресаркопенія, що характеризується

зменшенням м'язової маси без зміни її сили і функції; власне СП, при якій спостерігається зменшення скелетної м'язової маси і зниження її сили або функції; тяжка форма СП, що супроводжується зниженням усіх трьох параметрів [85].

Остеосаркопенія – це відносно нове поняття, яке включає в себе поєднання низької м'язової маси і зниженою МЦКТ, пов'язане зі старінням і загальним патогенезом [8, 9, 86, 87]. Поєднання СП і ОП являє собою небезпечний дует, бо удвічі збільшує ризик переломів і передчасної смерті пацієнтів [9].

У низці досліджень показано, що значення м'язової маси кінцівок достовірно нижче у жінок з ОП, ніж у групі з нормальною МЦКТ [8, 87]. Виявлено позитивний зв'язок між зниженням м'язової маси і МЦКТ у жінок в ПМ. Розвиток СП відзначено у 50 % жінок з ОП і у 25 % жінок з Оп [79]. Оскільки СП і ОП мають спільні патофізіологічні механізми розвитку, фактори ризику, підходи в діагностиці та лікуванні, то це дозволяє думати про можливий взаємозв'язок цих станів.

Згідно з останніми даними, кістково-м'язова взаємодія здійснюється за допомогою біологічно активних речовин, що продукуються кістковою і м'язовою тканиною, які в майбутньому можуть стати потенційними біомаркерами і мішенями для таргетної терапії [88]. Одним з активно досліджуваних міокінів є міостатин, вироблення якого посилюється при іммобілізації, інфекціях, травмі та інших патологічних станах. Міостатин пригнічує ріст і диференціювання м'язової тканини, а також володіє антиостеогенною дією [89].

З огляду на підвищення ризику розвитку як СП, так і ОП у літніх осіб, потрібна оцінка стану м'язової тканини у таких пацієнтів [90]. Склад тіла у пацієнтів з ОСП характеризується зниженням м'язової маси, МЦКТ, ІМТ та індексу загального жиру (ІЗЖ) в порівнянні з пацієнтами з ізольованим ОП або СП. Клінічні прояви ОСП характеризуються слабкістю, зниженою швидкістю ходьби, втратою рухливості [90].

Нині відсутні специфічні маркери ОСП, однак зазначено, що у пацієнтів з даною патологією рівень тестостерону (у чоловіків) і рівень естрогенів (у жінок), вітаміну D і гемоглобіну нижчий, ніж у пацієнтів з ізольованим ОП або СП. Крім віку, існує чимало інших факторів, які сприяють розвитку ОСП. Генетичні поліморфізми *GLYAT*, *METTL21C*, *MSTN*, *ACTN3* *PGC-1 α* і *MEF-2C* пов'язані з втратою кісткової та м'язової тканини [9].

Ендокринні захворювання (в основному цукровий діабет, порушення функції щитоподібної залози і низький рівень вітаміну D, статевих гормонів, ІФР-1), аліментарна недостатність, ожиріння і прийом кортикостероїдів також впливають на розвиток ОСП [86].

Відзначено, що СП і м'язова слабкість, так само як і частота переломів, зустрічаються частіше у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу, ніж у здорових людей [91]. Жирова інфільтрація м'язів у літніх робить свій внесок у розвиток ОСП, що, можливо, пов'язано з негативним впливом продукції запальних цитокінів кістковим мозком і жировою тканиною. Встановлено, що пацієнти з СП і Оп мають високі концентрації запальних цитокінів, переважання інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) і фактора некрозу пухлин альфа (ФНП- α), які пов'язані як із системною, так і з локальною ліпотоксичністю [13, 107].

Кісткова і м'язова тканини взаємодіють механічно, фізично, а також біохімічно за допомогою паракринних і ендокринних чинників [97]. У цьому процесі існує багато можливих шляхів, які можуть пояснити розвиток і прогресування ОСП. Один з них включає остеокальцин, який стимулює проліферацію β -клітин, секрецію інсуліну і діє безпосередньо на кісткову та м'язову тканину, корелюючи з м'язовою силою. Іншим внутрішнім механізмом, що зв'язує м'язи і кістку, є секреція судинного ендотеліального фактора росту (VEGF) за допомогою мезенхімальних стромальних клітин кісткового мозку, що стимулює проліферацію міобластів. М'язи також секретують кілька гормонів і активних речовин, що впливають на кістку, таких як ІФР-1, остеогліцин, іридин, остеонектин, фактор росту фібробластів-2, ІЛ-6, ІЛ-15 і міостатин. Міостатин є членом надсімейства бета-трансформуючого фактора

росту, який експресується в основному в скелетних м'язах. Вивчено його ефект на зростання м'язів і вплив на кістку [13].

Останнім часом у літературі зустрічається досить нове поняття СП – це «саркопенічне ожиріння», що характеризується поєднанням ожиріння та СП. На думку дослідників, таке поєднання зумовлено двома незалежними чинниками: по-перше, збільшенням тривалості життя осіб віком після 60 років та по-друге, зростанням кількості людей у популяції з ожирінням [93, 94].

За результатами дослідження Vatsis J. A. et al. (2013) було встановлено, що поширеність СП ожиріння у жінок старшої вікової групи коливається від 4 до 94 %, а у чоловіків від 4 до 84 % [95].

Саркопенічне ожиріння патогенетично асоційоване зі збільшенням з віком маси жирової тканини з максимальним піком у 60–75 років, причому відмічається збільшення саме вісцерального жиру, а не підшкірно-жирової клітковини. Таким чином, при віковій втраті м'язової маси не завжди характерне зниження ІМТ, а в деяких випадках за рахунок ожиріння, навпаки, він може збільшуватися. Жирова інфільтрація м'язів характеризується зниженням сили м'язів-розгиначів порівняно з м'язами-згиначами, порушенням чутливості м'язів до різних зовнішніх, нервових та гормональних сигналів [96].

Розрізняють кілька чинників і механізмів, які впливають на розвиток СП ожиріння: гіподинамія, інсулінорезистентність, дефіцит статевих гормонів, запальні процеси, хронічні неінфекційні захворювання, в тому числі метаболічний синдром, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, хронічне обструктивне захворювання легень та ін.

У дослідженні Kim Y. S. et al. (2012) вивчався зв'язок між СП ожирінням і метаболічним синдромом, де було встановлено, що СП ожиріння збільшує ризик розвитку метаболічного синдрому. Це пов'язано з тим, що м'язи є інсулінозалежною тканиною, а при зниженні маси скелетних м'язів підвищується ризик розвитку інсулінорезистентності та серцево-судинної патології. Крім того, особливістю вісцерального жиру є підвищена продукція

прозапальних цитокінів, які чинять катаболічну дію на скелетні м'язи та посилюють інсулінорезистентність [97].

У крос-секційному дослідженні, проведеному у Китаї групою дослідників при участі 1939 осіб віком після 50 років, було встановлено, що СП ожиріння є фактором ризику розвитку артеріальної гіпертензії, особливо у жінок в постменопаузі [98].

За даними Mo D., Hsieh P. (2019), які вивчали зв'язок між СП ожирінням та дисліпідемією у 2315 жінок віком від 20 до 95 років, було показано, що СП ожиріння може бути фактором ризику дисліпідемії у жінок старшого віку. На основі отриманих результатів дослідники рекомендували направити зусилля спеціалістів на подовження здорового старіння шляхом запобігання ожирінню та збереження здоров'я кісток і м'язів [99].

Постменопаузальна ОСП, розвиток якої зумовлено генетичними факторами, зміною складу тіла, низькою фізичною активністю, дефіцитом естрогенів і вітаміну D, призводить до зниження м'язової маси, сили, функціональних можливостей, а також МЦКТ, що в поєднанні у коморбідних літніх пацієнтів реалізується в збільшенні частоти переломів, інвалідизації та смертності [92, 100, 101].

Епідеміологічні дані Корейського національного дослідження здоров'я та харчування показали, що особи віком після 50 років із СП ожирінням мають більш низький рівень вітаміну D, більш виражені порушення ліпідного обміну та підвищений індекс інсулінорезистентності порівняно з людьми того ж віку без СП ожиріння [102, 103].

У дослідженні за участі корейських чоловіків і жінок середнього та літнього віку у віці 50 років і старше було встановлено, що СП ожиріння тісно пов'язане з ОП, а ІМТ у групі пацієнтів з СП ожирінням був найвищим як для чоловіків (32,8 %), так і для жінок (43,4 %) порівняно з іншими групами [102, 104].

1.3 Сучасний погляд на діагностику зниження мінеральної щільності кісткової тканини при остеомалаяції та саркопенії

Ще у 1985 р. методом діагностики ОП була рентгенографія, а починаючи з кінця ХХ ст. цей метод витіснила двоенергетична рентгенівська абсорбціометрія (ДЕРА), перевагами якої стали низьке рентгенівське навантаження та більш швидке виконання за часом дослідження [8]. Однак даний метод не дозволяє провести чітку диференційну діагностику причин зниження МЦКТ (ОП і ОМ) [105, 106].

Двоенергетична рентгенівська абсорбціометрія забезпечує тільки діагностику зниження кісткової маси до заданих у програмному забезпеченні приладу значень, що відповідають ОП або Оп, незалежно від патологічного процесу, який викликав це зниження, тобто ОП діагностують і у пацієнтів зі зниженням МЦКТ, викликаним ОМ [106]. По суті, ДЕРА є не діагностичним, а прогностичним методом дослідження, яке дозволяє оцінити тільки ступінь ризику перелому [107, 108].

До рентгенологічних ознак ОМ належать збільшення прозорості кістки, розмитість трабекулярного малюнку як результат порушення мінералізації остеїда та резорбції вторинних трабекул. Через тривалий час розвивається деформація замикальних пластин тіл хребців і виникають їхні втиснення, що дістало назву «риб'ячі хребці» [109].

Характерною рентгенологічною ознакою ОМ також є вузькі поперекові лінії від 2 до 5 мм, які розташовані симетрично та білатерально і є ознакою переломів кортикального прошарку кістки як результат перенапруження кісткових структур. У літературі цей феномен дістав назву псевдопереломів, або зон трансформації Лоозера. Найбільш типовими місцями локалізації зон трансформації є ділянка шийки та діаліз стегнової кістки, у лобковому зчленуванні та сідничних буграх. Наявність численних зон трансформації Лоозера дістало назву синдрому Мілкмана. Виявлення псевдопереломів (зон Лоозера) майже завжди є діагностичною ознакою ОМ [110].

Враховуючи наявність спільних рентгенологічних ознак, між ОМ та ОП необхідно проводити диференційну діагностику. Для ОП рентгенологічно характерно розрідження трабекул кісткової тканини у трабекулярній частині периферичного скелета. Однак при ОМ, на відміну від ОП, трабекулярна та кортикальна структури кістки не диференціюються [82]. Рентгенографію кісток необхідно проводити при підозрі на компресійні переломи хребців або при наявності низькоенергетичних переломів інших типових локалізацій – шийки стегнової кістки, дистального відділу кісток передпліччя та проксимального відділу плечової кістки. Наявність підвищеної прозорості кістки на рентгенограмі не є специфічним синдромом ОП і потребує подальшої діагностики.

Для виключення діагностичної помилки перед призначенням лікування пацієнту необхідно провести диференційно-діагностичні заходи, що визначають причину зниження МЦКТ.

«Золотим стандартом» диференційної діагностики структурних порушень кісткової тканини є кісткова біопсія з тетрацикліновими мітками. Гістоморфометричне дослідження за результатами лише однієї біопсії дозволяє оцінити швидкість остеогенезу, кісткоутворення, кальцифікації кісткової тканини, визначити об'єм та товщину остеоїда та інші гістологічні й морфометричні структури [82, 111, 112]. Виходячи з вищенаведеного, можна стверджувати, що гістоморфометричне дослідження кісткової тканини є найбільш точним методом діагностики ОМ.

Таким чином, біопсія, необхідна для діагностики ОМ, є інвазивною маніпуляцією, тому актуальним залишається розробка чітких критеріїв, що визначають необхідність її виконання, або потрібно спрогнозувати значення морфологічного показника через інші – найбільш прості та доступні лабораторні показники або показники за даними рентгенографії, іншого обстеження.

Запідозрити СП можливо за допомогою опитувальників. Найбільш часто використовуються опитувальники SarQol (Sarcopenia and Quality of Life – якість

життя при саркопенії) і SARC-F (Strength, Assistance with walking, Rise from a chair, Climb stairs and Falls – сила, допомога при ходьбі, підйом зі стільця, підйом сходами і падіння). Опитувальник SarQo1 розроблений у 2015 р. французької науковою групою для пацієнтів після 65 років з метою оцінки м'язової функції та якості життя [113].

Опитувальник SARC-F складається з 5 питань і є скринінговим методом обстеження, що дозволяє швидко оцінити м'язову функцію (чутливість 4–10 %, специфічність 94–99 %). EWGSOP рекомендує як стандартний метод оцінки фізичного стану пацієнта визначати швидкість ходьби на коротку відстань (4 м). Відправною точкою є швидкість 0,8 м/с, нижче якої необхідно запідозрити СП. Другим етапом слідує аналіз м'язової сили і маси. Сила м'язів оцінюється за допомогою динамометрії, а маса – за допомогою ДЕРА і біоімпедансного аналізу [114]. Для оцінки м'язової сили визначають силу стискання кисті за допомогою кистьових динамометрів. Найбільш часто використовується в зарубіжних дослідженнях динамометр Jamar. У пацієнтів із захворюваннями суглобів кращим вважається Martin Vigorimeter, який вимірює тиск охоплення руки і не залежить від розміру кисті [115].

У дослідженні «Вік і здоров'я жінок II» (The Women's Health and Aging Study II) швидкість зниження сили стискання у жінок була в середньому 1,10–1,31 кг у віці від 70 до 75 і 0,50–0,39 кг у віці після 75 років. Однак кистьові динамометри не можуть достовірно відобразити силу м'язів верхніх і нижніх кінцівок [113, 114].

Сила скелетних м'язів сильно залежить від м'язової маси, складу і архітекtonіки м'яза. Площа поперечного перерізу (CSA) м'яза, параметр для м'язової маси, пов'язана з її м'язовою силою [115]. М'язова архітекtonіка визначається кутом pennation, дає інформацію про м'язову силу: що більше кут pennation, то вище її скоротливі можливості, що підвищує її силові характеристики. М'язова адинамія призводить до зміни її складу, що характеризується значним збільшенням накопичення внутрішньом'язового жиру і супроводжується значною втратою м'язової сили [116].

Ультразвукова діагностика кістково-м'язової системи (М-US) – це один метод візуалізації біля ліжка хворого, який використовується для оцінки м'язової маси, а також архітектури і складу. Основним недоліком цього методу є обмежений розмір зображення, що перешкоджає прямому вимірюванню CSA великих м'язів. Однак товщина м'язів, яка визначається як відстань між двома фасціями, легко визначається за допомогою М-US. Було показано, що товщина м'язів сильно і значно корелює з CSA м'яза [117]. Кути пенації *musculus vastus lateralis* і *musculus middleus* корелювали з CSA [118]. Інформація про м'язовий склад може бути зібрана шляхом кількісної оцінки ехогенності м'язів. Pillen S. et al. виявили значну кореляцію між ехогенністю М-US і інтерстиціальної фіброзної тканини, досягнутою при біопсії м'язів собак [119]. Показано, що процеси атрофування корелюють з підвищеним накопиченням внутрішньом'язового жиру і волокнистої тканини, що призводить до більш високої ультразвукової ехогенності [120, 121].

Таким чином, ОСП часто спостерігається у жінок в ПМ, знижує їхні фізичні можливості, погіршує якість життя, сприяє збільшенню частоти падінь і, відповідно, ризику остеопоротичних переломів. Однак у широкій клінічній практиці даний синдром залишається недооціненим і рідко діагностується. Діагностичні, профілактичні та лікувальні заходи при ОСП повинні розроблятися з урахуванням підвищення коморбідності з віком. Це актуально в практиці лікаря будь-якої спеціальності, тому що ОСП – це поліетіологічний синдром зі складним патогенезом.

1.4 Можливості терапії остеопорозу, остеомаліції, саркопенії

1.4.1 Роль метаболітів вітаміну D у корекції структурно-функціональних порушень кісткової та скелетно-м'язової системи в постменопаузі

У численних роботах підкреслено роль метаболітів вітаміну D у корекції структурно-функціональних порушень кісткової та скелетно-м'язової системи в постменопаузі [122–124].

Дослідження, проведені в усьому світі стосовно вивчення поширеності ДВД та недостатності вітаміну D (HBD) досить широко вивчені та не викликають сумніву [125–130]. За даними епідеміологічних досліджень, проведених українськими дослідниками, встановлено, що серед дорослого населення України ДВД мають 81,8 %, HBD – 13,6 %, оптимальний рівень забезпеченості вітаміном D – 4,6 % [128].

Відомо, що ДВД негативно впливає на мінералізацію кісток і засвоєння кальцію в організмі, що проявляється зниженням м'язової сили та балансу і підвищує ризик падінь [7]. З метою лікування різноманітних метаболічних захворювань кісток широко застосовуються препарати метаболітів вітаміну D (його нативні й активні форми) [130–132].

Встановлено, що вітамін D також відіграє важливу роль у метаболічних процесах в м'язовій і кістковій тканині. Так, зниження його рівня на 10 нг/мл призводить до збільшення частоти розвитку СП в 1,5 рази протягом наступних 5 років. Дефіцит вітаміну D, HBD – фактори ризику в розвитку СП (зниження м'язової сили, координації рухів тіла в просторі, часу реакції, функціональної рухливості), компоненти якого підвищують ризик падінь і низькоенергетичних переломів [133, 134].

Баланс між вітаміном D і ПТГ є ключовим регулятором м'язової сили: ПТГ здатний модулювати роботу м'язової тканини через збільшення внутрішньоклітинного кальцію. В окремих когортах пацієнтів дефіцит D-гормону може спостерігатися навіть при нормальному надходженні вітаміну D. Це хворі з тяжкими захворюваннями печінки, зниженням швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) менше 65 мл/хв, хворі на ожиріння, а також люди похилого віку [124, 134, 135].

Показано, що прийом вітаміну D в дозі від 700 до 800 МО на день підвищує міцність м'язів і кісток, знижує ризик падінь, переломів стегнової кістки та смертності, однак оптимальна доза прийому вітаміну D все ще залишається невизначеною [136].

Європейське товариство з клінічних і економічних аспектів ОП, остеоартриту і скелетно-м'язових захворювань (ESCEO) також

оцінює адекватне споживання вітаміну D у 800 МО на день для підтримки сироваткового рівня 25-гідроксивітаміну D > 30 нг/мл (50 нмоль/л) [137].

1.4.1.1 Метаболіти вітаміну D і остеопороз. Про позитивний вплив вітаміну D на стан КТ повідомляється в дослідженні Women's Health Initiative. Встановлено, що вживання жінками у ПМ віком після 65 років кальцію та вітаміну D асоційовано з більш низьким ризиком перелому стегнової кістки на 30 % (ВР 0,70; 95 % ДІ 0,58–0,86) і ризиком розвитку неverteбральних переломів інших локалізацій на 14 % (ВР 0,86; 95 % ДІ 0,76–0,96) порівняно з жінками, які не приймали добавки вітаміну D та кальцію [138].

Відповідно до Міжнародних методичних рекомендацій щодо лікування і профілактики ДВД серед населення країн Центральної Європи [139], корекцію ДВД рекомендовано проводити нативним препаратом вітаміну D холекальцидолом. Метаболізм холекальциферолу в активну форму відбувається за допомогою двох реакцій гідроксилювання за участі ферментів 25-гідроксилази в печінці і 1- α -гідроксилази в нирках. Кінцевим продуктом є стероїдний гормон – D-гормон, механізм дії якого направлений на забезпечення гомеостазу кальцію шляхом стимуляції абсорбції кальцію через кишкову стінку і підвищення його реабсорбції в нирках при гіпокальціємії [124].

Однак дані публікацій останніх років свідчать про низьку ефективність монотерапії холекальциферолом, і навіть можливу його комбінацію з кальцієм у лікуванні ОП [140, 141].

Проте є чинники, які безпосередньо пов'язані зі старінням, наприклад ПМ. Постменопаузальний дефіцит естрогенів призводить до зниження активності ферменту 1- α -гідроксилази, недостатність якого, навіть при достатньому надходженні в організм нативного вітаміну, характеризується зниженням рівня його активного метаболіту (D-гормону, або кальцитріолу) та супроводжується зниженням чутливості рецептора вітаміну D (VDR) до кальцитріолу [142].

D-гормон відіграє ключову роль у регуляції кальцієвого та кісткового гомеостазу шляхом стимуляції абсорбції кальцію у кишечнику, його реабсорбції в дистальних каналцях у нирках, пригнічення гена транскрипції ПТГ у паращитоподібних залозах і кальцитоніну в щитоподібній залозі [143].

У зв'язку з цим активні метаболіти вітаміну D (альфакальцидол) становлять великий клінічний інтерес. Альфакальцидол є синтетичним препаратом, який швидко всмоктується у шлунково-кишковому тракті і для перетворення в активну форму потребує лише однієї реакції гідроксилювання в печінці, минаючи мале коло кровообігу [144].

У рандомізованому багатоцентровому сліпому дослідженні вивчали переваги монотерапії альфакальцидолом (перша група) порівняно з нативними формами вітаміну D (друга група) у 148 жінок у ПМ з ОП і хоча б одним переломом в анамнезі. Через 12 міс. у жінок першої групи приріст МЩКТ становив 2,33 % ($p=0,05$), а через 18 міс. – 2,87 % ($p<0,05$). Також під час дослідження реєструвалися нові переломи, їхня частота у першій групі дорівнювала 7,1 %, у другій – 11,9 % [145].

У метааналізі, який включав 53 дослідження за участі 91 791 особи, вивчався вплив аналогів вітаміну D і вітаміну D для запобігання переломам у жінок в ПМ і осіб старшого віку. За результатами дослідження було встановлено, що в 11 дослідженнях (27 693 учасники) вживання лише вітаміну D є неефективним для запобігання перелому шийки стегнової кістки (ВР 1,12; 95 % ДІ 0,98–1,29) і у 15 дослідженнях (28 271 учасник) не знижує ризик виникнення повторних переломів (ВР 1,03; 95 % ДІ 0,96–1,11). Проте у 9 дослідженнях (49 853 учасники) були отримані дані, що вживання вітаміну D та кальцію сприяє незначному зниженню ризику перелому шийки стегнової кістки (ВР 0,84; 95 % ДІ 0,74–0,96). У 2 дослідженнях (872 учасники) було показано, що вживання альфакальцидолу позитивно впливає у запобіганні переломам стегнової кістки та вертебральним переломам (ВР 0,57; 95 % ДІ 0,49–0,65). Авторами був зроблений висновок, що вітамін D у комбінації з кальцієм і альфакальцидол можуть запобігати розвитку

перелому порівняно з монотерапією вітаміном D, яка є малоефективною, особливо у осіб старшого віку [146].

У дослідженні Avenell A. et al. показано, що комбінований прийом вітаміну D і кальцію знижує ризик перелому стегнової кістки 16 %, нового неverteбрального перелому на 14 % і ризик перелому іншої локалізації на 5 % [146].

1.4.1.2 Метаболіти вітаміну D і остеомаліяція. Найбільш частою причиною ОМ є ДВД. Дефіцит вітаміну D підвищує концентрацію ПТГ у сироватці крові, однак не перевищує його референтні значення. Це призводить до прогресуючої втрати МЦКТ і дефектів мінералізації [147].

У відповідності до рекомендацій з клінічної практики ендокринної асоціації [148], особам віком після 65 років корекцію рівня 25(OH)D необхідно проводити з урахуванням абсорбційної можливості кишечника та базового рівня 25(OH)D. Рекомендованими дозами вітаміну D при рівні 25(OH)D нижче 10 нг/мл є 50 000 МО один раз на тиждень протягом 6–8 тиж., з подальшою підтримуючою дозою 800 МО щодня; при рівні 25(OH)D 10–20 нг/мл – 800–1000 МО на день; при рівні 20–30 нг/мл – 600–800 МО на день. Рівень 25(OH)D у сироватці крові необхідно контролювати кожні 3 міс., оскільки цільовий рівень 25(OH)D може бути не досягнуто, що може вказувати на необхідність підвищення доз препарату. У пацієнтів з нормальною абсорбцією рівень 25(OH)D у сироватці крові може зростати на 0,7–1,0 нг/мл на кожні 100 МО холекальциферолу [149].

За даними літератури, застосовують кілька режимів дозування та призначення вітаміну D: щоденне, щотижневе та щомісячне, оскільки вони приводять до однакових концентрацій 25(OH)D у сироватці крові. Однак на думку експертів, кращим режимом призначення вважається саме щоденний прийом у зв'язку з біологічною роллю вітаміну, його періодом напіврозпаду, а також результатами рандомізованих клінічних досліджень щодо небажаних ефектів (падінь та переломів) при призначенні високих доз препаратів [150].

Так, група Global Consensus у Міжнародних рекомендаціях з профілактики та лікування харчового рахіту і боротьби з ним (2016) рекомендувала особам старшого віку для підвищення рівня 25(OH)D пероральний шлях прийому вітаміну D з добовою дозою 6000 МО протягом 3 міс. або одноразово високу дозу (Штосс-терапія) – 300 000 МО. Обов'язковою є комбінація вітаміну D з кальцієм у дозі не менше 500 МО на добу [151].

У рандомізованому клінічному дослідженні Smith H. et al. за участі 200 чоловіків і жінок віком 70 років і старше, які мали в анамнезі падіння, повідомлялось, що ризик падінь був значно вищим у осіб, які отримували щомісяця 1500 мкг (60 000 МО) вітаміну D порівняно з особами, які отримували 600 мкг (24 000 МО) вітаміну D (середня кількість падінь на учасника: 1,47 проти 0,94; $p = 0,02$) [152].

У дослідженні Khaw K. T. et al. за участі 5108 осіб літнього віку, навпаки, показано, що періодичний прийом високих доз вітаміну D 2500 мкг (100 000 МО) на місяць не приводив до підвищення ризику падінь та переломів [153].

За результатами дослідження Peris P. et al., пероральний прийом вітаміну D у дозі 800–4000 МО на день разом із вживанням кальцію 1000–2000 мг на добу позитивно впливає у терапії ОМ. За результатами дослідження, застосування такого режиму дозування протягом 6 міс. приводить до нормалізації рівня ПТГ та лужної кісткової фосфатази. У тих пацієнтів, в яких виявлено зниження МЩКТ, після початку терапії помітно збільшувались показники на 50–60 %, що пов'язано з мінералізацією кісткового матриксу [154].

1.4.1.3 Метаболіти вітаміну D і саркопенія. Дані досліджень демонструють, що тяжкий ДВД асоційований із синдромом м'язової слабкості [136, 155–157]. Аналіз літератури демонструє покращання м'язової функції при прийомі вітаміну D та його метаболітів. Дефіцит вітаміну D призводить до зниження продуктивності м'язів, втрати скоротливої здатності м'язових волокон типу II, порушень координації та балансу тіла [158].

Pfeifer M. et al. встановили, що щоденне вживання вітаміну D у осіб старшого віку з ознаками порушення рівноваги призводить до покращання балансу тіла [159, 160]. Дослідники визначили, що у осіб з середнім віком 77 років та вихідним рівнем 25(OH)D у сироватці крові 55 нмоль/л корекція вітаміном D у дозі 800 МО на день достовірно зменшувала коливання тіла порівняно з групою контролю [159]. Подібний результат був отриманий і Cangussu L. M. et al., які вивчали вплив 1000 МО вітаміну D на баланс тіла у 160 бразильських жінок з вихідним середнім рівнем 25(OH)D 37,5 нмоль/л [160]. Аналогічний висновок був зроблений Lips P. et al., які з метою покращання балансу тіла застосовували 8400 МО вітаміну D протягом тижня [161].

На основі метааналізу 30 рандомізованих клінічних досліджень за участі 5615 осіб середнім віком 61,1 року вивчали вплив вітаміну D на функцію м'язів (м'язову силу та м'язову масу). Було встановлено, що застосування вітаміну D чинить помірний вплив на м'язову силу та не має впливу на м'язову масу. Причому достовірно вищий ефект був зареєстрований у осіб після 65 років порівняно з особами молодшого віку (BP 0,25; 95 % ДІ 0,01–0,48 проти BP 0,03; 95 % ДІ 0,08–0,14) [162].

У дослідженні, проведеному в Бразилії, було виявлено, що прийом 1000 МО вітаміну D на день протягом 9 міс. знижує кількість падінь майже на 50 % [160].

У Кокранівському огляді при вивченні впливу вітаміну D на частоту падінь був зроблений висновок, що додавання вітаміну D знижує ризик падінь у пацієнтів із ДВД, які знаходяться в лікувальних установах (BP 0,63; 95 % ДІ 0,46–0,85) [163]. Водночас у пацієнтів, які знаходилися на амбулаторному лікуванні, вживання вітаміну D не знижувало ризик падінь у всіх клінічних дослідженнях (BP 0,57; 95 % ДІ 0,37–0,89), однак знижувався ризик падінь у осіб з вихідним рівнем 25(OH)D менше 50 нмоль/л (BP 0,70; 95 % ДІ 0,56–0,87) [164].

Більш пізній метааналіз показав, що вітамін D знижує частоту падінь тільки в осіб з вихідним рівнем 25(OH)D у сироватці крові менше 75 нмоль/л

[165]. Дослідники Bolland M. J. et al. на основі власного метааналізу зробили висновок про неефективність вітаміну D у запобіганні падінням [166]. Подібний висновок був зроблений за результатами одного з масштабних досліджень Нової Зеландії (VIDA), де було показано, що вживання 100 000 МО вітаміну D щомісяця протягом 3–4 років не впливало на ризик падінь і переломів [153].

У деяких дослідженнях було встановлено, що прийом високих доз вітаміну D, навпаки, збільшує ризик падіння. Вперше такий висновок був зроблений за результатами рандомізованого клінічного дослідження Sanders K. M. et al. серед осіб старшого віку, які отримували високі пероральні дози вітаміну D (500 000 МО) один раз на рік порівняно з групою плацебо. Значно вища частота падінь і переломів була зареєстрована у групі осіб, які приймали вітамін D у перші 3 міс. після терапії протягом 4 років дослідження [167]. У дослідженні Smith H. et al. встановлено, що внутрішньом'язове введення 300 000 МО вітаміну D щороку не впливає на ризик падінь, але збільшує ризик переломів [167].

У жінок в ПМ з вихідним рівнем 25(OH)D, що відповідав ДВД, вживання вітаміну D підвищувало ризик падінь з 48 % у групі жінок, які отримували 24 000 МО (800 МО на добу) щомісяця до 67 % у групі, в якій приймали 60 000 МО на місяць (2000 МО на добу). Автори зробили висновок, що концентрація 25(OH)D вище 112,5 нмоль/л може бути асоційована з підвищеним ризиком падінь [152].

У дослідженні Smith L. M. et al. оцінювали частоту падінь у 146 білих жінок старшого віку, які щодня отримували вітамін D у дозі від 400 до 4800 МО або плацебо протягом року. Випадки падінь реєстрували щотри місяці. Дослідники виявили U-подібну асоціацію з падіннями, нижній поріг яких був зафіксований у діапазоні доз від 1600 до 3200 МО на добу. Частота падінь при більш високих дозах 4000–4800 на добу була достовірно вищою. А серед 91 афроамериканок у тому ж дослідженні не було U-подібної асоціації. Спостерігалось поступове зниження відсотка осіб, що падають, зі

збільшенням дози вітаміну D, однак найменша швидкість була у жінок, які приймали від 4000 до 4800 МО на добу. За результатами був зроблений висновок, що дослідження хоча і не мало великої вибірки, але дозволило провести якісну оцінку падінь [168].

Таким чином, аналіз літератури показав, що існують різні думки стосовно режимів дозування та особливостей призначення вітаміну D для лікування ОП, ОМ та ОСП серед осіб різного віку. Отримані дані вказують на необхідність розробки нових методик лікування даних вік-асоційованих захворювань у жінок в ПМ з обов'язковим урахуванням впливу на організм шкідливих факторів виробництва.

Серйозні соціально-економічні наслідки вік-асоційованих захворювань роблять необхідною розробку сучасних способів запобігання, раннього виявлення та ефективного лікування ОП, ОМ та ОСП для профілактики переломів і майбутніх переломів.

Сучасні препарати для лікування ОП (бісфосфонати (БФ), деносумаб, терипаратид) значно знижують ризик розвитку переломів тіл хребців, переломів стегна, неverteбральних переломів і характеризуються тим, що добре переносяться протягом досліджуваного періоду терапії [169–171].

Терміни неперервної терапії ОП, питання послідовного застосування антиостеопоротичних препаратів і критеріїв їхнього скасування залишаються предметом активних досліджень.

1.4.2 Сучасний погляд на застосування бісфосфонатів і деносумабу в терапії метаболічних захворювань кістково-м'язової системи

У 1960 р., коли був вперше виявлений зв'язок між менопаузою і ОП, лікування естрогенами було стандартом для запобігання втраті кісткової маси, проте даних про переломи не було, хоча воно вважалося ефективним [172, 173]. Така думка тривала до дослідження Ініціативи з охорони здоров'я жінок (WHI) у 2001 р., в якому були опубліковані дані, що 6-річне лікування за допомогою гормональної терапії призводило до зростання випадків серцевих нападів і раку

молочної залози [174, 175]. Незважаючи на те, що ризики були невеликими, 1 на 1500 осіб за рік, пацієнти були стурбовані, спостерігалось значне зниження використання естрогенів. У більш пізніх аналізах дослідження WHI показало, що естрогени зменшували кількість переломів і фактично запобігали серцевим нападам у віковій групі 50–60 років [176].

Клінічні дослідження продемонстрували ефективність БФ у зниженні ризику переломів, пов'язаних з ОП [33, 177–185]. Сьогодні БФ є найбільш часто використовуваним засобом лікування ОП, але незручні режими дозування або побічні ефекти часто призводять до недотримання режиму прийому ліків [186–188]. Більшість пацієнтів, які припиняють терапію, роблять це протягом першого року лікування [189, 190]. Хоча пероральні БФ можна призначати щодня, щотижня або щомісяця, менш часте дозування БФ розглядається для пацієнтів з непереносимістю або у яких лікування виявилось неефективним [191, 192].

Нині рекомендують приймати індивідуальні рішення щодо призначення чи відміни БФ [193–195]. Відповідно до рекомендацій IOF, після лікування БФ від 3 до 5 років необхідно проводити оцінку ризику переломів. Тим пацієнтам, хто має високий ризик перелому, слід продовжувати терапію БФ або перевести їх на іншу остеотропну терапію, а особам з помірним ризиком переломів можна припинити на деякий час [194].

У звіті робочої групи Американської асоціації з досліджень кісток і мінералів (ASBMR) повідомляється, що через 5 років пероральної терапії БФ або 3 роки внутрішньовенної терапії БФ необхідно проводити переоцінку можливого ризику перелому. Встановлено, що жінкам в ПМ з високим ризиком перелому та жінкам похилого віку, які мають в анамнезі попередні низькоенергетичні переломи, необхідно продовжити прийом БФ до 10 років при пероральній терапії або до 6 років при внутрішньовенній терапії з періодичною оцінкою ризику перелому [195].

Механізм дії БФ полягає у їхній спорідненості з іонами кальцію. Проникаючи у кісткову тканину, БФ концентруються навколо остеокластів,

створюючи високу концентрацію в лакунах резорбції, зменшують глибину лакун резорбції і викликають зміни остеокластів: втрату лужної облямівки, руйнування цитоскелету, знижують можливість остеокластів до пересування або зв'язування з кістковою тканиною. Інгібування модифікації білків у остеокластах призводить до апоптозу зрілих клітин. Одночасно виникають порушення диференціювання та дозрівання клітин-попередників остеобластів та, відповідно, зменшення кількості остеобластів [196].

З точки зору доказової медицини, БФ – це препарати першої лінії в лікуванні ОП. Перші дослідження стосовно впливу БФ на КТ були проведені більше 30 років тому. Однак у клінічній практиці їх активно почали застосовувати останні 10–15 років. Сьогодні розроблено та впроваджено кілька поколінь препаратів БФ з різною антирезорбтивною дією. Результати досліджень демонструють ефективність БФ у запобіганні втраті кісткової маси, нормалізації показників кісткового обміну, зменшенні больового синдрому, зниженні ризику переломів і поліпшенні якості життя хворих [133, 134].

Нині залишається питання щодо тривалості та режимів дозування БФ. Так, у дослідженні Adams A. L. et al. порівнювали частоту ОП переломів у жінок віком 45 років і старше, які приймали БФ три та більше років. Після трьох років жінки були поділені на групи: одні мали перерив у прийомі БФ (не менше 12 міс.), а інші продовжували лікування БФ. За відношенням ризику було встановлено, що у групі постійного вживання спостерігалась невелика різниця в загальному ризику ОП перелому (ВР 0,92; 95 % ДІ 0,84–0,99), і відсутня різниця у ризику розвитку перелому стегнової кістки (ВР 0,95; 95 % ДІ 0,83–1,10) для групи жінок з перервою в прийомі БФ. Авторами зроблений висновок, що жінки з перервою у прийомі БФ мали початково більш низький ризик ОП перелому порівняно з групою постійного прийому [197].

Nayak S. et al. провели системний огляд та метааналіз впливу перерви у прийомі БФ на МЩКТ і ризик ОП переломів. Зроблено висновок, що жінкам після 3–5-річного прийому БФ, у яких немає низької МЩКТ, рекомендовано завершити лікування. Жінкам з низькою МЩКТ (Т-критерій $\leq -2,5$) необхідно

продовжити терапію ще на 5 років за умови прийому алендронової кислоти та до 3 років – при прийомі золендронової кислоти [135].

У довгостроковому розширеному дослідженні з лікування переломів (FLEX) вивчалися переваги лікування алендронатом через 5 років порівняно з продовженням лікування до 10 років. Дослідниками встановлено, що жінки, які не приймали алендронат після 5 років, мали помірне зниження МЦКТ і поступове підвищення біохімічних маркерів. Отримані дані свідчать про те, що для більшості пацієнток припинення вживання БФ не призводить через 5 років до значного підвищення ризику переломів. Тим же часом для жінок із високим ризиком перелому хребців ефективність зберігається і свідчить про раціональність продовження терапії [124].

Аналогічний висновок був зроблений на основі отриманих результатів у іншому міжнародному багатоцентровому подвійному сліпому плацебо-контрольованому розширеному дослідженні (HORIZON) за участі 1233 жінок у ПМ, де вивчали вплив золендронової кислоти на МЦКТ та ризик переломів протягом 6 років [137].

Отже, БФ являють собою досить широкий спектр лікарських препаратів, які застосовуються для лікування основних метаболічних захворювань КТ. Режим дозування та тривалість лікування залежать від початкового стану МЦКТ та ризику виникнення ОП переломів. Бісфосфонати – це лікарські засоби, які унікальні за своєю дією за рахунок властивості тривалий час кумулюватися у КТ, у зв'язку з чим ризик виникнення переломів у пацієнтів із ОП переломами, згідно з даними літератури, залишається низьким навіть після припинення терапії [198–201]. Дана концепція «лікарських канікул» схвалена та рекомендована в усьому світі.

Відкриття нових молекулярних механізмів кісткового ремоделювання має важливе значення у розробці нових технологій лікування метаболічних захворювань КТ [202, 203]. Дотепер у практичній медицині для лікування ОП застосовували синтетичні препарати, які працюють на рівні клітини і мають відносно низьку специфічність до білкових структур.

Останнім часом одним із сучасних напрямів у фармакології є розробка біофармакологічних агентів. Ці агенти чинять специфічний вплив на певні мішені в організмі, за що вони дістали назву «таргетних» (від англ. target – мішень) препаратів [204].

Відкриття процесу активації остеокластів за останні 10 років є одним із найбільших у розумінні біології КТ. Це відкриття дозволило розробити шлях до нового розуміння механізмів кісткового ремоделювання та створення принципово нового лікарського засобу для лікування та профілактики метаболічних захворювань КТ.

Деносумаб – повністю людське моноклональне антитіло, що є високоспецифічним інгібітором ліганду рецептора активатора ядерного фактора κВ (RANKL), який, у свою чергу, служить потужним цитокіном кісткової резорбції. Препарат був розроблений як таргетний для лікування ОП. Зв'язуючись з RANKL, деносумаб імітує дію остеопротегерину, ендогенного інгібітора RANKL. Зв'язування деносумабу з RANKL заповібає взаємодії останнього з рецептором RANK на остеокластах. Цим деносумаб заповібає утворенню, активації та виживанню остеокластів і демонструє властивості антирезорбтивного препарату. Як наслідок, відбувається виражене і стійке зниження маркерів кісткової резорбції, підвищення МЦКТ і зниження ризику переломів [205]. Крім RANKL, остеобласти секретують інший білок – OPG, який є природним інгібітором RANKL. Завдяки OPG, підтримується баланс ремоделювання КТ. Це приводить до збільшення кісткової маси та міцності як кортикальної, так і трабекулярної кістки [206, 207]. Метаболізм та елімінація деносумабу аналогічні таким у інших 52 імуноглобулінів: деградація до дрібних пептидів і амінокислот. Тривале лікування деносумабом не супроводжується його кумуляцією у КТ. При цьому нейтралізуючі антитіла у пацієнтів не виявляються [208–210, 211].

За результатами метааналізу Wu J. et al., проведеного з метою оцінки порівняльної ефективності деносумабу та БФ у лікуванні ПМ ОМ за участі 5446 пацієнток (деносумаб – 2873 та БФ – 2573) було встановлено, що деносумаб

достовірно збільшував МЩКТ у ділянці шийки стегнової кістки (ВР 1,06; 95 % ДІ 0,79–1,32), поперекового відділу (ВР 1,55; 95 % ДІ 1,09–2,02) і дистального відділу кісток передпліччя (ВР 0,83; 95 % ДІ 0,34–1,31). Однак не було виявлено достовірної різниці між ризиком падінь (ВР 1,13; 95 % ДІ 0,82–1,85) і небажаними ефектами (ВР 1,00; 95 % ДІ 0,96–1,04) [212]. Аналогічні результати були опубліковані в кількох подібних метааналізах [213, 214].

За результатами метааналізу 10 рандомізованих клінічних досліджень, в якому взяли участь 5361 пацієнт з низькою МЩКТ або ОП, було встановлено, що деносумаб порівняно з БФ через 12 міс. сприяв приросту МЩКТ у поперековому відділі хребта на 1,42 % (95 % ДІ 0,95–1,89), у ділянці стегнової кістки – на 1,11 % (95 % ДІ 0,91–1,30), шийки стегнової кістки – на 1,00 % (95 % ДІ 0,78–1,22). Через 12 міс. приріст МЩКТ був достовірно вищим: на рівні поперекового відділу хребта на 1,74 % (95 % ДІ 1,05–2,43), у ділянці стегнової кістки – на 1,22 % (95 % ДІ 0,66–1,77), шийки стегнової кістки – на 1,19 % (95 % ДІ 0,65–1,72). Проте не було зареєстровано достовірного впливу деносумабу порівняно з БФ (алендроновна кислота) на ризик виникнення ОП перелому через 12 міс., однак деносумаб мав більш низьку частоту переломів через 24 міс. (ВР 0,51; 95 % ДІ 0,27–0,97) [215].

Ефективність деносумабу у профілактиці ОП переломів у жінок в ПМ вивчалася у рандомізованому клінічному дослідженні за участі 7868 жінок віком від 60 до 90 років, які знаходилися на терапії деносумабом протягом 36 міс. Результати дослідження показали, що деносумаб порівняно з плацебо знижував ризик рентгенологічного перелому на 2,3 проти 7,2 % (ВР 0,32; 95 % ДІ 0,26–0,41), знижував ризик перелому шийки стегнової кістки на 0,7 проти 1,2 % (ВР 0,60; 95 % ДІ 0,37–0,97) та знижував ризик невертебральних переломів інших локалізацій на 6,5 проти 8,0 % (ВР 0,80; 95 % ДІ 0,67–0,95). Також у дослідженні не було зафіксовано при введенні деносумабу збільшення ризику розвитку злоякісних новоутворень, інфекцій, серцевих нападів та інших небажаних ефектів [216].

Як правило, більшості пацієнтів деносумаб призначають після терапії БФ. Так, серед жінок, які приймали алендронат не менше ніж 12 міс., збільшення

МЩКТ у поперековому відділі хребта і в цілому в ділянці стегнової кістки було достовірно вищим через 12 міс. у тих, хто рандомізованим методом був переведений на деносумаб, порівняно з пацієнтами, які продовжували приймати алендронат [217, 218].

За даним літератури, деносумаб також мав тенденцію до збільшення МЩКТ у пацієнтів, які раніше отримували терапію БФ: з ризедронатом [219–221], ібандронатом [220, 222, 223] і золедроновною кислотою [224–226].

Значний приріст МЩКТ та зниження маркерів кісткової резорбції спостерігалися при застосуванні деносумабу у пацієнтів, які раніше отримували золедроновну кислоту [227, 228]. Ці результати демонструють, що перехід від алендроновної кислоти до золедроновної кислоти не приводив до додаткового приросту МЩКТ протягом 12 міс. [229–231].

В рамках дослідження FREEDOM стосовно тривалості терапії деносумабом взяли участь близько 4500 жінок, які завершили трирічне плацебоконтрольоване дослідження та погодилися продовжити лікування деносумабом 60 мг до десяти років [232]. Встановлено, що продовження лікування призвело до прогресивного приросту МЩКТ у поперековому відділі хребта та стегнової кістки в цілому через 8 років, а саме з 8,3 до 18,4 % [233]. Аналогічні зміни МЩКТ спостерігалися і в іншому дослідженні, тривалість якого становила 8 років [234]. Також було зареєстровано зниження частоти неverteбральних переломів та встановлена її залежність від тривалості терапії [235, 236]. Рівні маркерів метаболізму кісткової тканини до прийому препарату постійно знижувалися без будь-яких доказів втрати ефективності лікування протягом 8 років [237].

Відповідно до даних літератури, терапія деносумабом ефективна тільки за умови постійного введення [238]. Підшкірне застосування препарату вище, ніж при інших способах введення [239–242].

У прямому перехресному дослідженні прихильність протягом перших 12 міс. сягала 88 % для деносумабу і 76 % для алендронату. Після зміни терапії прихильність до деносумабу і алендронату становила 92,5 і 63,5 % відповідно протягом другого року [243].

У дослідженні Reid I. R. et al. вивчали вплив деносумабу на гістоморфометричні показники біоптатів, взятих під час біопсії із гребеня клубової кістки у 92 жінок в ПМ із ОП через 24 та 36 міс. від початку лікування (53 зразки в групі деносумабу, 62 зразки в групі плацебо). Якісна гістологічна оцінка біоптатів пацієнтів, які отримували деносумаб, показала нормально мінералізовану пластинчасту кістку зі збереженою кістковою архітектурою. Подвійне маркування тетрацикліном, що вказує на активність процесів ремоделювання КТ, було наявне у 94 % у групі плацебо та у 19 % пацієнтів, які отримували деносумаб в FREEDOM [244]. Помітно знижені індекси ремоделювання КТ узгоджуються з гістоморфометричними дослідженнями, проведеними на яванських макаках, що демонструють відсутність ремоделювання кістки, але зберігають формування КТ при терапії деносумабом [245]. Такі гістологічні та гістоморфометричні характеристики залишалися без змін протягом 5 років терапії [246] і повернулися до нормальних рівнів, причому мітки тетрацикліну спостерігалися в усіх пацієнтів, у середньому протягом 25 міс. у 15 пацієнтів, які припинили лікування деносумабом [247].

Підвищення МЩКТ у відповідь на терапію деносумабом, подібне до лікування ПМ ОП, було зареєстровано у жінок в ПМ із низькою кістковою масою [248]. У пацієнтів з ревматоїдним артритом деносумаб також запобігає прогресуванню або частково лікує ерозії навколосуглобових кісток більш ефективно, ніж алендронат [249–253]. Встановлений приріст на терапію деносумабом при захворюваннях, які зумовлюють розвиток вторинного ОП: хвороба Педжета [254], трансплантація нирки [255], таласемія [256], у дітей з недосконалим остеогенезом [257] або фіброзною дисплазією [258].

Нові методи візуалізації дозволили оцінити ефективність терапії деносумабом на структуру та архітектоніку КТ. У дослідженні FREEDOM показано, що терапія деносумабом збільшувала кісткову масу як в кортикальній, так і в трабекулярній КТ [259, 260]. Збільшувалася саме товщина

кортикального шару променевої кістки, що дозволило припустити можливість деносумабу знижувати ендокортикальну пористість і приводити до відновлення трабекулярного та кортикального шарів кістки [259, 261].

У цьому напрямі Poole K. E. et al. було розроблено протокол кортикального картування для комп'ютерної томографії та продемонстровано значне збільшення кортикальної маси і товщини в проксимальному відділі стегнової кістки у відповідь на деносумаб [262].

Аналіз результатів сканування периферичної КТ з високою роздільною здатністю променевої та великогомілкової кісток при терапії деносумабом показав збільшення товщини кортикального шару і зменшення кортикальної пористості [263, 264]. При прямому порівнянні з алендронатом деносумаб значно зменшував кортикальну пористість протягом 12 міс. порівняно з алендронатом [265].

У дослідженні DATA-HRpQCT продемонстровано збільшення МЦКТ, товщини кортикального шару і мікроархітекtonіку променевої та великогомілкової кісток при лікуванні деносумабом порівняно з терипаратидом [266–270].

У дослідженні McClung M. R. et al. проводили спостереження щодо ефектів після завершення тривалої терапії ОП деносумабом. На думку авторів, відповідно до механізму дії деносумабу завершення лікування може призвести до втрати МЦКТ, але вона буде меншою, ніж при іншій терапії. Також зазначено про можливе підвищення ризику виникнення перелому. Для пацієнтів із початково високим ризиком перелому перехід на терапію іншими остеотропними препаратами уявляється можливим [271–276].

Таким чином, деносумаб розширює можливості лікування ОП у жінок в ПМ, а також при лікуванні інших метаболічних захворювань кісток, пов'язаних з порушенням процесів кісткового ремоделювання.

1.5 Реабілітація пацієнтів із остеосаркопенією та остеомалаяцією (сучасний погляд на підтримку постурального балансу в нормі та при патології)

Кістка є динамічною системою, яка здатна реагувати на різні механічні стимули, в тому числі фізичні вправи. Роль гіподинамії і гіпокінезії в розвитку ОП підтверджена численними клінічними дослідженнями [277, 278]. М'язова слабкість, порушення координації рухів, що виникають на тлі зниженої фізичної активності, є факторами, які підвищують ризик падінь та розвитку низькоенергетичних переломів [279, 280].

Сьогодні відсутнє специфічне лікування СП, первинною є профілактика. Фізичні вправи, особливо силові навантаження, що поступово збільшуються, є стимулом для синтезу м'язового білка. Виконання фізичних вправ протягом мінімум 20 хв на тиждень значно підвищує м'язову і кісткову масу, силу, знижує функціональні обмеження, запобігає падінням і переломам у людей похилого віку. Однак у пацієнтів з тяжкими супровідними захворюваннями (такими як нейрокогнітивна і серцево-судинна патологія) можуть виникнути труднощі в досягненні рекомендованого рівня фізичної активності [9].

У ході метааналізу, що включив 37 досліджень, 34 рандомізованих клінічних дослідження, оцінювали вплив фізичних вправ на м'язову масу у літніх людей (майже в 80 % випадків м'язова маса збільшилася з допомогою фізичних вправ). Вплив додаткового харчування на м'язову масу було зафіксовано тільки у 23,5 % випадків. Фізичні вправи позитивно впливають на м'язову масу і силу або фізичну працездатність у здорових осіб у віці від 60 років і старше [281–283].

Європейське товариство клінічного харчування та обміну речовин (ESPEN) і дослідницька група PROT-AGE рекомендують споживання білка з їжею від 1,0 до 1,2–1,5 г/кг маси тіла на день, мінімум 20–25 г чистого білка в кожній порції, а для пацієнтів з тяжкими захворюваннями і недостатнім харчуванням – понад 2 г/кг на добу [284–286].

Адекватне споживання вітаміну D 800 МО на добу, а також споживання кальцію в дозі 1000 мг на добу і споживання білка спільно з фізичними вправами покращує синтез м'язового білка і позитивно впливає на склад тіла, сприяючи зниженню жирової маси, збільшенню або підтриманню м'язової тканини і збереженню кістки [286].

В метааналізі, який включав 37 рандомізованих контрольованих досліджень, проводилося вивчення впливу комбінації фізичних вправ та дієтичного харчування на покращання стану м'язової тканини, підвищення м'язової сили та фізичної працездатності у осіб старшого віку [287]. Майже 80 % рандомізованих контрольованих досліджень показали позитивний вплив силових вправ на показники м'язової сили та збільшення м'язової маси при постійних тренуваннях. При цьому більшість досліджень рекомендували для досягнення ефекту до трьох занять на тиждень. Дослідження, в яких не було виявлено ефекту, проводилося за участі ослаблених осіб, які проживали в будинках-пансіонатах. На думку дослідників, відсутність ефекту зумовлено тяжким фізичним станом осіб, який не дозволив їм правильно виконувати протокол реабілітаційної програми.

Позитивний ефект від нутритивного вживання продуктів, збагачених білками, на м'язову масу був виявлений у 23,5 % досліджень. Більш виражена ефективність приросту м'язової маси та сили була виявлена при комбінованому застосуванні тренувань та дієтичного харчування [288–290]. Також була встановлена залежність типу тренувань і виявлених результатів. Так, м'язова сила збільшувалась у 82,8 % дослідженнях, де тренування додатково призначались до дієтичного харчування. Ефективність монотерапії лише збалансованим харчуванням була відмічена у 22,8 % досліджень. Покращання фізичної працездатності після комбінованого застосування фізичних вправ та дієтичного харчування було відмічено у 92,8 % рандомізованих контрольованих досліджень [291, 292]. Зроблений висновок, що фізичні вправи в поєднанні з дієтичним харчуванням чинять позитивний вплив на м'язову масу, м'язову силу та фізичну працездатність у осіб віком 65 років та старше [293].

Фізичні вправи вважаються ефективним засобом стимуляції остеогенезу та покращання метаболізму м'язової тканини у пацієнтів із ОСП. Групою дослідників ідентифікована молекула іризин, яка секретується м'язами скелетної мускулатури під час тренування і чинить позитивний вплив на якісні та кількісні характеристики кісткової тканини [279].

Згідно з даними літератури, виділяють кілька різновидів фізичних вправ. Аеробні вправи з обтяженням (ходьба, підйом по сходах, біг підтюпцем та ін.) за механізмом дії майже не впливають на приріст кісткової маси та м'язової сили, однак знижують її прогресивну втрату [278].

Силові вправи і вправи на опір (підняття важких предметів, плавання, їзда на велосипеді та ін.) виконуються з навантаженням і є більш ефективним та перевершують звичайну повсякденну активність. Вони спрямовані на зміцнення м'язів, здатні збільшувати м'язову масу і МЦКТ тільки у стимульованих ділянках тіла [294, 295].

Багатокомпонентні вправи складаються із комбінації різних методів (аеробіка, зміцнення, опір, балансування і танці) та спрямовані на збільшення або збереження кісткової маси і м'язової сили, особливо корисними є для літніх пацієнтів з поганим фізичним станом [296–298].

Тренування з вібрацією всього тіла виконуються за допомогою спеціальних пристроїв та направлені на збільшення м'язової сили, поліпшення балансу тіла в просторі, зниження ризику падіння [299, 300].

У систематичному огляді, проведеному групою дослідників Gómez-Cabello A. et al., було встановлено, що ходьба забезпечує помірне навантаження на скелет, тому такий вид вправ не чинить достатньо ефективного впливу на профілактику ОП. У свою чергу, силові вправи є сильним стимулом на кісткову тканину і направлені на покращання та збереження МЦКТ під час старіння, а багатокомпонентні вправи запобігають втраті кісткової тканини, особливо у жінок в постменопаузі [301].

Дані досліджень McMahon M. et al. (2017) підтверджують ефективність плавання і вправ у воді для підтримки та покращання стану кісткової маси у жінок в постменопаузальному періоді [302].

У роботах Howe T. E. et al. наводиться оцінка ефективності різних видів фізичних вправ у профілактиці та лікуванні ОП у жінок в ПМ. За результатами дослідження було встановлено, що найбільш ефективним видом вправ для покращання МЦКТ на рівні шийки стегнової кістки є прогресивні силові тренування з обтяженнями для нижніх кінцівок [303].

Результати метааналізу, проведені Lau R. W. et al. стосовно питання впливу вправ з вібрацією всього тіла, показали позитивний вплив таких тренувань на збільшення сили м'язів нижніх кінцівок у осіб старшого віку та відсутність загального лікувального впливу на покращання показників МЦКТ [304]. Водночас у дослідженні Ma C. et al. встановлена ефективність застосування вібротерапії низької інтенсивності всього тіла для запобігання втраті кісткової маси на рівні поперекового відділу хребта у жінок в ПМ [299].

У дослідженні Cunha P. M. et al. було встановлено, що тренування з обтяженням у бразильських жінок з СП ожирінням віком ($68,0 \pm 4,3$) року покращують м'язову масу та м'язову силу і зменшують жирові відкладення, хоча науковці не спостерігали поліпшення МЦКТ за 12 тиж. [305].

Kelly O. J. et al. у своєму дослідженні вивчали ефективність застосування нетрадиційних вправ для підтримки і покращання стану кісткової та м'язової тканини й зниження жирової маси. За отриманими результатами дослідники дійшли висновку, що у осіб старшої вікової групи, які ведуть малорухомий спосіб життя, з ризиком розвитку або діагностованим СП ожирінням, будь-які фізичні вправи позитивно впливають на кістково-м'язову систему, запобігають падінням та розвитку низькоенергетичних переломів [306].

Дані літератури свідчать, що більшість препаратів остеотропної терапії направлені на покращання МЦКТ, а деякі з них знижують ризик переломів [307–311]. Однак втрата рівноваги та падіння – це серйозні фактори ризику для пацієнтів із ОП. Саме падіння часто призводять до низькоенергетичних переломів. У всьому світі 90 % випадків переломів стегнової кістки є причиною падіння [312]. Серед осіб віком після 65 років майже одна третина протягом року мають в

анамнезі падіння і майже у 60 % тих, хто падав, є падіння і в наступному році та близько 10–15 % цих падінь призводять до ОП переломів [313, 314].

Порушення рівноваги, або поступального балансу, є однією з головних скарг пацієнтів з ОСП. Останнім часом все більше зростає кількість осіб із порушенням рівноваги [315]. Поширеність порушень поступального балансу при захворюваннях центральної нервової системи становить від 40 до 100 % [6, 316]. Однак даний показник недостатньо вивчений при захворюваннях скелетно-м'язової та кісткової систем. Під порушенням рівноваги слід розуміти короткочасну або постійну неможливість керувати положенням тіла в просторі, нестійкою ходою, падіннями і розладом координації. Нестійкість поступального балансу має соціально-економічну значущість, оскільки більшість пацієнтів, у яких розвиваються порушення рівноваги, – це особи працездатного віку. Розвиток даного дезадаптуючого симптомокомплексу значно знижує якість життя і обмежує професійну діяльність.

Фармакологічна терапія часто є недостатньою для запобігання падінням і покращання рівноваги. Тому важливою є як первинна, так і вторинна профілактика переломів, у тому числі запобігання падінням, які виступають основними факторами ризику ОП переломів. Останнім часом все більше клінічних даних, які підтверджують позитивний вплив фізичних вправ у запобіганні падінням та покращанні рівноваги. Масштабні дослідження показали, що у осіб старшого віку з діагностованим ОП знижується поступальний баланс за рахунок втрати спроможності зберігати рівновагу [317, 318]. Доведено, що у пацієнтів із тяжким ОП порушується дихальна функція, аеробна спроможність і виникають серйозні зміни з боку координації [319].

В одному з рандомізованих клінічних досліджень вивчали вплив комплексної програми тренування рівноваги на статичний та динамічний поступальний баланс, аеробні можливості й частоту падінь у 100 жінок з ОП протягом року. Програма тренувань рівноваги включала комбінацію фізичних вправ для укріплення м'язів спини, тулуба та нижніх кінцівок, а також тренування пропріоцептивної динамічної постави. Комплекс тренувань був

максимально адаптований до пацієнтів, які мали підвищений ризик падінь, шляхом комбінації елементів програми університету Отаго з вправами, які направлені на укріплення торса та покращання м'язової сили і балансу, а також тренування витривалості. Пацієнтам рекомендували виконувати програму 3 рази на тиждень протягом 30 хв. В результаті було встановлено, що розроблена програма тренувань у комбінації з аеробними компонентами одночасно позитивно впливає на скелетно-м'язову, дихальну та серцево-судинну системи [320, 321].

У дослідженні Gunendi Z. et al. оцінювали вплив чотиритижневої програми субмаксимальних аеробних фізичних вправ на поступальний баланс у жінок в ПМ з ОП. За результатами дослідження було виявлено достовірне покращання показників статичного та динамічного балансу у жінок з ОП порівняно з жінками, яким не поводилась відповідна реабілітаційна терапія [322].

Дослідники Dizdar M. et al. (2018) провели рандомізоване паралельне проспективне дослідження, де оцінювали ефективність фізичних вправ, направлених на тренування координації, рівноваги, зміцнення м'язів та аеробну витривалість у жінок в ПМ з підтвердженим ОП протягом 6 міс. Для досягнення цієї мети жінки були поділені на три групи в залежності від рекомендованої методики: вправи на покращання балансу та координації, вправи на зміцнення м'язів та аеробні вправи. Тренування проводили протягом 12 тиж. з подальшою перервою і оцінкою досліджуваних показників ще через 12 тиж. Аналіз результатів показав, що пацієнтки групи координації балансу через 12 тиж. мали значне покращання показників шкали балансу Берга, а у групі жінок, які виконували вправи на зміцнення м'язів, виявлено достовірне зниження показників нічного та денного болю за даними шкали ВАШ. Причому у жодного пацієнта протягом 24 тиж. не зафіксовано падіння. Авторами зроблений висновок, що вправи на зміцнення м'язів більш ефективні для зменшення больового синдрому, а вправи на координацію – більш ефективні для покращання статичного та динамічного балансу [323].

За даними метааналізу 108 рандомізованих клінічних досліджень встановлено, що фізичні вправи знижують частоту падінь на 23 % (ВР 0,77; 95 % ДІ 0,71–0,83) та зменшують кількість осіб, які мають одне або кілька падінь, на 15 % (ВР 0,85; 95 % ДІ 0,81–0,89); 12 981 учасник, 59 досліджень. У свою чергу, вправи на рівновагу та координацію знижують частоту падінь на 34 % (ВР 0,66; 95 % ДІ 0,50–0,88), зменшують кількість осіб, які мають одне або кілька падінь, на 22 % (ВР 0,78; 95 % ДІ 0,64–0,96); 1623 учасники, 17 досліджень [324].

Забезпечує функцію рівноваги складна статокінетична система, яка складається із двох ланок: аферентної та еферентної. Аферентна включає вестибулярну, зорову, тактильну, пропріоцептивну ланки, а еферентна – нейровегетативну та м'язову. Спочатку активуються рецептори вестибулярного апарату, нервові імпульси яких низхідними вестибулоспінальними шляхами передаються м'язам тулуба та кінцівок. Від пропріорецепторів висхідними шляхами нервові імпульси надходять до тім'яної частки головного мозку, де формується схема про положення тіла. Для підтримки рівноваги, положення тіла у просторі та професійної працездатності важливе збереження усіх складових статокінетичної системи. Тому поняття постурального балансу визначає здатність підтримувати, управляти загальним центром маси тіла з метою запобігання втраті рівноваги при статичному і динамічному положеннях, де концепція статокінетичної системи людини є методологічною основою для оцінки функції рівноваги та координації рухів шляхом інтеграції трьох основних функцій: сенсорної, моторної, трюфічної [325].

У роботах фізіолога Бернштейна Н. А. висвітлені основні теоретичні положення щодо механізмів регуляції положення тіла в просторі та рівноваги. Вагоме значення приділяється поняттю БЗЗ у фізіології рухів та основним трьом типам механізмів управління поступальним балансом: рефлексії (автоматичні відповіді нервової системи), синергії (класи рухів) та стратегії (складні рухи, які виконуються свідомо або несвідомо для отримання необхідного результату) [326].

Про функціональне управління балансом повідомляється і в роботах Peterka R. J. Функціональне управління балансом розглядається як система управління зворотного зв'язку, в якій інтеграція різних джерел інформації сенсорної орієнтації є одним із компонентів загальної системи. На думку автора, стабільність рівноваги досягається за рахунок створення відповідних імпульсів від суглобів, які у разі відхилення одразу коригують положення тіла. Такий баланс забезпечується відповідними системами (соматосенсорною, пропріоцептивною, зоровою та вестибулярною) [327].

Необхідність розробки профілактичних і реабілітаційних програм, направлених на контроль постави та збереження рівноваги у осіб старшого віку, з урахуванням можливих порушень сенсорної організації та сенсорно-моторної інтеграції, висвітлюється в багатьох інших роботах [328–331].

Отже, як демонструє аналіз літератури, будь-які фізичні вправи в більшій або меншій мірі спрямовані на підтримку та покращання структурно-функціонального стану кісткової тканини, підвищення маси скелетної мускулатури та м'язової сили, зниження жирової маси (особливо вісцеральної), поліпшення координації рухів, запобігання падінням і підвищення якості життя.

Важливим фактором, який визначає рівень координаційних здібностей, є ефективна внутрішньом'язова і міжм'язова координація. Рівень координаційних здібностей багато в чому залежить від моторної пам'яті – властивості центральної нервової системи сприймати і відтворювати їх у разі потреби. Забезпечення моторної пам'яті можливе шляхом мультисенсорного впливу на пропріорецепцію і екстерорецепцію пацієнта під час ізотонічно-ізометричного зусилля в різних варіантах виконання фізичної вправи [332–336].

Сьогодні залишається невирішеним питання стосовно впливу окремих видів фізичних вправ на структурно-функціональні показники кісткової тканини. Фізичні вправи, що рекомендуються більшістю сучасних схем лікувальної фізкультури для корекції структурно-функціональних змін

кістково-м'язової системи, спрямовані безпосередньо на тренування і зміцнення параспінальної мускулатури без тренування моторної пам'яті.

Підтримка положення тіла в просторі та рівноваги залежить від функціонування складної динамічної системи, яка складається з сенсорної, рухової і кістково-м'язової систем. Системи дуже пластичні. При дисфункції однієї навантаження перерозподіляється на функціонуючі. У разі недостатньої компенсації виникає порушення рівноваги і зростає ймовірність падінь. Правильність виконання фізичних вправ, з одного боку, визначається злагодженістю взаємодії компонентів кістково-м'язової системи між собою, а з другого – підвищує лікувальний ефект за рахунок тренування і адаптації інших компонентів складної систем [332–341].

Для поліпшення координаційних здібностей необхідно застосування методів оцінки та контролю точності виконання фізичних вправ з урахуванням часу, простору і прикладених зусиль, що в комплексі з остеотропною терапією дасть можливість ефективно проводити лікування і профілактику структурно-функціональних змін кістково-м'язової системи.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дисертаційна робота виконана на кафедрі професійної патології та функціональної діагностики Одеського національного медичного університету. Дослідження виконувалося із забезпеченням заходів безпеки для життя і здоров'я, з дотриманням прав людини та морально-етичних норм, що відповідає принципам Гельсінської декларації прав людини та наказу МОЗ України № 693 від 01.10.2015 р., Конвенції ради Європи про права людини і біомедицину (ETS-164) від 04.04.1997 р., Статусу Української асоціації з біоетики та норм GCP (1992 р.).

Дане дисертаційне дослідження виконувалось у два етапи. На першому етапі проведено клініко-лабораторне, інструментальне, функціональне, морфологічне обстеження. На другому етапі проводили терапію та реабілітацію жінок у ПМ із саркопенією та зниженою МЦКТ, а також оцінку ефективності комбінованої терапії метаболітами вітаміну D і деносумабом із застосуванням фізичної реабілітації на маркери кісткового ремоделювання, функціональних можливостей кістково-м'язової системи: м'язову масу і силу, стійкість, координацію рухів, функціональні обмеження, фізичну працездатність при ОСП у жінок в ПМ, що працюють під впливом ШФВ.

Критерії включення до дослідження: ПМ, верифікований діагноз ОП, ОМ; робота у шкідливих умовах виробництва; добровільна згода жінок на участь у дослідженні.

Критерії виключення з дослідження: прийом препаратів, які впливають на стан кісткової тканини; супровідна патологія у стадії декомпенсації; загальні протипоказання до медикаментозного лікування.

2.1 Загальна характеристика хворих

Денситометрія проведена у 1300 жінок – працівників морегосподарського комплексу Півдня України у віці від 50 до 64 років (середній вік – $(59,60 \pm 6,23)$ року), які працюють під впливом ШФВ. У 455 (35 %) жінок виявлено остеопороз.

Матеріал дисертаційної роботи базується на комплексному динамічному обстеженні 621 жінки у ПМ, з них 455 жінок у ПМ з ОСП, середній вік – $(58,70 \pm 3,05)$ року, тривалість ПМ – $(8,4 \pm 2,5)$ року, що працюють в умовах дії ШФВ. Контрольна група складалася з 30 практично здорових жінок (середній вік – $(57,9 \pm 1,4)$ року) в ПМ, які не мали скарг, клінічних відхилень з боку кісткової систем, мали нормальну масу тіла і не працювали під дією ШФВ.

Згідно з критеріями етапів старіння репродуктивної системи жінок STRAW+10 (Stages of Reproductive Aging Workshop, 2012), усі пацієнтки перебували в періоді ПМ.

Під час трудового процесу жінки зазнають впливу ШФВ, які представлені в додатку 4 пункту 2.6 Наказу МОЗ України № 246 «Порядок проведення медичних оглядів працівників певних категорій» [96]. Перелік шкідливих і небезпечних факторів виробництва, під впливом яких працювали жінки основної групи I, наведено у табл. 2.1.

Під час роботи в умовах виробництва на організм жінки одночасно впливають кілька ШФВ. Переважна більшість – це вплив фізичного перевантаження та перенапруження (85,5 %), дія складних хімічних сумішей (54,7 %) і синтетичних полімерних матеріалів (48,1 %).

Проведено клініко-лабораторне обстеження 80 жінок віком від 50 до 60 років у ПМ (тривалість ПМ – $(6,2 \pm 2,3)$ року), які працювали в умовах дії хімічних факторів виробництва. В залежності від умов праці, їх було поділено на дві групи:

Таблиця 2.1

Перелік шкідливих факторів виробництва у жінок

Пункт додатку	Шкідливі та небезпечні фактори виробництва	Абс.	%
1.7.1	Галогени. Хлор, бром, йод, сполуки з воднем, оксиди	57	12,5
1.12	Кетони аліфатичні та ароматичні (ацетон, метилетилкетон, ацетофенон та ін.)	39	8,6
2	Складні хімічні суміші, композиції, хімічні речовини певного призначення	249	54,7
2.1	Барвники і пігменти органічні (азобарвники бензидинові, фталоцеанінові, хлортіазинові, антрахінові, ариліптанові тіоіндигоїдні поліефірні тощо): виробництво або застосування	63	13,8
2.3	Синтетичні мийні засоби (сульфазол, алкіламіди, сульфат натрію та ін.)	86	18,9
2.4	Синтетичні полімерні матеріали: смоли, лаки, клей, пластмаси, прес-порошки, волокна, мастило, охолоджувальні рідини, герметики, фарби, емалі	218	48,1
3.10	Пил рослинного і тваринного походження (бавовни, льону, конопель, кенафу, джуту, зерна, тютюну, деревини, торфу, хмелю, борошна, паперу, вовни, пуху, натурального шовку тощо, у т. ч. з бактеріальним забрудненням)	159	34,9
5.3	Вібрація	186	40,9
5.3.1	Локальна вібрація	89	19,6
5.3.2	Загальна вібрація	158	34,7
5.4	Виробничий шум	116	25,5
5.8	Знижена температура повітря в приміщенні та робота на відкритих майданчиках	247	54,3
5.9	Підвищена температура повітря в приміщенні та на відкритих майданчиках	138	30,3
6	Фізичне перевантаження та перенапруження окремих органів і систем та інші фактори трудового процесу	389	85,5
6.1.1	Підняття та ручне переміщення вантажу (маса вантажу в кілограмах)	387	85,1
6.1.5	Перебування у вимушеній позі (на колінах, навпочіпки та ін.)	324	71,2

I група, основна (n=34) – робітниці, які безпосередньо мали контакт із шкідливими факторами азотної групи на виробництві;

II група, порівняння (n=26) – жінки, які не працюють на виробництві зі сполуками азотної групи, однак працюють під впливом дії інших ШФВ (шум, вібрація, фізичне перенапруження та ін.).

III група, контрольна (n=20) – практично здорові жінки того ж віку.

Досліджували гістоморфометричні параметри фрагмента КТ, отриманого під час ендопротезування з приводу перелому шийки стегнової кістки у 56 жінок у ПМ віком ($61,30 \pm 2,74$) року (тривалість ПМ – ($9,3 \pm 2,3$) року). Були виділені такі групи:

I група (n=46) – жінки у ПМ, що мали зниження МЦКТ – ОП (за результатами ДЕРА);

II група (n=10) – жінки у ПМ без метаболічних розладів КТ.

2.2 Методи досліджень

2.2.1 Клінічне обстеження

Клінічне обстеження включало: збір скарг, анамнезу (хвороби, життя, репродуктивного, трудового), вимірювання антропометричних даних (зріст та маса тіла), розраховували ІМТ за формулою: $\text{маса тіла}/\text{зріст}^2$ (кг/м²).

У зв'язку з тим, що сьогодні немає єдиних рекомендацій стосовно скринінгу населення з метою виявлення хворих на ОП або виявлення хворих із високим ризиком виникнення переломів, для оцінки клінічного стану пацієнок проводили анкетування. Міжнародна асоціація остеопорозу (IOF, 2008) запропонувала однохвилинний тест (one-minute osteoporosis test) для оцінки факторів ризику остеопорозу, який був доповнений спеціальними питаннями, що стосувалися професійної діяльності та наявності соматичних хвороб у жінок.

Перелік факторів ризику містив питання щодо особливостей харчування (переносимість або непереносимість молочних продуктів, недостатнє вживання

продуктів, що містять кальцій та вітамін D). Виявляли наявність шкідливих звичок (куріння, зловживання кавою – більше 3 чашок на день), репродуктивний анамнез: початок та тривалість менопаузи, наявність хірургічної менопаузи, кількість пологів (більше 3), тривалість годування груддю (більше 6 міс.). Вивчали ступінь фізичної активності та схильність до падінь, наявність попередніх переломів у анамнезі та причини їхнього виникнення, а також переломи у матері у віці 50 років та старше. Відмічали професію, стаж роботи, наявність ШФВ.

Наявність клінічних факторів ризику (КФР) ОП переломів вивчали у відповідності до інструменту FRAX. Для розрахунку 10-річної імовірності виникнення основних ОП переломів використовували українську модель FRAX без урахування показників МЦКТ (українська версія адаптована та впроваджена під керівництвом проф. Поворознюка В. В. і представлена на сайті www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx).

2.2.2 Лабораторні методи дослідження

Показники фосфорно-кальцієвого обміну оцінювали шляхом визначення у сироватці крові:

– загального кальцію – колориметричним методом на аналізаторі Cobas 6000 (Roche Diagnostics, Швейцарія), референтне значення 2,15–1,32 ммоль/л;

– кальцію іонізованого – іоноселективним методом на аналізаторі ABL 9180 (ROCHE DIAGNOSTICS, ШВЕЙЦАРІЯ), референтне значення 1,16–1,32 ммоль/л;

– фосфору – спектрофотометричним методом на аналізаторі Cobas 6000 (Roche Diagnostics, Швейцарія), референтне значення 0,81–1,45 ммоль/л;

– рівня ПТГ – імунохемилюмінесцентним методом “ECLIA” на аналізаторі Cobas 6000 (Roche Diagnostics, Швейцарія), референтне значення 15–65 пг/мл;

– рівень 25(OH)D у сироватці крові визначали імуноферментним методом на аналізаторі EUROIMMUN (Німеччина). Відповідно до класифікації Міжнародного інституту медицини та Комітету ендокринологів зі створення

настанов із клінічної практики, ДВД діагностують при рівні 25(OH)D нижче 20 нг/мл, тяжкий ДВД – нижче 10 нг/мл, НВД – 20–30 нг/мл, оптимальний (ОВД) – більше 30 нг/мл [114].

Маркери кісткового ремоделювання:

- рівень маркера резорбції КТ В-Cross Laps – С-термінального телопептиду, продукту деградації колагену I типу (СТх) у сироватці крові визначали імунохемілюмінесцентним методом “ECLIA” на аналізаторі Cobas 6000 (Roche Diagnostics, Швейцарія), референтне значення до 1,008 нг/мл;

- рівень маркера формування КТ – ОК у сироватці крові визначали імунохемілюмінесцентним методом “ECLIA” на аналізаторі Cobas 6000 (Roche Diagnostics, Швейцарія), референтне значення 15–46 нг/мл;

- рівень OPG у сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу на апараті “AxSYM System” (Abbot, Німеччина), референтне значення 1,69–3,6 пмоль/л.

2.2.3 Морфометричні методи дослідження

Фрагмент КТ брали під при оперативному втручанні під час ендопротезування з приводу перелому шийки стегнової кістки. Готували недокальциновані зрізи КТ.

Дослідження гістоморфометричних параметрів утворення кістки:

- об’єм остеїда (%) некальцифікованої кістки;
- поверхня остеобластів (ОБ) – частина (%) загального периметру КТ, вкрита ОБ;
- резорбція кістки: поверхня кістки з ерозіями – частина (%) поверхні кістки, вкрита лакунами резорбції.

Функціональну активність ядер клітин КТ визначали за допомогою методу диференційного забарвлення ядер з різною функціональною активністю. У кожному випадку досліджували по 100 клітин КТ. Постійні гістологічні препарати вивчали методом світлової мікроскопії із застосуванням світлового

мікроскопа “Carl Zeiss”, морфометричні дослідження проводили із застосуванням ліцензійного програмного забезпечення «ВидеоТест-МастерМорфология» (ТОВ «ВидеоТест»).

2.2.4 Інструментальне дослідження

2.2.4.1 Метод ультразвукової денситометрії. Визначення МЩКТ проводили методом ультразвукової денситометрії (УЗД) за допомогою ультразвукового кісткового денситометра на апараті AOS-100NW, Aloka (Японія). Оцінювали такі параметри:

- швидкість проведення ультразвуку (SOS – speed of sound);
- індекс передачі ультразвукового імпульсу (TI – transmission index);
- індекс ультразвукової оцінки кістки (OSI – Osteo-sono Assessment Index)

отримують автоматично у результаті вимірювання швидкості проведення ультразвуку (SOS) та індексу передачі ультразвукового імпульсу (TI) через п’яткову кістку;

- T-критерій (T score of OSI) – кількість стандартних відхилень, на яку встановлене значення МЩКТ вище або нижче середнього показника для молодих здорових осіб віком 20 років;

- Z-критерій (Z score of OSI) – кількість стандартних відхилень, на яку встановлене значення МЩКТ вище або нижче середнього показника для того ж віку.

2.2.4.2 Метод двоенергетичної рентгенівської абсорбційної денситометрії. Визначення МЩКТ за результатами сканування різних ділянок скелета (поперековий відділ (L1–L4); шийка або вся стегнова кістка; дистальний відділ передпліччя) проводили методом двоенергетичної рентгенівської абсорбційної денситометрії на апараті остеоденситометр Hologic Discovery (США). Оцінювали такі параметри:

- BMD (bone mineral density, МЩКТ) — значення маси кісткової тканини віднесене до одиниці площі (г/см^2);

– Т-критерій – кількість стандартних відхилень, на яку встановлене значення МЩКТ вище або нижче середнього показника для молодих здорових осіб віком 20 років;

– Z-критерій – кількість стандартних відхилень, на яку встановлене значення МЩКТ вище або нижче середнього показника для того ж віку.

За рекомендацією ВООЗ, діагностику ОП проводять за показником Т-критерію: при його значенні більше -1 SD МЩКТ відповідає нормі; від -1 SD до -2,5 SD – Оп; менше -2,5 SD – ОП, а за наявності хоча б одного перелому тіла хребця або шийки стегнової кістки – тяжкий ОП [260].

Рентгеноморфометричне дослідження хребців у грудному та поперековому відділах хребта проводилося за допомогою комп'ютерної томографії на апараті “Siemens Somatom”. Оцінка ступеня компресії тіл хребців визначалася за шкалою градацій (Genant H. K. et al., 1993):

– ступінь 1 – зниження передньої, середньої і/або задньої висоти тіла хребця на 20–25 %;

– ступінь 2 – зниження будь-якої висоти на 20–40 %;

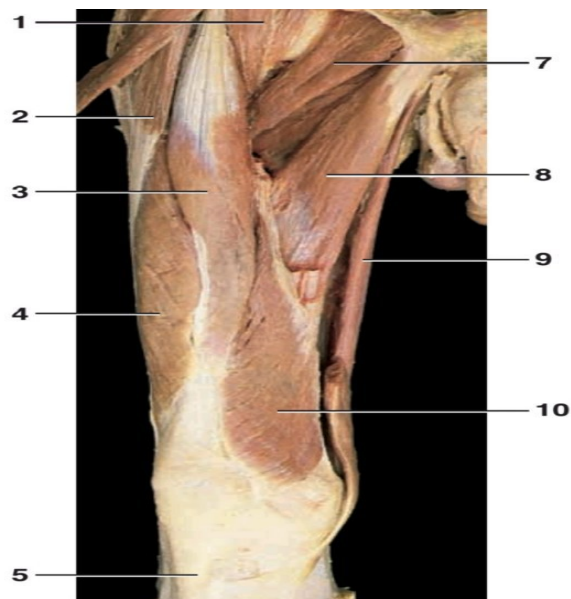
– ступінь 3 – зниження і висоти і площі тіла хребця більш ніж на 40 % [42].

Оцінку стану кульшового суглоба проводили методом стандартної рентгенографії.

2.2.4.3 Ультразвукове дослідження основних УЗ-параметрів скелетно-мязової тканини. Визначення стану СМТ проводили за допомогою ультразвукового дослідження основних УЗ-параметрів чотириголового м'яза стегна (*m. quadriceps femoris*) на апараті “Toshiba aplio 300”, лінійний датчик 7,5 МГц. Візуалізація проводилася в горизонтальному положенні досліджуваного.

Латеральний широкий м'яз стегна (*m. vastus lateralis*) – найбільший з усіх м'язів стегна. Плоский одноперистий м'яз, від якої залежить округлість бічної частини стегна. Знаходиться на бічній поверхні стегна і заходить на передню

частину стегна в ділянці коліна. Верхнім кінцем кріпиться до стегнової кістки в ділянці кульшового суглоба. Нижнім – до надколінка і гомілкової кістки (гомілки). Зверху вкритий широкою фасцією стегна (довгим плоским сухожиллям з боку стегна, що зв'язує м'язи таза і гомілки). Основна функція латерального широкого м'яза стегна: розгинає гомілку (розгинає ногу в коліні). *M. quadriceps femoris* задіяна у таких вправах, як біг, стрибки, присідання, випадки і взагалі в усіх рухах, в яких нога розгинається в коліні (рис. 2.1).



I. LABELS

1. Iliopsoas muscle
2. Tensor fasciae latae muscle
3. Rectus femoris muscle
4. Vastus lateralis muscle
5. Patellar ligament
6. Inguinal ligament
7. Pectineus muscle
8. Adductor longus muscle
9. Gracilis muscle
10. Vastus medialis muscle

Рис. 2.1 Анатомічна будова м'язів стегна

Оцінювали такі параметри: кут перистості ($^{\circ}$) та ехогенність:

– кут перистості. У перистих м'язах кут пенації (або кут нахилу) визначається як кут, утворений в місці прикріплення волокон до глибокого і поверхневого апоневрозу, надає інформацію про мехатехнічні та скорочувальні властивості м'яза (рис. 2.2).

М'яз характеризується помірно зниженою ехогенністю, лоціюється чітке структурування у вигляді паралельних ехопозитивних смуг. З появою жирових прошарків і ділянок фіброзу змінюється відображення ультразвуку і підвищення ехогенності тканини. Пропонується така оцінка ехоструктури м'язів:

0 – норма;

1 – збільшення відстані між смугами і поява гіпоехогенних прошарків;

2 – поява ділянок фіброзу (ехоструктура стає згладженою);

3 – підвищення загальної ехогенності, а значить, збільшення жорсткості та зниження еластичності.

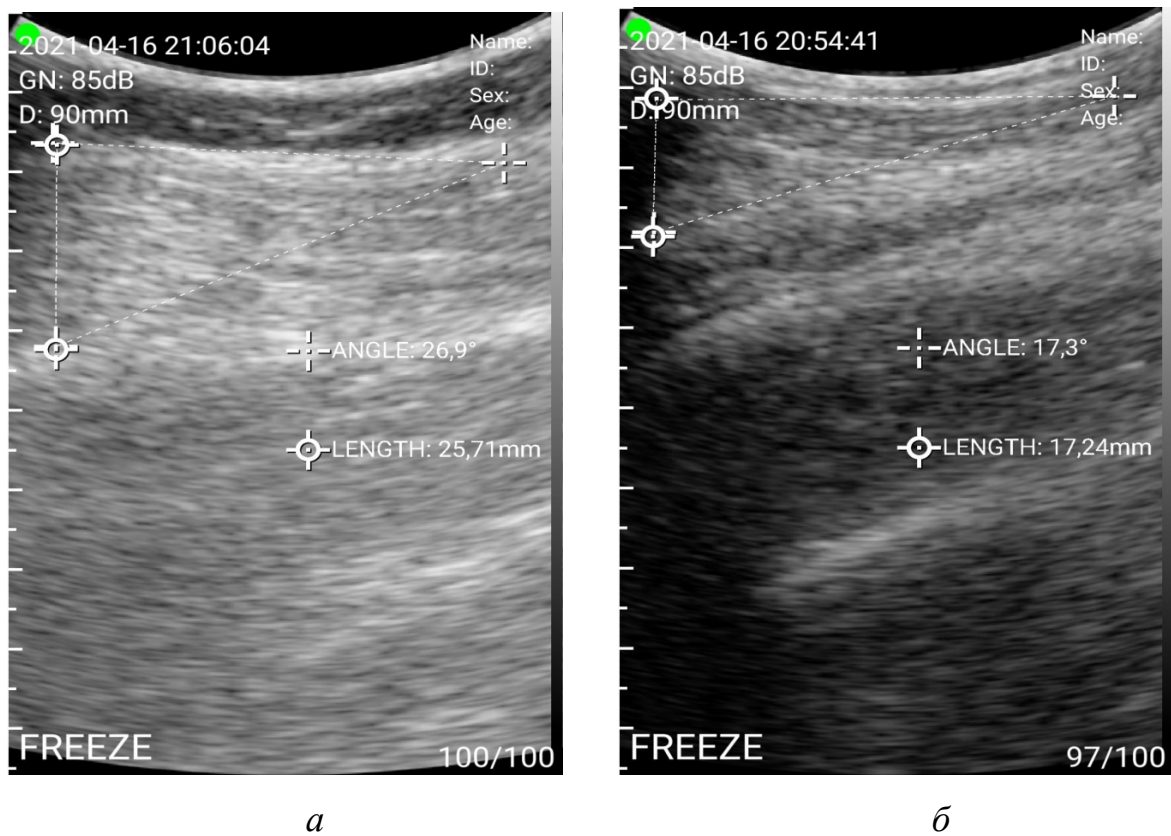


Рис. 2.2 Кут перистості ($^{\circ}$), *m. quadriceps femoris* в нормі (а) та при патології (б)

2.2.5 Функціональне дослідження

2.2.5.1 Комплекс для реєстрації та обробки біосигналів у вертебрології “Insight TM”. Для оцінки функціонального стану КМС використовували

комплекс для реєстрації та обробки біосигналів у вертебродіагностиці “Insight TM”. Визначали індекс нейроспінальної функції (NSF) і його складові компоненти:

- больову чутливість (Algometry) – за допомогою спеціального альгометра проводять кількісну оцінку больової чутливості спини і визначають показник больового порога остистих відростків і паравертебральних м’язів;

- гнучкість хребта (ROM, інклінометрія) – швидке і точне ($\pm 1^\circ$) визначення амплітуди рухів (гнучкість) шийного, грудного, попереково-крижового відділів хребта у трьох різних площинах;

- поверхнева електроміографія (EMG) – дозволяє оцінити електроміографічну активність м’язів будь-якої ділянки хребта, а також нервово-м’язових з’єднань за допомогою двоканальної статичної та (або) чотириканальної динамічної поверхневої електроміографії.

- термографія м’язів хребта (Thermal) — вимірювання температури м’язів по обидві сторони хребта;

- варіабельність серцевого ритму (PWP) — вимірювання частоти серцевих скорочень (ЧСС) і оцінка спектральної щільності потужності ЧСС у високочастотній і низькочастотній частинах спектра з метою визначення загальної адаптації організму до навколишнього середовища та фізичних вправ.

Оцінку досліджуваних параметрів проводили відповідно до бальної шкали “Insight TM”. Значення від 0 до 59 балів оцінюють як дуже проблематичний функціональний стан КМС, від 60 до 69 балів – проблематичний, від 70 до 79 балів – посередній, від 80 до 89 балів – добрий, від 90 до 100 балів – відмінний.

2.2.5.2 Багатофункціональний апаратний комплекс “Huber”. Координацію оцінювали з урахуванням часу утримання рівноваги на рухомій опорній платформі, що обертається, за допомогою багатофункціонального апарата “Huber”.

Апаратний комплекс “Huber” являє собою моторизовану рухливу платформу, сполучену з вертикальної динамічної колоною. У колону вбудовані багатосекторні рукоятки, що містять сенсори для вимірювання зусилля, яке

прикладається, координаційне табло для оцінки ступеня синхронізації (координації) рухової активності м'язів правої і лівої половини тулуба, а також інтерактивний дисплей для регулювання рухової активності різних груп м'язів безпосередньо під час руху. Вимірювали в секундах (с) від моменту початку обертання платформи до появи перших ознак некоординованих рухів (рис. 2.3, 2.4).



Рис. 2.3 Апарат “Huber”



Рис. 2.4 Інтерактивний дисплей апарата “Huber”

2.2.5.3 Функціональні тести оцінки стану скелетно-м'язової тканини. Оцінку функціонального стану КМС і ризик падінь вивчали за допомогою функціональних тестів:

– «тандем-тест» для оцінки можливості зберігати рівновагу в спокої (пацієнтка стоїть із відкритими очима, стопи ніг знаходяться одна за одною по прямій лінії, так щоб носок однієї ноги торкався п'яти другої, час виконання тесту не менше 10 с);

– тест «встати та піти» (обстежувана жінка сидить на стільці заввишки не більше 46 см, фіксується час, за який жінка встає зі стільця, проходить три метри вперед, повертається назад і знову сідає на стілець; якщо на виконання тесту особа витрачає більше 10 с або не в змозі його виконати, то ризик падіння вважається високим);

– тест «сісти-встати» дає можливість оцінити силу м'язів та ризик падіння (обстежувана, сидячи на стільці зі схрещеними на грудях руками, п'ять разів встає та сідає, якщо пацієнтка не може виконати тест або час виконання тесту більше 10 с, то ризик падіння вважається дуже високим).

Силу скелетної мускулатури вивчали за допомогою кистьового динамометра (кг).

2.3 Методи лікування

2.3.1 Остеотропна терапія

При саркопенії та ОМ лікування проводили метаболітами вітаміну D в поєднанні з деносумабом (n=69), при саркопенії та ОП (n=273) – метаболітами вітаміну D в поєднанні з ібандроновою кислотою 150 мг 1 раз на місяць (n=64) і метаболітами вітаміну D в поєднанні з деносумабом (n=209).

Порівняння ефективності комплексної терапії деносумабом та/або ібандроновою кислотою на стан МЦКТ проводилось 146 жінкам у ПМ віком ($55,7 \pm 0,6$) року з ОП. Пацієнтки отримували комплексне лікування препаратами холекальциферол 4000 МО і альфакальцидол 1 мкг в поєднанні з ібандроновою кислотою 150 мг 1 раз на місяць або деносумабом 60 мг кожні 6 міс. Залежно від проведеної схеми лікування пацієнтки були розділені на 2 групи (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

Схеми комплексної терапії остеопорозу в постменопаузі

<ul style="list-style-type: none"> – Холекальциферол 4000 МО 1 раз на добу до нормалізації рівня 25(ОН)D з подальшою підтримуючою дозою 1000–2000 МО. – Альфакальцидол 1 мкг 1 раз на добу протягом 7 років. – Ібандронова кислота 150 мг (за півгодини до їди) 1 раз на місяць
<ul style="list-style-type: none"> – Холекальциферол 4000 МО 1 раз на добу до нормалізації рівня 25(ОН)D з подальшою підтримуючою дозою 1000–2000 МО. – Альфакальцидол 1 мкг 1 раз на добу. – Деносумаб 60 мг підшкірно кожні 6 міс.

Проведена оцінка ефективності схем комплексної терапії при ОСП у ПМ (табл. 2.3).

Таблиця 2.3

Схеми комплексної терапії остеосаркопенії в постменопаузі

<ul style="list-style-type: none"> – Холекальциферол 4000 МО 1 раз на добу до нормалізації рівня 25(ОН)D з подальшою підтримуючою дозою 1000–2000 МО протягом року. – Альфакальцидол 1 мкг 1 раз на добу протягом року. – Деносумаб 60 мг підшкірно кожні 6 міс. протягом року. – Багатофункціональний апарат “Huber” протягом року
<ul style="list-style-type: none"> – Холекальциферол 4000 МО 1 раз на добу до нормалізації рівня 25(ОН)D з подальшою підтримуючою дозою 1000–2000 МО протягом року. – Альфакальцидол 1 мкг 1 раз на добу протягом року. Деносумаб 60 мг підшкірно кожні 6 міс. протягом року. – Кінезитерапія протягом року

- Холекальциферол 4000 МО 1 раз на добу до нормалізації рівня 25(ОН)D з подальшою підтримуючою дозою 1000–2000 МО протягом року.
- Альфакальцидол 1 мкг 1 раз на добу протягом року.
- Деносумаб 60 мг підшкірно кожні 6 міс.
- Півсфера «Osport Bosu»

Динаміку параметрів клінічного перебігу та оцінку ефективності терапії проводили через 3, 6 і 12 міс.

2.3.2 Застосування в реабілітації багатофункціонального апарата “Huber”

Зниження мінеральної щільності та якості кісткової тканини призводить до розвитку підвищеної крихкості кістки. Розвиток синдрому м'язової слабкості (зниження функціональної рухливості, м'язової сили, маси, витривалості, часу реакції) підвищує ризик падіння. Підвищена крихкість кістки і падіння є головною причиною розвитку ОП переломів.

Підтримка пози і рівноваги залежить від функціонування складної динамічної системи, яка складається з сенсорної, нервово-м'язової та кістково-м'язової систем. Системи дуже пластичні. При дисфункції однієї навантаження перерозподіляється на функціонуючі. У разі недостатньої компенсації виникає порушення рівноваги і зростає ймовірність падінь. Тому правильність виконання фізичних вправ, з одного боку, визначається злагодженістю взаємодії компонентів КМС між собою, а з другого – збільшує лікувальний ефект за рахунок тренування і адаптації інших систем.

Важливим фактором, що визначає рівень координаційних здібностей, є ефективна внутрішньом'язова і міжм'язова координація. Рівень координаційних здібностей багато в чому залежить від моторної пам'яті – властивості центральної нервової системи сприймати і відтворювати їх у разі потреби. Забезпечення моторної пам'яті можливо шляхом мультисенсорного впливу на пропріорецепцію і екстерорецепцію пацієнта під час ізотонічно-ізометричного зусилля в різних варіантах виконання фізичної вправи.

Тому з метою вдосконалення роботи складної динамічної системи і поліпшення координаційних здібностей був проведений пошук об'єктивних методів оцінки і контролю точності виконання фізичних вправ з урахуванням часу, простору і прикладених зусиль. Для здійснення даного завдання особливий інтерес становить використання багатофункціонального апаратного комплексу "Huber" у профілактиці та лікуванні ОСП.

Апарат "Huber" дозволяє контролювати ступінь зусилля кожної кінцівки при виконанні рухів типу «дави» і «тягни» з урахуванням кута розташування рук по відношенню до осі тулуба; задавати зусилля для виконання вправи; вимірювати середню зусилля і координувати зусилля на весь період активного або активно-пасивного заняття на тренажері, де результати виводяться на екран динамічної колони з біологічним зворотним зв'язком. Система БЗЗ дозволяє:

- калібрувати робоче зусилля відповідно до максимального досягнення мети тренування;
- візуалізацію зусилля на екран для саморегулювання рухової активності;
- індикацію попадання в цільову зону;
- незалежне вимірювання зусиль для лівої і правої половини тулуба;
- об'єктивне вимірювання координації рухів і зусилля;
- підвищення мотивації людини, вимірювання ЧСС під час вправи, величин зусилля і координації зліва і справа.

Динамічна колона підвищує нестабільність опори, що дозволяє:

- залучити в роботу значну кількість м'язів;
- включення або відключення вертикального руху колони під час тренування;
- зміну амплітуди в діапазоні 0–30 см;
- програмування несиметричного зміщення вгору та вниз;
- довільний рух колони у заданих межах.

Кожне заняття проводилося індивідуально, у декілька етапів один за одним, з урахуванням вихідного стану МЦКТ, наявності або відсутності переломів в анамнезі (табл. 2.4, рис. 2.5, табл. 2.5).

Етапи заняття на багатофункціональному апараті “Huber”

Етап	Опис етапу
Підготовчий	Утримання рівноваги з відкритими і закритими очима на рухомій опорній платформі, що обертається
Основний	<p>Спочатку на нерухомій опорній платформі, у певній позиції, верхніми кінцівками здійснюють рухи «дави» і «тягни» на силовідтворювальні елементи пристрою, приклавши при цьому максимальну силу.</p> <p>Позиції (рис. 2.5):</p> <p><i>a</i> – нижні кінцівки паралельно, руки паралельно;</p> <p><i>б</i> – верхні кінцівки паралельно, ліва нога попереду правої;</p> <p><i>в</i> – ноги паралельно, ліва рука вище, права нижче рівня плечей;</p> <p><i>г</i> – ліва нижня кінцівка попереду правої, ліва рука нижче, права вище рівня плечей.</p> <p>Тестуючі зусилля фіксуються на апараті. Потім відтворюються ті ж завдання, у тих же позиціях, але вже на рухомій опорній платформі, що обертається (при швидкості та амплітуді обертання платформи 35–40 % від максимальних показників)</p>
Заключний	Відновлення після фізичного навантаження. Пацієнт з відкритими очима знаходиться на рухомій опорній платформі, що обертається, але без виконання вправ «дави» і «тягни»



а



б



в



г

Рис. 2.5 Тренування на багатofункціональному апараті “Huber” (а–г)

Тривалість кожного етапу заняття в залежності від початкового стану мінеральної щільності кісткової тканини і наявності або відсутності перелому в анамнезі

Етап	Час виконання вправ (хв)			
	Остеопенія		Остеопороз	
	Без перелому	З переломом	Без перелому	З переломом
Підготовчий	5	10	10	15
Основний	20	15	15	10
Заключний	10	10	10	10

2.3.3 Застосування в реабілітації кінезитерапії

Кінезитерапія являє собою біодинамічні способи лікування структурно-функціональних порушень КМС, які базуються на біомеханічних особливостях кістково-м'язового апарату і ролі порушень біомеханіки в механогенезі компресійних переломів. Запропоновані методики лікувальних вправ враховують ступінь вираженості структурно-функціональних змін КТ.

При ОП відбувається поступове ослаблення м'язів спини і живота, що призводить до зниження фіксуючої та стабілізуючої хребет функції. Розвивається порушення рівноваги, внаслідок чого маса тіла, яка зміщується допереду, не компенсується напруженням м'язів спини з формуванням патологічних вигинів хребта, які збільшують ризик падіння, чим погіршують якість життя. Тонус м'язів передньої черевної стінки зумовлює збільшення внутрішньочеревного тиску, який бере участь в утриманні та розвантаженні хребта, а також створює протидію компресії диска.

Викривлення грудного та поперекового відділів хребта погіршується віковою слабкістю м'язів-розгиначів (екстензорів) спини з переважанням сили м'язів-згиначів (флексорів). Тому розроблені методики пасивних і активно-

силових вправ лікувальної фізкультури, направлені на укріплення м'язів спини та черевного преса, при цьому підхід до кожного пацієнта повинний бути суворо індивідуальним. Відмінністю лікувальної фізкультури від застосування багатофункціонального апарата "Huber" є відсутність впливу на БЗЗ.

Відповідно до рекомендацій Американського коледжу спортивної медицини (ACSM), при призначенні фізичних вправ використовувався принцип FITT-VP, де F – частота, I – інтенсивність, T – час і T – тип вправи, V – обсяг і P – прогресування з плином часу в індивідуальній програмі тренувань (табл. 2.6, 2.7) [359].

Таблиця 2.6

Рекомендації Американського коледжу спортивної медицини
для силових вправ (принцип FITT-VP) у жінок в постменопаузі [359]

Принцип FITT-VP	Рекомендації
F – частота	Початковий рівень: від 8 до 12 повторень, виконується до моменту відмови від завдання. Середній та досвідчений рівень: від 8 до 12 повторень, виконується до моменту відмови від завдання
I – інтенсивність	1–2 дні на тиждень, якщо початковий рівень; 2–3 дні на тиждень, якщо середній та досвідчений рівень
T – час	Залежить від обсягу фізичних вправ (кількість підходів, повторення кожного комплексу, інтервали відпочинку між ними) і не пов'язаний з ефективністю
T – тип вправи	Будь-яка форма рухів, розроблена для поліпшення м'язової придатності, виконується м'язом або групою м'язів із застосуванням зовнішнього опору: важливе значення, в першу чергу, мають вправи і техніка дихання
V – обсяг	1 комплекс 8–12 повторень (не більше ніж 8–10 вправ за сеанс) для початкового рівня; 2 підходи по 8–12 повторень (не більше ніж 8–10 вправ за сеанс) для середнього та досвідченого рівня
P – прогресування	Прогрес з невеликими можливостями приросту. Якщо робиться перерва, рівень знижується при відсутності вправ протягом 2 тиж.

Рекомендації Американського коледжу спортивної медицини
для вправ балансу (принцип FITT-VP) у жінок в постменопаузі [359]

Принцип FITT-VP	Рекомендації
F – частота	Не застосовується
I – інтенсивність	Щодня
T – час	≥15–20 хв
T – тип вправи	До вправ належать такі, що зменшують точку опори у статичній позиції положення (наприклад, позиція напівтанDEM, танDEM або позиція на одній нозі), динамічна або тривимірна рівновага (наприклад, тайцзи, ходьба, ходьба на підборах або кінчиках пальців) або будь-які інші вправи для системного балансу (наприклад, зміщення ваги, зменшення контакту з об'єктами підтримки, для подвоєння завдання, закрити очі під час проблем зі статичним балансом тощо)
V – обсяг	Загальний час: 2 год на тиждень
P – прогресування	Щоб відбувся прогрес від вправ «стоячи на місці», «динамічні» й усунути проблеми з балансом, має пройти певний час (можна використовувати, наприклад, перехід до більш складних вправ, усунення бачення або контакту з об'єктом підтримки, або подвійне завдання тощо)

Кінезитерапію проводили на підставі розроблених методик застосування пасивних і активно-силових вправ: тяга вертикального блока, тяга горизонтального блока, гіперекстензія, підняття рук у сторони на тренажері (deltomachina), представлених в методичних рекомендаціях (табл. 2.8).

Комплекс фізичних вправ, рекомендованих для пацієнтів
з остеопорозом, залежно від ступеня компресії хребця та індексу
нейроспінальної функції

№	Зміст комплексу вправ
1.	Сидячи на підлозі з витягнутими ногами з відстанню між стопами 10–15 см, ледве зігнутими колінами, підтягнутим животом, витягують руки на рівні грудей, розслабивши плечі на видиху, виконують нахил вперед, згорнувшись у букву «с», затримуються у такому положенні (на 3–5 с при I ст. компресії хребців; 2–4 с при II ст.; 1–3 с при III ст.) і на глибокому вдиху приймають вихідне положення, повторюють (при I ст. компресії 3–5 разів; II ст. – 2–4 рази; III ст. – 1–3 рази)
2.	Лежачи на спині та зігнувши ноги у колінах, за допомогою м'язів живота підтягнувши ребра до стегон, відривають плечі від підлоги та повертають тулуб ліворуч, водночас випрямляючи праву руку та ліву ногу, затримуються у такому положенні (на 3–5 с при I ст. компресії хребців; 2–4 с при II ст.; 1–2 с при III ст.), зробивши глибокі вдих-видих, аналогічно повертають тулуб праворуч, повторюють вправи (при I ст. компресії 8–10 разів; II ст. – 6–8 разів; III ст. – 4–6 разів)
3.	У положенні лежачи на спині, витягнувши руки в сторони на рівні плечей, за допомогою м'язів живота опускають ноги та максимально повертають обидва коліна одночасно праворуч (при I ст. – 3–5 с; II ст. – 2–4 с; III ст. – 1–3 с), затримують їх у такому положенні (при I ст. на 10–15 с; II ст. – 8–13 с; III ст. – 6–9 с), зробивши 3 глибоких вдихи та видихи, дозволяють розслабитися і витягнутися нижній частині спини за допомогою м'язів живота, повертають коліна у вихідне положення, після чого виконують аналогічні вправи шляхом опускання колін ліворуч, повторюючи вправи (при I ст. – 5–7 разів; II ст. – 5–7 разів; III ст. – 2–5 разів)
4.	У положенні лежачи на спині підтягують коліна до груднини, руками обхопивши гомілки, втягують живіт, дозволяючи тим самим розслабитися та витягнутися м'язам живота, затримуються у такому положенні (при I ст. – 10–15 с; II ст. – 8–13 с; III ст. – 6–11 с), зробивши 3 глибоких вдихи та видихи
5.	У положенні лежачи на спині із зігнутими в колінах ногами та витягнутими вздовж тіла руками виконують вправи, які полягають у підніманні тулуба від шиї до лопаток на видиху (при I ст. – 3–5 с; II ст. 2–4 с; III ст. – 1–3с), затриманні тулуба у такому положенні (при I ст. – 2–3 с; II ст. – 3 с; III ст. – 2 с), потім повернення у вихідне положення (при I ст. – 4–6 с; II ст. – 3–5 с; III ст. – 1–3 с); вправу виконують при I ст. – 4–5 разів; II ст. – 3–4 рази; III ст. – 1–3 рази

2.3.4 Особливості застосування балансуєчої платформи “Osport Bosu”

З лікувальною метою для оцінки рівноваги тренування вестибулярного апарату жінок у ПМ із ОСП застосовували, окрім системи “Huber” з функцією БЗЗ, для відновлення постурального балансу, запобігання падінням та переломам також традиційну комплексну програму на балансувальній платформі півсфері “Osport Bosu”, яка не має функції БЗЗ. “Osport Bosu” – це гімнастичний інвентар, що має форму півсфери. Тренажер може застосовуватися як зі сферичного, так і з плоского боку. При заняттях на даному тренажері пропрацьовуються не тільки базові групи м’язів, а й ізольовані (рис. 2.6).



Рис. 2.6 Балансувальна платформа півсфера “Osport Bosu”

Тренування на платформі “Osport Bosu” одночасно впливає на зміцнення м’язів усього тіла і окремі ізольовані пучки м’язів-стабілізаторів, на які майже неможливо вплинути іншим методами лікувальної фізкультури. Методика дозволяє укріпити м’язи спини та виправити поставу. Застосування платформи впливає на корекцію порушень вестибулярного апарату і рівноваги, однак не впливає на БЗЗ.



Рис. 2.7 Тренування на балансувальній платформі півсфері “Osport Bosu”

2.4 Методи статистичної обробки результатів досліджень

Комп'ютерна база результатів клінічного дослідження була створена у системі Microsoft Office Excel. Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою параметричних методів з використанням програмного пакета Statistica 6.0.

До аналізу сукупності даних було застосовано стандартні статистичні методи, як-то: вибіркоче спостереження з розрахунком статистик, що характеризують вибірки за певним параметром (середнє значення показника, стандартне відхилення та стандартна похибка, t-критерій Ст'юдента), метод двовибіркового тесту для порівняння обраних показників у різних групах спостереження, кореляційний аналіз для встановлення наявності або відсутності зв'язків між досліджуваними показниками, характеру та інтенсивності такого зв'язку, методи регресійного аналізу для встановлення законів залежності одних показників від інших. Критичне значення похибки було встановлене як 5 %. Випадки, коли його значення було менше за 0,05, у роботі підкреслено окремо.

Підготовчим етапом було отримання описової статистики для досліджуваних груп. Далі проводився кореляційний аналіз показників, що вивчалися, на основі обчислення парних коефіцієнтів кореляції Спірмена. Парний коефіцієнт кореляції Спірмена (або лінійний коефіцієнт кореляції) є одним з основних показників взаємозалежності випадкових величин. Він характеризує тісноту і напрямок зв'язку між двома корелюючими ознаками у разі наявності між ними лінійної залежності. Якщо коефіцієнт парної кореляції дорівнює 0, то між двома ознаками не існує статистичного зв'язку, якщо коефіцієнт парної кореляції за модулем дорівнює 1, то на основі значення першої ознаки можна точно відтворити значення іншої ознаки; якщо значення коефіцієнта кореляції за модулем менше 0,5, то між двома ознаками існує слабкий статистичний зв'язок; якщо коефіцієнт кореляції за модулем набуває значення від 0,5 до 0,7, то між двома ознаками існує статистичний зв'язок середньої інтенсивності; якщо коефіцієнт кореляції за модулем приймає значення від 0,7 до 0,9, то між двома ознаками існує сильний статистичний зв'язок; якщо коефіцієнт кореляції набуває за модулем значення понад 0,9, то між двома ознаками існує дуже сильний статистичний зв'язок. Якщо значення коефіцієнта кореляції є додатним, то це свідчить про наявність прямого зв'язку між показниками; якщо значення коефіцієнта кореляції від'ємне, то між показниками існує обернено пропорційний зв'язок. З урахуванням результатів кореляційного аналізу до математичних моделей були включені лише ті показники, які мали сильні кореляційні зв'язки. Проводився кореляційний аналіз показників, що вивчалися, на основі обчислення парних коефіцієнтів кореляції Спірмена. При оцінці сили зв'язку коефіцієнтів кореляції використовували шкалу Чеддока (аналіз сили зв'язку між змінними).

Наступним етапом була побудова моделі у вигляді лінійної однофакторної лінійної регресії та множинної регресії. Для оцінки ефективності лікування застосовували методи системного аналізу: розроблені показники (критерії) ефективності методів лікування, які дозволяють

об'єктивно порівнювати результати лікування хворих різними методами й оцінити ефективність терапії.

Необхідність вести дослідження міждисциплінарного характеру викликала формування інтеграційних наук, зокрема, системного аналізу – дисципліни, яка займається проблемами прийняття рішень в умовах, коли вибір альтернативи потребує аналізу складної інформації різної фізичної природи, це сукупність методів, заснованих на використанні обчислювальної техніки та технологій і орієнтованих на дослідження складних систем. У результаті цих досліджень повинно виникати не просто нове знання, а вибір певної альтернативи [353]. Сучасна теорія прийняття рішень має широкий спектр інструментів, зокрема математичний апарат та сучасні обчислювальні системи і технології, але роль експерта, евристичних прийомів та неформальних методів є ключовою, що доповнює та видозмінює методологію системного аналізу. Чимало авторів присвятили свої роботи застосуванню системного аналізу в наукових дослідженнях [348–356]. Традиційно вважається, що методи системного аналізу природно вписуються в дослідження технічних, економічних, екологічних систем, та варто наголосити, що принципи і методи системного аналізу можна застосовувати для отримання нових знань в біології та медицині.

Система є центральним поняттям у системному аналізі та розуміється як повна, цілісна множина елементів, що взаємодіють між собою так, щоб реалізувалася функція системи. Ефективність системи – це співвідношення між заданим (цільовим) показником функціонування системи та фактично реалізованим. Зазвичай, ефективність вимірюється у відсотках. Оцінка ефективності системи здійснюється за допомогою критеріїв – ознак, за якими визначається відповідність функціонування системи до бажаного результату (мети) при заданих обмеженнях [353–355].

У нашому дослідженні розроблено та запропоновано нові критерії оцінки ефективності лікування хворих. Ці критерії ґрунтуються на ключових показниках стану здоров'я пацієнтів та дозволяють оцінити ефективність

обраного методу лікування за умови різного початкового стану хворих і різних методик кількісного вимірювання цих показників.

Результати досліджень, надані у цьому розділі, представлено у таких публікаціях:

1. Ігнат'єв ОМ, Прутіян ТЛ, Добровольська ОО, Турчин МІ, Шанигін АВ, патентовласники. Спосіб корекції дефіциту вітаміну D у жінок, які працюють у несприятливих умовах. Патент України UA116961. 2018 трав. 25. 4 с.

2. Ігнат'єв ОМ, Прутіян ТЛ, Добровольська ОО, Турчин МІ, Шанигін АВ, патентовласники. Спосіб корекції дефіциту вітаміну D у жінок, які працюють у несприятливих умовах. Патент України UA 119928. 2017 жовт. 10. 4 с.

3. Ігнат'єв ОМ, Єрмоленко ТО, Полівода ОМ, Ярмула КА, Турчин МІ, Кирдогло ГК, Добровольська ОО, Прутіян ТЛ, Шанигін АВ. Сучасні методи діагностики, прогнозування, лікування та профілактики остеопорозу у працівників виробничих підприємств: метод. рекомендації МОЗ України. Київ; 2016. 29 с.

4. Ігнат'єв ОМ, Полівода ОМ, Турчин МІ, Єрмоленко ТО, Прутіян ТЛ. Клінічні рекомендації з діагностики, профілактики та лікування остеопорозу. Вісник морської медицини. 2019;3(84):28-38.

5. Игнат'єв АМ, Турчин НИ, Прутіян ТЛ, Добровольская ЕА, Майстренко МС. Использование многофункционального аппаратного комплекса для коррекции структурно-функциональных изменений костно-мышечной системы. Вісник морської медицини. 2018;4(81):76-86.

РОЗДІЛ 3

КІСТКОВЕ РЕМОДЕЛЮВАННЯ І СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ
ПОРУШЕННЯ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ЖІНОК
В ПОСТМЕНОПАУЗІ ЗІ ЗНИЖЕННЯМ МІНЕРАЛЬНОЇ ЩІЛЬНОСТІ
КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ, ЩО ПРАЦЮЮТЬ ПІД ВПЛИВОМ ШКІДЛИВИХ
ФАКТОРІВ ВИРОБНИЦТВА

3.1 Клінічна характеристика жінок в постменопаузі зі зниженою мінеральною щільністю кісткової тканини

Матеріал розділу 3 базується на комплексному динамічному обстеженні 565 жінок у ПМ. З них 455 жінок мали середній вік ($58,70 \pm 3,05$) року, тривалість ПМ ($8,4 \pm 2,5$) року з ОСП, що працюють в умовах дії ШФВ. Контрольна група складалася з 30 практично здорових жінок (середній вік – ($57,9 \pm 1,4$) року) в ПМ, які не мали скарг, клінічних відхилень з боку кісткової систем, мали нормальну масу тіла і не працювали під дією ШФВ.

Також проведено клініко-лабораторне обстеження 80 жінок віком від 50 до 60 років у ПМ (тривалість ПМ – ($6,2 \pm 2,3$) року), які працювали в умовах дії хімічних факторів виробництва. В залежності від умов праці досліджувані були поділені на групи: I група – основна ($n=40$) – робітниці, які безпосередньо мали контакт зі шкідливими факторами азотної групи на виробництві; II група – група порівняння ($n=20$) – жінки, які не працюють на виробництві зі сполуками азотної групи, однак працюють під впливом дії інших ШФВ (шум, вібрація, фізичне перенапруження тощо), III група – контрольна група ($n=20$) – практично здорові жінки того ж віку.

Вік робітниць становив від 52 до 62 років, середній вік ($58,70 \pm 3,05$) року, тривалість ПМ періоду у жінок від 4 до 11 років, середня тривалість ($8,4 \pm 2,5$) року. Показник зросту у жінок становив ($164,1 \pm 2,1$) см, маса тіла у 371 (81,5 %) жінки ($84,1 \pm 2,5$) кг та у 84 (18,5 %) жінок – ($66,4 \pm 2,3$) кг.

З урахуванням метаболічних порушень виділено дві групи жінок. Індекс маси тіла свідчив про наявність ожиріння: $(31,2 \pm 0,8)$ кг/м² ($p < 0,01$) у жінок I групи, які мали підвищену масу тіла, в II групі – $(25,4 \pm 0,7)$ кг/м². Окружність талії була достовірно більшою у жінок I групи – $(106,2 \pm 2,3)$ см ($p < 0,01$), у II групі – $(79,0 \pm 1,8)$ см ($p > 0,01$).

Окружність стегон у жінок I групі становила $(104,2 \pm 1,9)$ см ($p < 0,01$), у II групі – $(94,1 \pm 2,2)$ см ($p > 0,01$) порівняно з контрольною групою – $(93,8 \pm 2,3)$ см. Відкладання жирової тканини у жінок I групи було за абдомінальним типом: у I групі ОТ/ОС – $1,02 \pm 0,02$ ($p < 0,01$), у II групі ОТ/ОС – $0,78 \pm 0,03$, у групі контролю – $0,76 \pm 0,02$ (табл. 3.1). Аналіз ІМТ показав наявність ОЖ I ступеня у жінок I групи з відкладанням жирової тканини за центральним (абдомінальним) типом.

Таблиця 3.1

Антропометрична характеристика досліджуваних груп

Показник	I група (n=371)	II група (n=84)	Контрольна група (n=30)	p
Зріст (см)	$164,2 \pm 1,4$	$163,8 \pm 1,3$	$164,8 \pm 1,4$	$p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
Маса тіла (кг)	$84,1 \pm 2,5$	$66,4 \pm 2,3$	$67,5 \pm 2,2$	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,01$ $p_3 > 0,01$
ІМТ (кг/м ²)	$31,2 \pm 0,8$	$25,4 \pm 0,7$	$25,2 \pm 0,6$	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,01$ $p_3 > 0,01$
ОТ (см)	$106,2 \pm 2,3$	$79,0 \pm 1,8$	$74,5 \pm 1,9$	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,01$ $p_3 > 0,01$
ОС (см)	$104,2 \pm 1,9$	$94,1 \pm 2,2$	$93,8 \pm 2,3$	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,01$ $p_3 > 0,01$
Індекс ОТ/ОС	$1,02 \pm 0,02$	$0,78 \pm 0,03$	$0,76 \pm 0,02$	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,01$ $p_3 > 0,01$

Примітки:

1. p_1 – достовірність різниці між показниками I та II групи;
2. p_2 – достовірність різниці між показниками I та III групи;
3. p_3 – достовірність різниці між показниками II та III групи.

Аналіз суб'єктивних даних у жінок показав наявність скарг астено-вегетативного характеру (загальна слабкість, швидка втомлюваність, підвищена дратівливість, пітливість, відчуття жару, порушення сну).

Жінки скаржилися на наявність епізодичних або постійних болів у м'язах спини, верхніх та нижніх кінцівках, відчуття «важкості» між лопатками, наявність болів у кістках таза, передпліччі та хребті (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Частота скарг у жінок в постменопаузі з остеопорозом

Скарга	І група (n=455)		ІІ група (n=30)	
	абс.	%	абс.	%
Психоемоційні порушення	322	70,8	21	70
Загальна слабкість	162	35,6	13	43,3
Швидка втомлюваність	270	59,3	19	63,3
Підвищена дратівливість	235	51,6	22	73,3
Пітливість	134	29,5	17	56,7
Відчуття жару	227	49,9	16	53,3
Порушення сну	159	34,9	8	26,7
Болі у м'язах	374	82,2	12	40%
Болі у кістках та хребті	312	68,6	7	23,3%

Переважає більшість обстежених жінок скаржилися на психоемоційні порушення – 70,8 %, швидку втомлюваність – 59,3 %; підвищену дратівливість – 51,6 %; болі у м'язах спини, верхніх та нижніх кінцівках, відчуття «важкості» між лопатками – 82,2 %, болі у кістках таза, передпліччя та хребті – 68,6 %.

Отже, представлені дані демонструють наявність у більшості частини робітниць больового синдрому в м'язах, кістках і хребті.

3.2 Фактори ризику розвитку остеопорозу та десятирічний ризик розвитку переломів

В залежності від стажу роботи жінки були поділені на три групи: від 5 до 10 років – 134 жінки; від 11 до 20 років – 156 жінок; понад 20 років – 165 жінок.

Відповідно до результатів дослідження клінічних факторів ризику (КФР), які чинили слабкий вплив на імовірність розвитку ОП переломів, були шкідливі звички (паління та вживання спиртних напоїв). Однак наявність шкідливих звичок серед жінок достовірно ($p < 0,05$) збільшує ризик виникнення ОП та зростає зі стажем роботи (рис. 3.1).

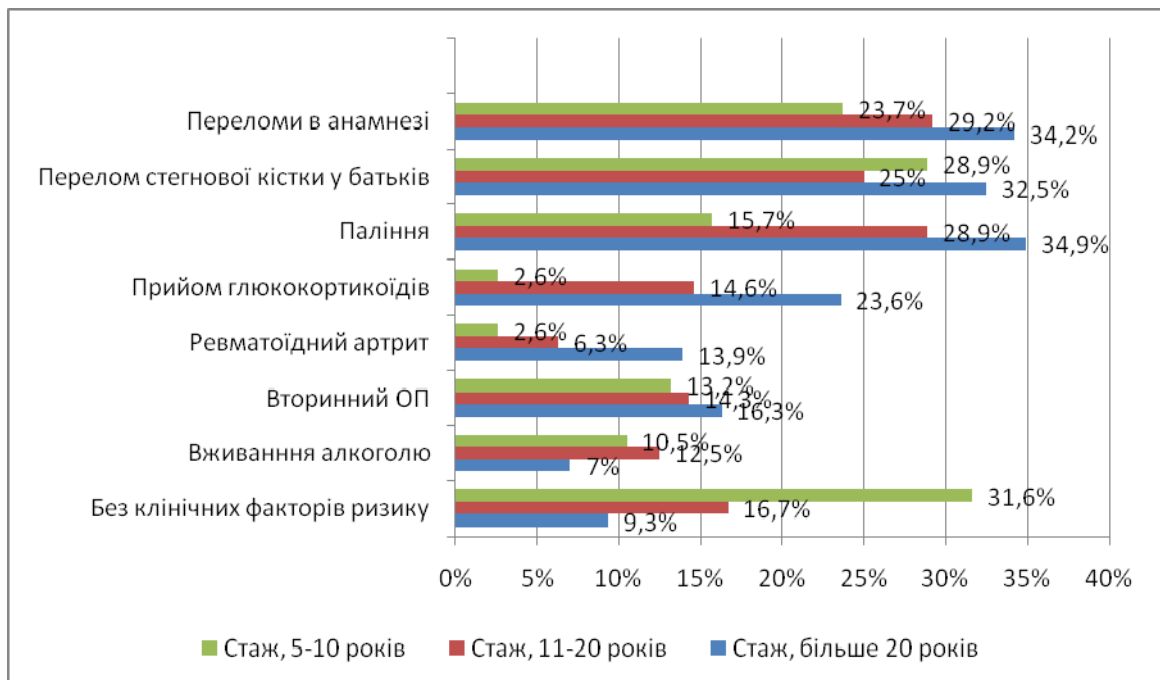


Рис. 3.1 Частота клінічних факторів ризику остеопоротичних переломів у жінок морегосподарського комплексу в залежності від стажу роботи

Вивчення 10-річної імовірності розвитку основних ОП переломів серед робітників морегосподарського комплексу без оцінки МЦКТ показало, що ризик переломів збільшується при наявності усіх КФР у жінок ($p < 0,05$). Кожний із факторів ризику окремо негативно впливає на виникнення переломів незалежно один від одного. Встановлено, що найбільш високий ризик виникнення переломів був серед жінок, що мали перелом в анамнезі. Значне

зростання ризику ОП перелому було виявлено і у робітниць, батьки яких мали перелом стегнової кістки, і становило у жінок зі стажем 5–10 років – 6,0 %, а зі стажем більше 20 років – 8,4 %, ($p<0,05$), (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Десятирічна імовірність ризику основних остеопоротичних переломів у робітників морегосподарського комплексу без оцінки показників мінеральної щільності кісткової тканини, %

Фактори ризику	Стаж (роки)		
	5–10	11–20	>20
	Перелом в анамнезі	7,1	8,2
Перелом стегнової кістки в батьків	6,0	8,0	8,4
Паління	3,9	4,9	6,6
Прийом глюкокортикоїдів	5,4	5,9	7,0
Ревматоїдний артрит	4,8	5,8	7,5
Вживання алкоголю	3,8	5,6	7,2
Без клінічних факторів ризику	3,4	4,1	5,2

Помірний рівень ризику виникнення основних ОП переломів чинить наявність ревматоїдного артриту (РА) та прийом ГКС. Наявність РА збільшує імовірність перелому у жінок зі стажем роботи від 5 до 10 років з 4,8 до 7,5 % зі стажем понад 20 років. Тривалий прийом ГКС сприяє зростанню ризику перелому залежно від стажу роботи у жінок з 5,4 до 7,0 % ($p<0,05$) (рис. 3.2).

Кореляційний аналіз КФР ОП і ризику переломів показав наявність зв'язку між переломом кісток в анамнезі і ризиком переломів ($r=0,732$; $p<0,001$), РА і ризиком переломів ($r=0,504$; $p<0,001$), прийомом ГКС і ризиком переломів ($r=0,664$; $p<0,001$), наявністю вторинного ОП і ризиком переломів ($r=0,501$; $p<0,001$), ІМТ і ризиком переломів ($r=-0,602$; $p<0,001$) (табл. 3.4).

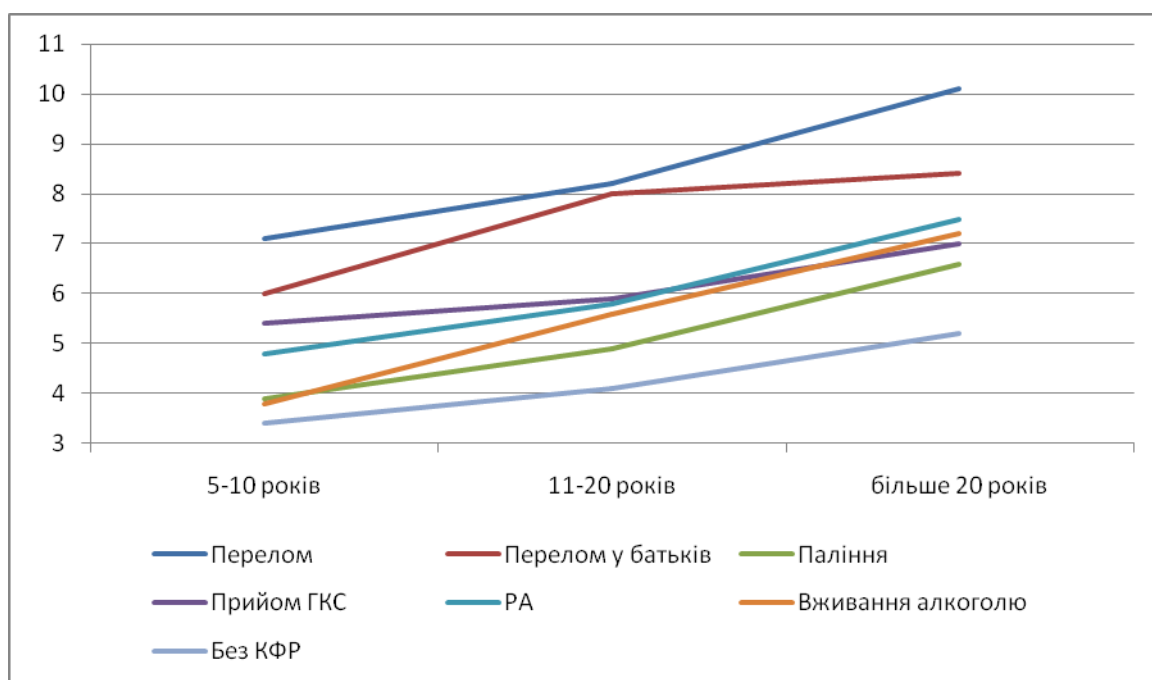


Рис. 3.2 Десятирічна імовірність ризику основних остеопоротичних переломів у жінок морегосподарського комплексу без показників мінеральної щільності кісткової тканини

Таблиця 3.4

Кореляційний аналіз клінічних факторів ризику остеопорозу і ризику переломів

Клінічні фактори ризику	Коефіцієнт кореляції
Переломи кісток в анамнезі	0,732
Перелом стегнової кістки у батьків	0,403
Паління	0,334
Ревматоїдний артрит	0,504
Прийом глюкокортикостероїдів	0,664
Наявність вторинного ОП	0,501
Вживання алкоголю	0,345
ІМТ	-0,602

Таким чином, оцінка КФР і показників 10-річного ризику основних ОП переломів дозволила, з урахуванням стажу роботи під впливом ШФВ, виявити параметри FRAX для жінок. Отримані дані свідчать про те, що шкідливі та

небезпечні умови праці виступають незалежним клінічним фактором ризику ОП перелому.

Кореляційний аналіз факторів ризику ОП та показника Т-критерію показав наявність достовірного зв'язку між Т-критерієм та курінням ($r=0,724$; $p=0,012$), Т-критерієм і кількістю пологів у анамнезі ($r=0,745$; $p=0,001$), Т-критерієм і тривалістю лактації ($r=0,694$; $p=0,012$), Т-критерієм і схильністю до падіння ($r=0,618$; $p=0,008$), Т-критерієм і наявністю переломів у анамнезі ($r=0,519$; $p=0,032$), Т-критерієм і наявністю переломів у матері ($r=0,604$; $p=0,017$), Т-критерієм і ШФВ ($r=0,456$; $p=0,011$), стажем роботи у ШФВ ($r=0,724$; $p=0,024$), (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

Кореляційні зв'язки між факторами ризику і Т-критерієм у жінок, що працюють під впливом шкідливих факторів виробництва

Показник	R	P
Куріння	-0,346	0,012
Пологи (більше 3)	-0,745	0,001
Лактація (більше 6 міс.)	-0,694	0,012
Схильність до падінь	-0,618	0,008
Переломи в анамнезі	-0,519	0,032
Наявність переломів у матері	-0,604	0,017
ШФВ	-0,456	0,011
Стаж роботи у ШФВ	-0,724	0,024

При додатковому вивченні впливу сполук азотної групи (аміаку, карбаміду та ін.) на функціональний стан печінки та рівень вітаміну D у жінок, які працюють на хімічному виробництві, було встановлено, що зниження вмісту вітаміну D у сироватці крові робітниць пов'язано з перевищенням гранично допустимих концентрацій аміаку в повітрі робочої зони та

перенапруженням системи детоксикації в організмі, тому що для детоксикації ендogenous аміаку необхідна детоксикація і екзогенного.

Групи жінок були співставними за віком та стажем роботи ($p > 0,05$). Аналіз отриманих результатів дослідження виявив порушення функціонального стану печінки у всіх групах дослідження в порівнянні з групою контролю ($p < 0,05$) (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

Показники функціонального стану печінки жінок,
зайнятих на виробництві сполук азотної групи ($M \pm m$)

Показник	Основна група (I)	Група порівняння (II)	Контрольна група (III)
Кількість обстежених (n)	40	20	20
Вік (роки)	53,4 \pm 1,5	52,8 \pm 2,4	54,0 \pm 1,9
Стаж роботи (роки)	22,5 \pm 1,6	20,8 \pm 3,9	22,7 \pm 2,5
Загальний білірубін (ммоль/л)	23,72 \pm 0,79* **	17,39 \pm 1,31**	13,58 \pm 1,49
АлАТ (Од/л)	46,26 \pm 2,38* **	32,25 \pm 2,51**	28,17 \pm 1,59
АсАТ (Од/л)	52,52 \pm 2,66* **	35,60 \pm 0,34**	30,33 \pm 1,49
ЛДГ (Од/л)	285,05 \pm 12,54* **	190,35 \pm 11,69**	159,92 \pm 11,50
ГГТП (Од/л)	74,42 \pm 1,64* **	51,35 \pm 3,56 **	47,17 \pm 2,68
ЛФ (Од/л)	133,65 \pm 4,97* **	91,10 \pm 6,04**	72,50 \pm 6,18
Холінестераза (кОд/л)	4,11 \pm 0,19* **	5,35 \pm 0,43**	6,5 \pm 0,9

Примітки:

1. * – достовірна різниця між показниками в порівнянні з II групою ($p < 0,05$);

2. ** – достовірна різниця між показниками в порівнянні з III групою ($p < 0,01$).

У осіб I групи виявлені ознаки порушення функції печінки в порівнянні з II групою та групою контролю ($p < 0,01$), що вказують на більш посилену детоксикаційну функцію печінки у жінок, зайнятих на виробництві сполук

азотної групи. Так, при аналізі вираженості цитолітичного синдрому у жінок I групи активність АлАТ становила $(46,26 \pm 2,38)$ Од/л, що на 39,1 % ($p < 0,01$) перевищує рівень здорових; активність АсАТ – $(52,52 \pm 2,66)$ Од/л, що перевищує рівень на 42,3 % ($p < 0,01$) в порівнянні з групою контролю; ЛДГ – $(285,05 \pm 12,54)$ Од/л, що перевищує рівень на 43,9 % ($p < 0,01$) у порівнянні зі здоровими.

Аналіз показників синдрому холестазу виявив таке: активність ГГТП становить $(52,52 \pm 2,66)$ Од/л, що перевищує рівень на 36,5 % ($p < 0,01$) у здорових; лужна фосфатаза $(133,65 \pm 4,97)$ Од/л, що на 45,8 % ($p < 0,01$) перевищує рівень в порівнянні з групою контролю.

Вміст загального білірубіну дорівнював $(23,72 \pm 0,79)$ ммоль/л, що на 43,5 % ($p < 0,01$) перевищував рівень загального білірубіну у жінок групи контролю. Аналіз холінестерази показав її зниження на 36,8 % порівняно з групою контролю. У жінок групи порівняння (II група) також були виявлені зміни функціонального стану печінки, але менш виражені та відповідали середнім показникам референтних значень порівняно з контрольною групою. Біохімічні зміни показників II групи в порівнянні з III групою були такими: активність АлАТ – $(32,25 \pm 2,51)$ Од/л, що на 12,5 % ($p < 0,05$) перевищує рівень у здорових; активність АсАТ – $(35,60 \pm 0,34)$ Од/л, що перевищує рівень на 14,3 % ($p < 0,05$) в порівнянні з групою контролю; ЛДГ – $(190,35 \pm 11,69)$ Од/л, що перевищує рівень на 16,3 % ($p < 0,05$) в порівнянні зі здоровими; ГГТП – $(51,35 \pm 3,56)$ Од/л, що перевищує рівень на 7,8 % ($p < 0,05$) у здорових; лужна фосфатаза – 91,1 Од/л, що на 20,8 % ($p < 0,05$) перевищує рівень у порівнянні з групою контролю; загальний білірубін – $(17,39 \pm 1,31)$ ммоль/л, що перевищує рівень на 23,5 % ($p < 0,05$) у здорових; холінестераза – $(5356,85 \pm 437,49)$ Од/л, що на 17,7 % ($p < 0,05$) нижче рівня у порівнянні з групою контролю (рис. 3.3, 3.4).

Дані зміни свідчать про активацію компенсаторно-захисних механізмів за умов впливу на організм працюючих жінок, окрім хімічних, інших ШФВ (фізичне перевантаження, вібрація, шум тощо).

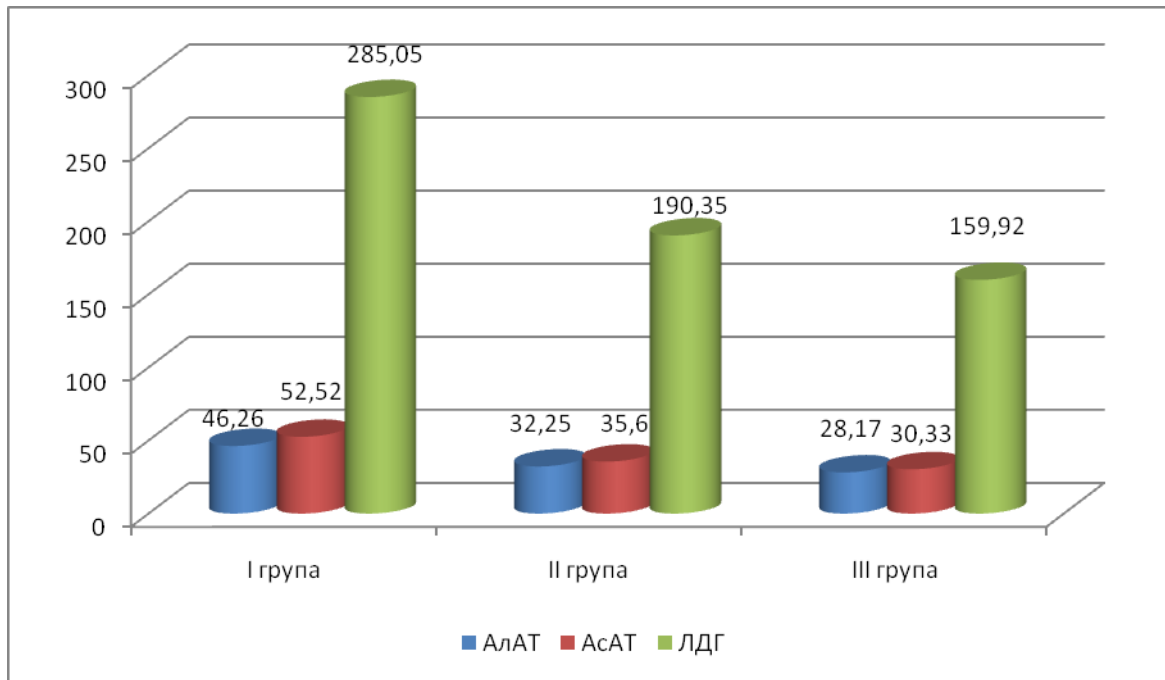


Рис. 3.3 Вираженість цитолітичного синдрому в групах дослідження

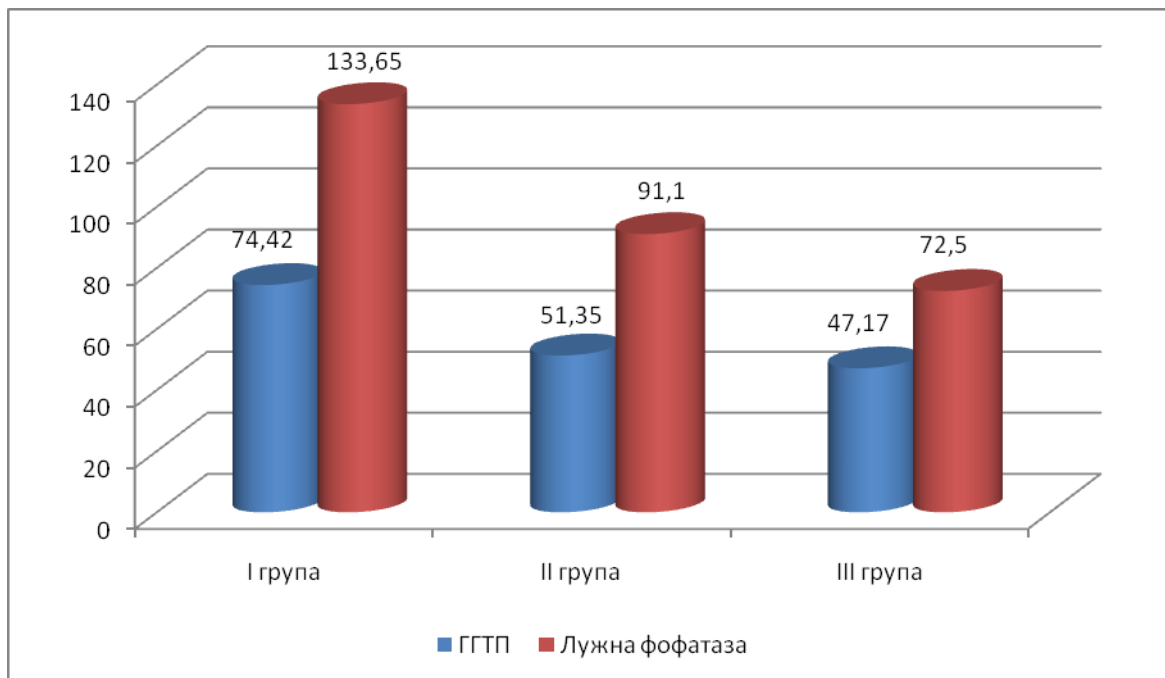


Рис. 3.4 Вираженість холестатичного синдрому в групах дослідження

Аналіз показників азотного обміну показав достовірне збільшення на 11,6 % ($p < 0,05$) рівня сечовини у жінок основної групи порівняно з контрольною групою, але відповідав показникам референтних значень. Показник азоту сечовини в групах дослідження достовірно не відрізнявся ($p > 0,05$). При дослідженні рівня 25(OH)D у сироватці крові було встановлено

достовірно зниження рівня вітаміну D у I і II групах порівняно з контрольною: у I групі на 55,9 % ($p < 0,01$) та у II групі на 44,1 % ($p < 0,01$). Усі інші показники відповідали референтним значенням та достовірно не відрізнялися ($p > 0,05$), (табл. 3.7).

При аналізі рівня 25(OH)D у сироватці крові встановлено поширення дефіциту (ДВД) та недостатності вітаміну (НВД) D у групах дослідження. Зокрема, у I групі ДВД було виявлено у 82,5 % (тяжкий ДВД – 15,1 %); НВД – у 17,5 %; у II групі: ДВД – у 80 % (тяжкий ДВД – 10 %); НВД – у 15 %; оптимальний рівень вітаміну D (ОВД) – у 5 %; у III групі: НВД – у 41,7 %; ОВД – 58,6 % (рис. 3.5).

Таблиця 3.7

Стан азотного обміну та рівень 25(OH)D у сироватці крові жінок,
зайнятих на виробництві сполук азотної групи ($M \pm m$)

Показник	Основна група (I)	Група порівняння (II)	Контрольна група (III)
Кількість обстежених (n)	40	20	20
Азот сечовини (мг/дл)	14,1±0,78	14,3±0,89	14,6±1,3
Сечовина (ммоль/л)	7,44±0,38*	6,48±0,65	6,58±0,89
25(OH)D (нг/мл)	15,64±1,39*	19,02±2,66*	34,50±3,76

Примітка. * – достовірна різниця між показниками в порівнянні з III групою ($p < 0,05$).

Відомо, що головним шляхом забезпечення процесу детоксикації енергією в організмі є цикл Кребса. Сполуки, які беруть участь у метаболічних процесах циклу Кребса, є базовими для багатьох інших синтетичних реакцій в організмі. Враховуючи оборотність більшості реакцій циклу Кребса і перенапруження організму аміаком в умовах виробництва, посилення

детоксикації призводить до виключення із циклу Кребса α -кетоглутарату й енергетичного субстрату НАДН₂ і АТФ як результат порушення біосинтезу всіх сполук, які утворюються з інших субстратів циклу Кребса, у тому числі вітаміну D, для синтезу якого необхідні цитрат, ацетил-КоА, НАДН₂, АТФ [26]. Таким чином, тривалий контакт зі шкідливими факторами виробництва сполук азотної порушує біосинтез вітаміну D.

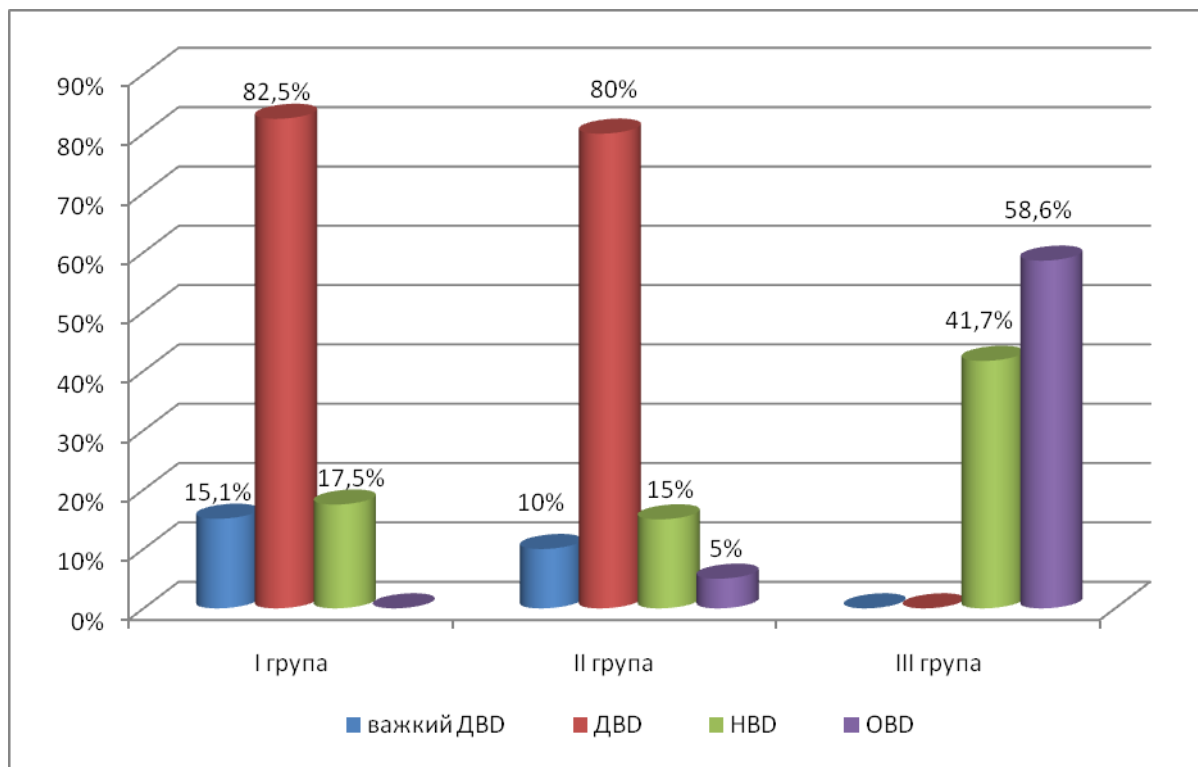


Рис. 3.5 Частота дефіциту та недостатності вітаміну D серед досліджуваних груп

3.3 Стан фосфорно-кальцієвого обміну

Дослідження показників фосфорно-кальцієвого обміну виявило достовірне ($p < 0,05$) підвищення рівня загального та іонізованого кальцію у сироватці крові робітниць, що працюють на шкідливому виробництві, порівняно з жінками, які не працюють під впливом ШФВ (табл. 3.8).

Показники фосфорно-кальцієвого обміну ($M \pm m$)

Показник	I група, ОП (n=386)	II група, ОМ (n=69)	III група, контр. (n=30)	p
Загальний кальцій (ммоль/л)	2,45±0,02	2,41±0,03	2,29±0,03	p ₁ <0,01 p ₂ <0,01 p ₃ >0,05
Кальцій іонізований (ммоль/л)	1,32±0,02	1,31±0,02	1,24±0,03	p ₁ <0,01 p ₂ <0,01 p ₃ >0,05
Фосфор (ммоль/л)	1,02±0,02	0,89±0,02	1,04±0,03	p ₁ <0,01 p ₂ <0,01 p ₃ >0,05

Примітки:

1. p₁ – достовірність різниці між показниками I та II групи;
2. p₂ – достовірність різниці між показниками I та III групи;
3. p₃ – достовірність різниці між показниками II та III групи.

Вміст загального та іонізованого кальцію був достовірно вищим ($p < 0,01$) у робітниць I групи порівняно з жінками II та III групи. Рівень загального кальцію у робітниць I групи становив (2,45±0,02) ммоль/л, у II – (2,41±0,03), у III – (2,29±0,03) ммоль/л. Кальцій іонізований у I групі – (1,32±0,02) ммоль/л, у II групі – (1,31±0,02) ммоль/л, у III групі – (1,24±0,03) ммоль/л.

Рівень фосфору у робітниць I групи був достовірно знижений ($p < 0,01$) (1,02±0,02) ммоль/л порівняно з жінками II групи – (0,89±0,02) ммоль/л та III групи – (1,04±0,03) ммоль/л. Достовірної різниці між рівнем іонізованого кальцію у II та III групі не виявлено ($p > 0,05$).

Показник ПТГ достовірно ($p < 0,05$) збільшувався зі зниженням рівня 25(OH)D, що можна пояснити роллю ДВД у розвитку вторинного гіперпаратиреоїдизму.

У робітниць, що працюють під впливом ШФВ, спостерігалась зміна концентрації кальцію залежно від стажу роботи. Встановлено, що при стажі роботи 10–19 років рівень загального та іонізованого кальцію (2,59±0,02) ммоль/л ($p < 0,05$) та (1,36±0,03) ммоль/л ($p < 0,05$) був достовірно вище порівняно з II групою – (2,42±0,02) та (1,24±0,03) ммоль/л відповідно. Зі

збільшенням стажу роботи концентрація кальцію (загального та іонізованого) мала тенденцію до зниження.

Не виявлено достовірних ($p > 0,05$) відмінностей між концентрацією фосфору у робітниць I групи – $(1,02 \pm 0,03)$ ммоль/л порівняно з жінками II групи $(1,03 \pm 0,02)$ ммоль/л при стажі роботи 10–19 років. Однак встановлено зниження рівня фосфору у робітниць I групи порівняно з жінками II групи при збільшенні виробничого стажу роботи більше 30 років: $(0,84 \pm 0,02)$ ммоль/л проти $(0,98 \pm 0,02)$ ммоль/л ($p < 0,05$), (табл. 3.9).

Таблиця 3.9

Показники фосфорно-кальцієвого обміну
в залежності від стажу роботи ($M \pm m$)

Група	Стаж роботи (роки)	Кальцій загальний (ммоль/л)	Кальцій іонізований (ммоль/л)	Фосфор (ммоль/л)	ПТГ (нг/мл)
I група (n=455)	10–19	$2,59 \pm 0,02$	$1,36 \pm 0,03$	$1,02 \pm 0,03$	$49,27 \pm 1,42$
	20–29	$2,56 \pm 0,03$	$1,34 \pm 0,02$	$1,02 \pm 0,03$	$48,60 \pm 1,43$
	Більше 30	$2,45 \pm 0,02$	$1,31 \pm 0,02$	$0,84 \pm 0,02$	$47,78 \pm 1,45$
Контрольна II група (n=30)	10–19	$2,42 \pm 0,02$	$1,24 \pm 0,03$	$1,02 \pm 0,03$	$27,27 \pm 1,34$
	20–29	$2,39 \pm 0,02$	$1,24 \pm 0,03$	$1,02 \pm 0,03$	$32,60 \pm 1,37$
	Більше 30	$2,38 \pm 0,03$	$1,27 \pm 0,02$	$0,98 \pm 0,02$	$31,12 \pm 1,35$
p		$p_1 < 0,05$	$p_1 < 0,05$	$p_1 > 0,05$	$p_1 < 0,05$

Примітка. p_1 – достовірність різниці між показниками I та II групи.

Результати дослідження демонструють наявність порушень фосфорно-кальцієвого обміну у жінок з ОСП, що працюють під впливом ШФВ, та свідчать про наявність дисбалансу в системі гормональної регуляції кальцієвого гомеостазу, де ПТГ і вітамін D відіграють вирішальну роль. Виявлено достовірне ($p < 0,05$) підвищення рівня ПТГ та достовірно ($p < 0,05$) низький рівень 25(OH)D у жінок з ОСП, зайнятих в умовах шкідливого виробництва.

3.4 Дослідження біохімічних маркерів кісткового ремоделювання

У I групі рівень 25(OH)D початково був достовірно ($p < 0,05$) нижчим порівняно з групою контролю: $(11,91 \pm 1,35)$ нг/мл проти $(34,70 \pm 1,32)$ нг/мл відповідно. Початковий рівень СТх у I групі становив $(0,83 \pm 0,07)$ нг/мл, групі контролю – $(0,39 \pm 0,08)$ нг/мл, $p < 0,05$. Рівень ОРG у I групі дорівнював $(1,16 \pm 0,14)$ пмоль/л, в групі контролю – $(2,45 \pm 0,13)$ пмоль/л ($p < 0,05$). Рівень ОК у I групі – $(13,8 \pm 1,4)$ нг/мл, у групі контролю – $(18,4 \pm 1,3)$ нг/мл ($p < 0,05$). Рівень ПТГ в I групі – $(49,70 \pm 1,52)$ пг/мл, у групі контролю – $(32,60 \pm 1,48)$ пг/мл ($p < 0,05$), (табл. 3.10; рис. 3.6, 3.7).

Таблиця 3.10

Показники метаболізму кісткової тканини у жінок
з постменопаузальною остеосаркопенією

Показники	Група I (n=455)	Група II, контроль (n=30)	p
25(OH)D (нг/мл)	$11,91 \pm 1,35$	$34,7 \pm 1,32$	$< 0,05$
СТх (нг/мл)	$0,83 \pm 0,07$	$0,39 \pm 0,08$	$< 0,05$
ОРG (пмоль/л)	$1,16 \pm 0,14$	$2,45 \pm 0,13$	$< 0,05$
ОК (нг/мл)	$13,8 \pm 1,4$	$18,4 \pm 1,3$	$< 0,05$
ПТГ (пг/мл)	$49,7 \pm 1,52$	$32,6 \pm 1,48$	$< 0,05$

Примітка. p – достовірність різниці між показниками I та II групи.

Рівень 25(OH)D був знижений і в групі жінок з ОП (n=386) і в групі жінок з ОМ (n=69) порівняно з контрольною групою і становив відповідно $(15,23 \pm 2,53)$ нг/мл ($p < 0,05$) і $(9,32 \pm 2,31)$ нг/мл ($p < 0,05$). Рівень ПТГ був підвищений і в першій і в другій групах – відповідно $(42,32 \pm 2,50)$ нг/мл ($p < 0,05$) і $(49,30 \pm 2,85)$ нг/мл ($p < 0,05$). Звертає на себе увагу більше зниження 25(OH)D і більше підвищення ($p < 0,05$) ПТГ у другій групі в порівнянні з першою (табл. 3.11).

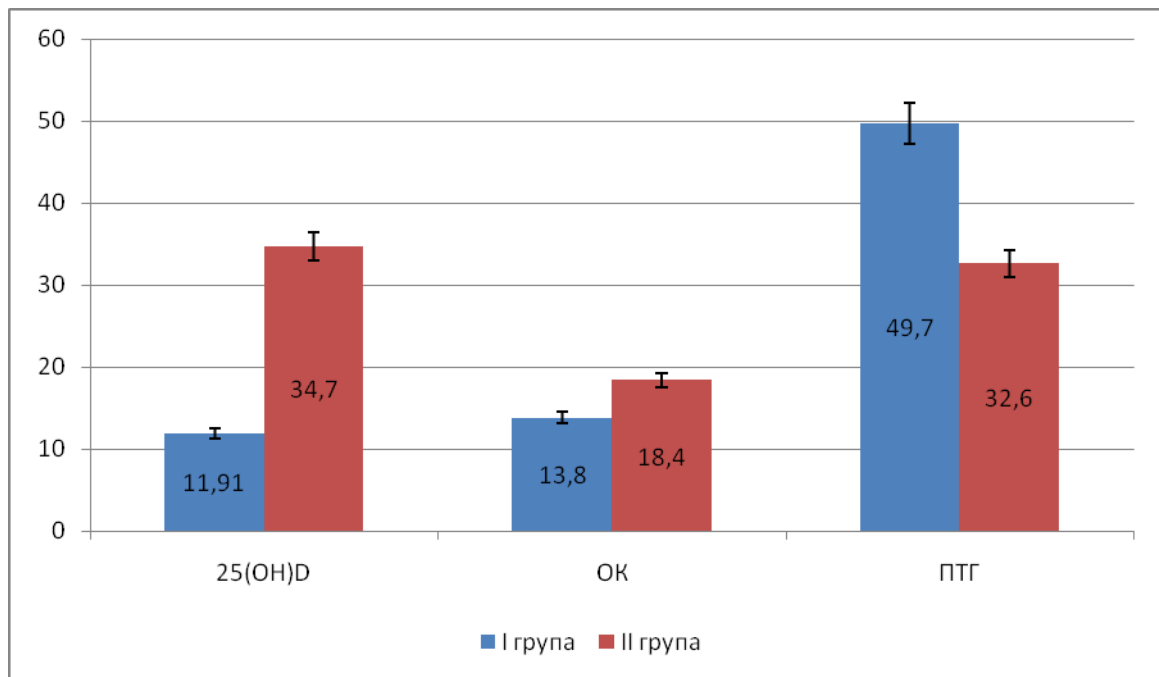


Рис. 3.6 Рівень 25-гідроксिवітаміну D, остеокальцину, паратгормону у жінок в постменопаузі з остеосаркопенією

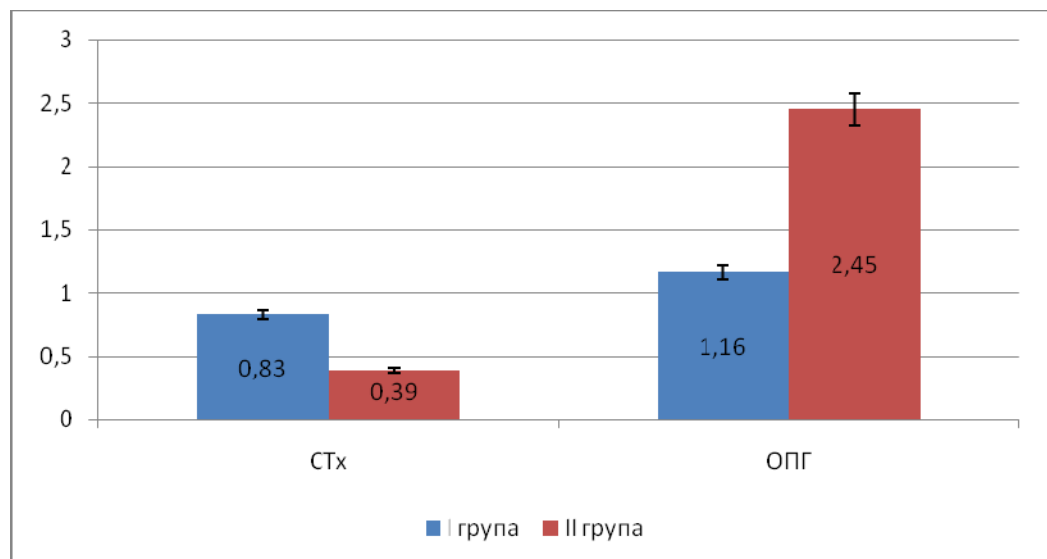


Рис. 3.7 Рівень С-телопептиду колагену I типу та остеопротегерину у жінок в постменопаузі з остеосаркопенією

Маркер кісткової резорбції СТх був підвищений ($p < 0,05$) в обох групах дослідження: I група – $(0,81 \pm 0,06)$ ммоль/л, II група – $(1,13 \pm 0,09)$ ммоль/л порівняно з групою контролю. Рівень OPG був знижений і в I групі – $(1,37 \pm 0,10)$ пмоль/л ($p < 0,05$), і в II групі – $(0,86 \pm 0,14)$ пмоль/л ($p < 0,05$),

Концентрація ОК у робітниць I групи становила (13,78±1,42) нг/мл, у II групі – (10,75±1,45) нг/мл.

Виявлена достовірна залежність рівня OPG від стажу роботи у шкідливих умовах виробництва ($r=-0,695$; $p=0,001$). Зокрема, виявлено негативний достовірний зв'язок між рівнем OPG та тривалістю ПМ ($r=-0,435$; $p=0,003$), рівнем OPG та ІМТ ($r=-0,504$; $p=0,012$).

Таблиця 3.11

Показники метаболізму кісткової тканини при остеопорозі та остеомалаяції

Показники	I група, ОП (n=386)	II група, ОМ (n=69)	III група, контроль (n=30)	p
25(OH)D (нг/мл)	15,23±2,53	9,32±2,31	34,70±1,32	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$
СТх (нг/мл)	0,81±0,06	1,12±0,09	0,39±0,08	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$
OPG (пмоль/л)	1,37±0,10	0,86±0,14	2,45±0,13	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$
ОК (нг/мл)	13,78±1,42	10,75±1,45	18,4±1,3	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$
ПТГ (пг/мл)	42,32±2,50	49,30±2,85	32,60±1,48	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$

Примітки:

1. p_1 – достовірність різниці між показниками I та II групи;
2. p_2 – достовірність різниці між показниками I та III групи;
3. p_3 – достовірність різниці між показниками II та III групи.

3.5 Стан мінеральної щільності кісткової тканини

Оцінка впливу стажу роботи у ШФВ на стан МЩКТ у робітниць показала достовірно ($p < 0,05$) нижчі показники МЩКТ (за даними Т-критерію) порівняно

з жінками, які не працюють під впливом шкідливих факторів виробничого середовища. У I групі Т-критерій, що відповідав ОП при стажі роботи 10–19 років, становив $(-2,81 \pm 0,24)$ SD ($p < 0,05$), у II групі – $(-2,54 \pm 0,27)$ SD ($p < 0,05$); при стажі роботи від 20 до 29 років: у I групі – $(-3,34 \pm 0,32)$ SD ($p < 0,05$), у II групі – $(-2,74 \pm 0,30)$ SD ($p < 0,05$).

Початкові показники ДЕРА: у I групі BMD L1–L4 – $(0,702 \pm 0,048)$ г/см², Т-критерій L1–L4 – $(-3,19 \pm 0,41)$ SD, Z-критерій L1–L4 – $(-1,91 \pm 0,53)$ SD; BMD neck – $(0,635 \pm 0,027)$ г/см², Т-критерій neck – $(-1,98 \pm 0,31)$ SD, Z-критерій neck – $(-0,39 \pm 0,41)$; BMD radius-ulna – $(0,836 \pm 0,043)$ г/см², Т-критерій radius-ulna – $(-1,75 \pm 0,26)$ SD, Z-критерій radius-ulna – $(0,03 \pm 0,42)$ SD.

У жінок II групи: BMD L1–L4 – $(0,525 \pm 0,039)$ г/см², Т-критерій L1–L4 – $(-3,32 \pm 0,43)$ SD, Z-критерій L1–L4 – $(-1,22 \pm 0,54)$ SD; BMD neck – $(0,601 \pm 0,35)$ г/см², Т-критерій neck – $(-2,39 \pm 0,48)$ SD, Z-критерій neck – $(-1,33 \pm 0,59)$; BMD radius-ulna – $(0,519 \pm 0,41)$ г/см², Т-критерій radius-ulna – $(-2,59 \pm 0,56)$ SD, Z-критерій radius-ulna – $(-1,42 \pm 0,57)$ SD.

У жінок III групи: BMD L1–L4 – $(1,073 \pm 0,049)$ г/см², Т-критерій L1–L4 – $(-0,57 \pm 0,19)$ SD, Z-критерій L1–L4 – $(-0,01 \pm 0,66)$ SD; BMD neck – $(0,891 \pm 0,060)$ г/см², Т-критерій neck – $(-0,50 \pm 0,33)$ SD, Z-критерій neck – $(0,06 \pm 0,34)$; BMD radius-ulna – $(0,890 \pm 0,034)$ г/см², Т-критерій radius-ulna – $(-0,37 \pm 0,43)$ SD, Z-критерій radius-ulna – $(-0,04 \pm 0,49)$ SD (табл. 3.12).

У жінок в ПМ з ОМ, в порівнянні з жінками в ПМ з ОП, виявлені достовірно виражені ($p < 0,05$) зміни структурно-функціонального стану КТ (BMD neck, Т-критерій neck і Z-критерій neck), показник BMD neck був знижений ($p < 0,05$) у групах дослідження в порівнянні з контрольною.

Причому BMD neck, Т-критерій neck і Z-критерій neck були достовірно знижені ($p < 0,05$) в групі пацієток з ОМ в порівнянні з групою ОП (рис. 3.8–3.10).

Таблиця 3.12

Показники двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії

Показники	I група, ОП n=386	II група, ОМ n=69	III група, контр. (n=30)	p
BMD L1–L4 (г/см ²)	0,702±0,048	0,525±0,039	1,073±0,049	p ₁ <0,05 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05
T-критерій L1–L4 (SD)	-3,19±0,41	-3,32±0,43	-0,57±0,19	p ₁ <0,05 p ₂ >0,05 p ₃ <0,05
Z-критерій L1–L4 (SD)	-1,91±0,53	-1,22±0,54	-0,01±0,66	p ₁ <0,05 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05
BMD neck (г/см ²)	0,635±0,027	0,601±0,35	0,891±0,060	p ₁ >0,05 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05
T-критерій neck (SD)	-1,98±0,31	-2,39±0,48	-0,50±0,33	p ₁ <0,05 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05
Z-критерій neck (SD)	-0,39±0,41	-1,33±0,59	0,06±0,34	p ₁ <0,05 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05
BMD radius-ulna (г/см ²)	0,836±0,043	0,519±0,41	0,890±0,034	p ₁ <0,05 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05
T-критерій radius- ulna (SD)	-1,75±0,26	-2,59±0,56	-0,37±0,43	p ₁ <0,05 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05
Z-критерій radius- ulna (SD)	- 0,53±0,42	-1,42±0,57	-0,04±0,49	p ₁ <0,05 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05

Примітки:

1. p₁ – достовірність різниці між показниками I та II групи;
2. p₂ – достовірність різниці між показниками I та III групи;
3. p₃ – достовірність різниці між показниками II та III групи.

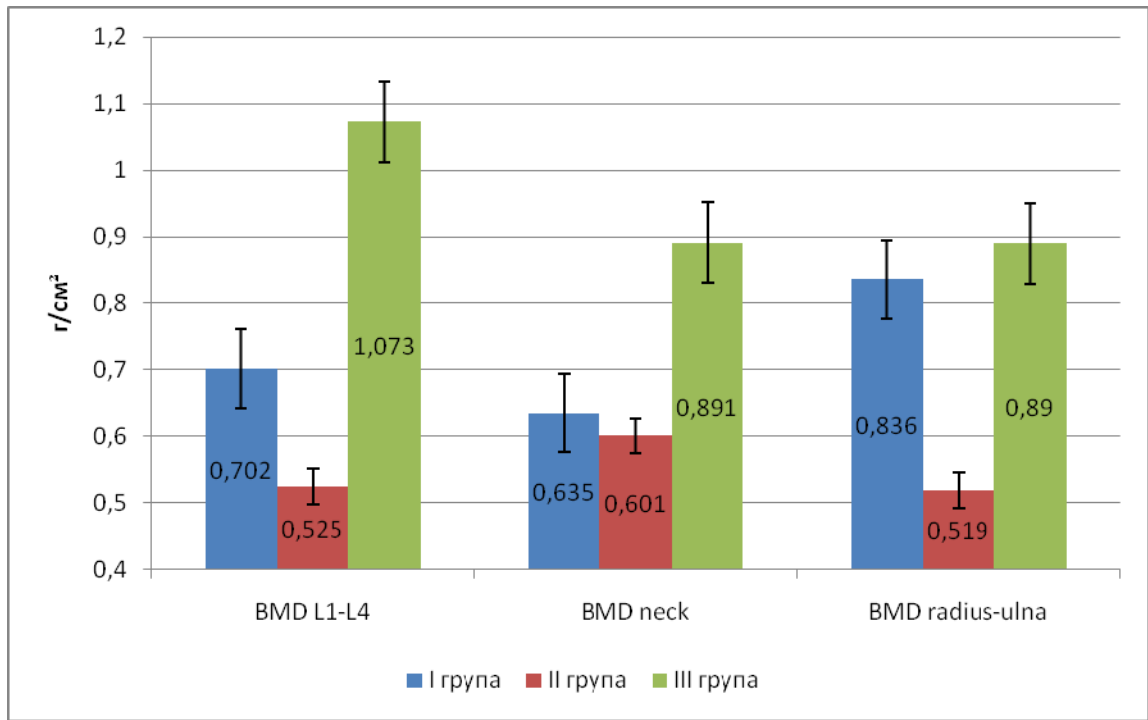


Рис. 3.8 Стан мінеральної щільності кісткової тканини у жінок в постменопаузі з остеосаркопенією (за даними BMD рентгенівської денситометрії)

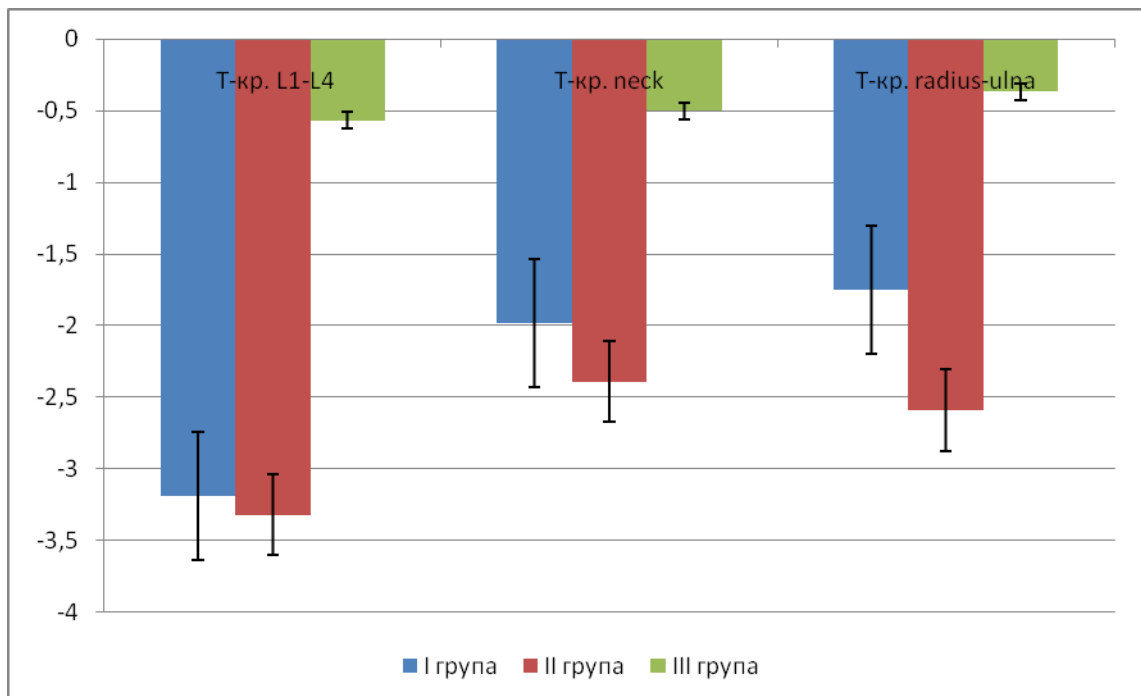


Рис. 3.9 Стан мінеральної щільності кісткової тканини у жінок в постменопаузі з остеосаркопенією (за даними T-критерію рентгенівської денситометрії)

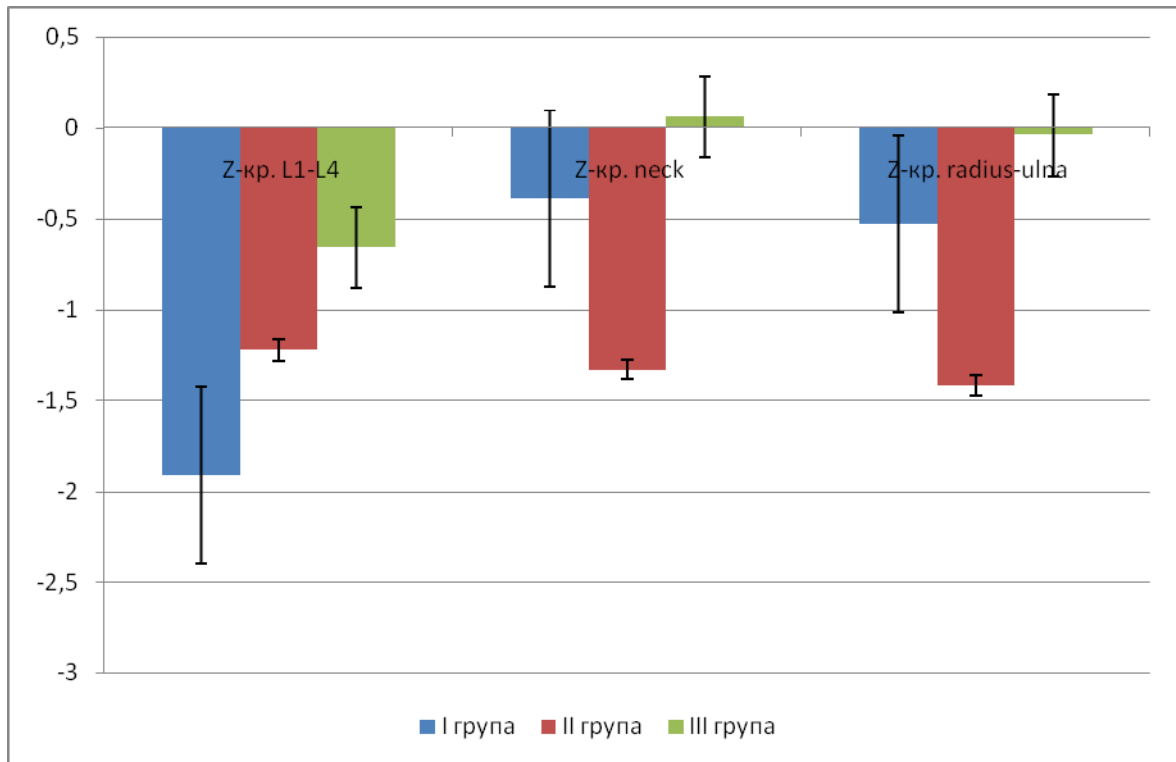


Рис. 3.10 Стан мінеральної щільності кісткової тканини у жінок в постменопаузі з остеосаркопенією (за даними Z-критерію рентгенівської денситометрії)

Кореляційний аналіз з метою дослідження впливу рівня 25(OH)D на значення T-критерію показав наявність достовірного прямого сильного зв'язку, про що свідчить коефіцієнт детермінації ($r=0,656$; $p=0,001$).

Проведений кореляційний аналіз дозволяє вважати, що рівень OPG має достовірний прямий сильний вплив на T-критерій у обстежених жінок, про що свідчить кореляційний індекс ($r=0,601$; $p=0,012$).

Таким чином, у робітниць зареєстровано знижену МЩКТ ($p<0,01$). Однак у жінок, які працюють під впливом ШФВ, частота ОП вища ($p<0,05$) порівняно з жінками, які не зайняті на роботах зі шкідливими факторами. Ожиріння впливає на розвиток дисбалансу в процесі ремоделювання КТ з переважанням резорбції ($p<0,01$) і сприяє зниженню МЩКТ. Встановлено, що ШФВ є незалежними факторами ризику у зниженні МЩКТ.

3.6 Ступінь тяжкості остеопорозу у жінок в постменопаузі

Кореляційний аналіз досліджуваних показників показав наявність сильного кореляційного зв'язку між тяжкістю остеопорозу і ІМТ ($r=0,908$; $p<0,001$); тяжкістю остеопорозу і рівнем $25(\text{OH})\text{D}_3$ у сироватці крові ($r=0,998$; $p<0,001$); тяжкістю остеопорозу і Т-критерієм ($r=0,977$; $p<0,001$) та свідчить про високу інформативність і необхідність використання вказаних показників для оцінки ступеня тяжкості остеопорозу.

В основу винаходу поставлено завдання вдосконалення способу оцінки ступеня тяжкості остеопорозу у жінок в ПМ з ОСП, з артеріальною гіпертензією та ожирінням, які працюють у шкідливих умовах виробництва, шляхом додаткового до денситометрії дослідження показників індексу маси тіла, рівня систолічного артеріального тиску, тривалості артеріальної гіпертензії в анамнезі та рівня 25 -гідроксिवітаміну D_3 . Згідно із заявленою формулою, визначають ступінь тяжкості остеопорозу у даної категорії жінок, що дозволить з високим ступенем точності визначити в кожній пацієнтки ступінь тяжкості ОП та, у свою чергу, своєчасно призначити адекватну терапію.

Для оцінки ступеня тяжкості остеопорозу в жінок з артеріальною гіпертензією та ожирінням, які працюють в умовах шкідливого виробництва, проведено обстеження 60 жінок (середній вік – $(53,5\pm 1,3)$ року) зі стажем роботи $(22,3\pm 1,7)$ року на виробничих підприємствах Півдня України. Контрольну групу утворили 20 практично здорових жінок того ж віку, які не працюють під впливом несприятливих факторів виробництва. На підставі отриманих даних була розроблена математична модель, яка дозволяє проводити оцінку ступеня тяжкості остеопорозу в жінок шляхом кластерного та кореляційного аналізів основних показників (ІМТ, $25(\text{OH})\text{D}_3$, Т-критерій) і на основі отриманих результатів призначити своєчасне лікування та профілактику структурно-функціональних змін кісткової тканини з урахуванням індивідуальних показників кожної жінки.

На основі проведеної математичної обробки отриманих даних була визначена і представлена така інтерпретація ступеня тяжкості остеопорозу в жінок з артеріальною гіпертензією та ожирінням, що працюють під впливом ШФВ, яка дозволить з високим ступенем точності своєчасно призначати та контролювати ефективність остеотропної терапії (табл. 3.13).

Таблиця 3.13

Інтерпретація ступеня тяжкості остеопорозу у жінок з артеріальною гіпертензією та ожирінням, що працюють під впливом шкідливих факторів виробництва

Значення $\varphi_{тяж}$	Інтерпретація
0–25	Задовільний стан кісткової тканини
26–50	Середній ступінь тяжкості
51–75	Тяжкий ступінь
Вище 75	Вкрай тяжкий ступінь

На основі отриманих результатів обстеження проводили кластерний, а потім кореляційний аналіз, де значення кожного показника оцінювали методом найменших квадратів і за отриманою формулою

$$\varphi_{тяж} = 0,7689 \cdot IMT - 1,163 \cdot 25(OH)D_3 - 10,536 \cdot T\text{-критерій} + 0,21 \cdot ТАГ + 0,1433 / САТ$$

оцінювали ступінь тяжкості ($\varphi_{тяж}$) ураження КТ. Значення $\varphi_{тяж}$ від 0 до 25 оцінювали як задовільний стан КТ, від 26 до 50 – середній ступінь тяжкості, від 51 до 75 – тяжкий ступінь, а при значенні вище 75 – вкрай тяжкий ступінь.

Таким чином, запропонований спосіб дозволяє з урахуванням додаткових факторів ризику розвитку остеопорозу оцінювати ступінь тяжкості структурно-функціональних змін кісткової тканини у жінок, які працюють під впливом несприятливих факторів виробництва, і дає можливість своєчасно проводити індивідуальне і диференційоване лікування та профілактику остеопорозу, що дозволить значно знизити показники виробничого травматизму, кількість пацієнток із втратою працездатності та інвалідності (Патенти України на

винахід № 117887 від 10.10.2018 р. та корисну модель № 125684 від 25.05.2018 р.).

Загальні підсумки до розділу 3[^]

1. Несприятливі чинники виробництва є незалежним клінічним фактором ризику зниження мінеральної щільності кісткової тканини серед робітниць морегосподарського комплексу. Оцінка впливу стажу роботи у ШФВ на стан МЦКТ у робітниць показала достовірно ($p < 0,05$) нижчі показники МЦКТ (за даними T-критерію) порівняно з жінками, які не працюють під впливом шкідливих факторів виробничого середовища. У жінок в ПМ з ОМ, порівняно з жінками в ПМ з ОП, виявлені значуще вищі ($p < 0,05$) структурно-функціональні зміни кістково-м'язової системи (BMD neck, T-критерій neck і Z-критерій neck).

2. Аналіз факторів ризику у жінок, що працюють в умовах ШФВ, є необхідним для прогнозування ризику розвитку ОП. Це дозволить проводити ранню діагностику, своєчасну профілактику і лікування ОП у доклінічній стадії захворювання, що сприятиме зниженню ризику переломів, підвищенню якості життя. Застосування моделі FRAX з урахуванням впливу на організм робітників ШФВ як додаткового клінічного фактора ризику перелому, дозволяє провести оцінку 10-річної імовірності розвитку основних остеопоротичних переломів серед осіб даної категорії.

3. У працівників, зайнятих на хімічному виробництві, вплив шкідливих факторів сприяє активації детоксикаційної функції печінки. Перенапруження системи детоксикації, активізація компенсаторно-захисних механізмів віддзеркалюються змінами біохімічних показників функціонального стану печінки – ознаками цитолізу, холестазу.

4. Тривалий контакт зі шкідливими факторами виробництва сполук азотної групи порушує біосинтез вітаміну D. Виявлено зв'язок між рівнем 25(OH)D у сироватці крові та холінестеразою ($r = 0,85$; $p = 0,001$) та негативний зв'язок між рівнем 25(OH)D у сироватці крові і лужною фосфатазою ($r = -0,74$;

$p=0,001$), що свідчить про єдність механізмів порушення функції печінки і біосинтезу 25(OH)D.

5. У робітниць, що працюють під впливом ШФВ, виявлено високу частоту ДВД (91,2 %) та НВД (7,5 %), що достовірно вище ($p<0,05$) порівняно з жінками у ПМ, які не працюють під впливом ШФВ. У робітниць з ОСП, які працюють на шкідливому виробництві, на тлі ДВД та вторинного гіперпаратиреозу виявлені порушення фосфорно-кальцієвого обміну (гіперкальціємія та гіпофосфатемія). Встановлена залежність між змінами в фосфорно-кальцієвому обміні та виробничим стажем роботи ($p<0,05$).

6. З метою оцінки ступеня тяжкості остеопорозу у жінок в постменопаузі, що працюють на шкідливих і небезпечних виробництвах, використано математичну модель. Запропонований спосіб дозволяє з урахуванням додаткових факторів ризику розвитку ОП оцінювати ступінь тяжкості СФЗ КТ у ПМ жінок із ОП, які працюють у ШФВ, дає можливість своєчасно проводити індивідуальне і диференційоване лікування та профілактику ОП, що дозволить значно знизити показники виробничого травматизму, кількість пацієток із втратою працездатності та інвалідністю (Патенти України на винахід № 117887 від 10.10.2018 р. та корисну модель № 125684 від 25.05.2018 р.).

Результати досліджень, надані у цьому розділі, представлено у таких публікаціях:

1. Ігнат'єв ОМ, Турчин МІ, Панюта ОІ, Прутіян ТЛ. Застосування моделі FRAX для прогнозування ризику переломів у робітників морегосподарського комплексу. Вісник морської медицини. 2019;1(18):21-8.

2. Игнат'єв АМ, Ермоленко ТА, Панюта АИ, Прутіян ТЛ, Турчин НИ, Добровольская ЕА. Влияние экзогенного аммиака на функциональное состояние печени и уровень витамина D в организме женщин, работающих на химическом производстве. Лабораторная диагностика. Восточная Европа. 2018;7(1):51-60.

3. Ігнат'єв ОМ, Полівода ОМ, Турчин МІ, Єрмоленко ТО, Прут'ян ТЛ. Клінічні рекомендації з діагностики, профілактики та лікування остеопорозу. Вісник морської медицини. 2019;3(84):28-38.

4. Ігнат'єв ОМ, Єрмоленко ТО, Полівода ОМ, Ярмула КА, Турчин МІ, Кирдогло ГК, Добровольська ОО, Прут'ян ТЛ, Шанигін АВ. Сучасні методи діагностики, прогнозування, лікування та профілактики остеопорозу у працівників виробничих підприємств: метод. рекомендації МОЗ України. Київ; 2016. 29 с.

5. Ігнат'єв ОМ, Єрмоленко ТО, Прут'ян ТЛ, Турчин МІ, Добровольська ОО, Мацко ОМ. Застосування математичної моделі для оцінки ступеня тяжкості остеопорозу у жінок в постменопаузі з артеріальною гіпертензією та ожирінням. Вісник морської медицини. 2018;1(78):94-100.

6. Ігнат'єв ОМ, Єрмоленко ТО, Турчин МІ, Панюта ОІ, Прут'ян ТЛ. Маркери метаболізму кісткової тканини. Вісник морської медицини. 2020; 2(87):127-48.

7. Игнат'ев АМ, Турчин НИ Инструментальные и биохимические показатели состояния костной ткани при остеопорозе. Травма. 2020. 21(6):22-7

8. Ігнат'єв ОМ, Єрмоленко ТО, Мацко ОМ, Прут'ян ТЛ, Турчин МІ, Добровольська ОО, патентовласники. Спосіб визначення ступеня тяжкості остеопорозу у жінок із артеріальною гіпертензією та ожирінням, які працюють в шкідливих умовах виробництва. Патент України UA 117887. 2018 жовт. 5. 7 с.

9. Manasova GS, Andrievsky AG, Didenkul NV, Shpak IV, Turchyn MI, Kuzmin NV. Репродуктивна ендокринологія. Role of the hormonal system “vitamin D / vitamin D receptors” in the formation of some pregnancy complications. Репродуктивна ендокринологія. 2020;1(51):65-8.

РОЗДІЛ 4

МОРФОЛОГІЧНІ ТА МОРФОМЕТРИЧНІ ЗМІНИ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ЖІНОК В ПОСТМЕНОПАУЗІ

У результаті проведених досліджень виявлені відмінності морфометричних показників кісткоутворення та резорбції КТ у хворих на ОП та ОМ. При ОМ товщина остеїда була у 2,2 раза ($p < 0,05$) більшою, ніж у пацієнтів з ОП, і в 1,8 раза ($p < 0,05$), ніж у пацієнтів без метаболічних розладів у КТ. Статистично достовірних відмінностей товщини остеїда у пацієнтів з ОП і у пацієнтів без метаболічних розладів у КТ не виявлено. Аналогічні зміни спостерігали відносно поверхні остеїда, тобто частини загального периметра губчастої КТ, вкритої остеїдом. Вона була статистично більшою ($p < 0,05$) у пацієнтів з ОМ. У свою чергу, поверхня ОБ, тобто частина загального периметра губчастої КТ, вкритої активними ОБ, суттєво не відрізнялася в усіх групах дослідження.

Привертає увагу при ОП більша поверхня КТ, вкрита лакунами резорбції, про що свідчила більша на 30,7 % ($p < 0,05$) площа ерозованої поверхні порівняно з пацієнтами з ОМ. У пацієнтів з ОМ та у хворих без метаболічних змін у КТ не спостерігали статистично достовірних відмінностей в резорбції КТ (табл. 4.1).

Виявлені також відмінності у функціональній активності клітин КТ: у пацієнтів без метаболічних порушень КТ переважали клітини з високою та проміжною функціональною активністю ядер. У пацієнтів з ОМ показники функціональної активності КТ були на рівні пацієнтів без метаболічних порушень в КТ. У пацієнтів з ОП зменшувалась кількість клітин з високою та проміжною функціональною активністю ядер на 18,8 % ($p < 0,05$) та 10,0 % ($p < 0,05$) відповідно, порівняно з пацієнтами з ОМ, при цьому збільшувалась кількість клітин з низькою функціональною активністю ядер у 2,1 раза ($p < 0,05$) (табл. 4.2).

Морфометричні характеристики кісткової тканини
у пацієнтів з остеопорозом та остеомалаяцією (M±m)

Показник	Пацієнти без метаболічних розладів кісткової тканини (n=10)	Остеопороз (n=31)	Остеомалаяція (n=15)
Товщина остеїда (мкм)	13,80±0,32	11,20±0,22* ¹	24,30±0,58* ^{1,2}
Поверхня остеїда (%)	16,30±0,44	15,10±0,45	27,10±0,83* ^{1,2}
Поверхня остеобластів (%)	29,10±0,89	28,70±0,93	30,20±0,91
Ерозована поверхня (%)	15,70±0,38	23,80±0,48* ¹	16,50±0,42* ²

Примітки:

- *¹ – p<0,05 порівняно з пацієнтами без метаболічних порушень в кістковій тканині;
- *² – p<0,05 порівняно з пацієнтами з остеопорозом.

У результаті проведених морфологічних досліджень у пацієнтів без метаболічних розладів виявлено, що губчаста кістка представлена широкими анастомозуючими кістковими балками, які містять нечисленні вузькі судинні канали (рис. 4.1). В губчастій кістці чітко видно розташовані в лакунах зрілі кісткові клітини – остецити овальної або витягнутої форми, виявлені функціонально активні ОБ (рис. 4.2). На окремих ділянках КТ помітні відростки остецитів. У кістковому матриксі чітко простежуються базофільні лінії склеювання, що розділяють кісткові пластинки. Кортикальний шар представлений компактною кісткою з рівномірно розташованими остеocyтами, рівномірно оксифільним матриксом.

Функціональна активність ядер клітин кісткової тканини
у пацієнтів з остеопорозом та остеомалаяцією (M±m)

Доба спостереження	Функціональна активність ядер		
	Висока	Проміжна	Низька
Без метаболічних розладів кісткової тканини (n=10)	41,1±1,5	46,9±1,7	12,00±0,29
Остеопороз (n=31)	34,2±1,3* ^{1,2}	41,9±1,4* ^{1,2}	23,90±0,37* ^{1,2}
Остеомалаяція (n=15)	42,1±1,8	46,4±1,5	11,50±0,25

Примітки:

- *¹ – p<0,05 порівняно з пацієнтами без метаболічних порушень в кістковій тканині;
- *² – p<0,05 порівняно з пацієнтами з остеомалаяцією.

Губчаста кістка у пацієнтів з ОП суттєво відрізнялася від такої у хворих без метаболічних порушень. У постійних гістологічних препаратах кісток хворих на ОП спостерігали стоншення і зменшення кількості кісткових балок. В окремих ділянках руйнувалося з'єднання кісткових балок між собою, балки мали вигляд округло-овальних структур (рис. 4.3). Кількість остеоцитів зменшувалася, місцями вони розташовувалися нерівномірно по площі КТ. Спостерігалися осередки КТ з безклітинними лакунами та взагалі безклітинні ділянки (рис. 4.4, 4.5). Канали остеонів були розширені. Матрикс мав слабо оксифільне забарвлення, інтенсивність забарвлення була меншою, порівняно з пацієнтами без метаболічних порушень. Базофільні лінії склеювання, на відміну від пацієнтів без метаболічних порушень, погано диференціювалися.

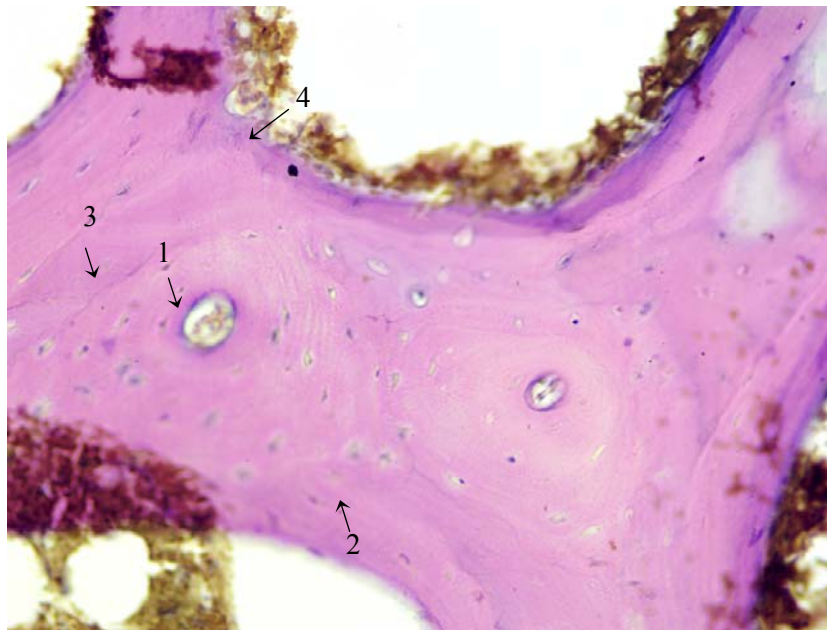


Рис. 4.1 Хвора П., 53 рік. Морфологічні ознаки остеопорозу відсутні.

Забарвлення гематоксилін-еозином, $\times 200$:

- 1 – канал остеона;
- 2 – лакуни з остеоцитами;
- 3 – спайні лінії;
- 4 – лакуна резорбції

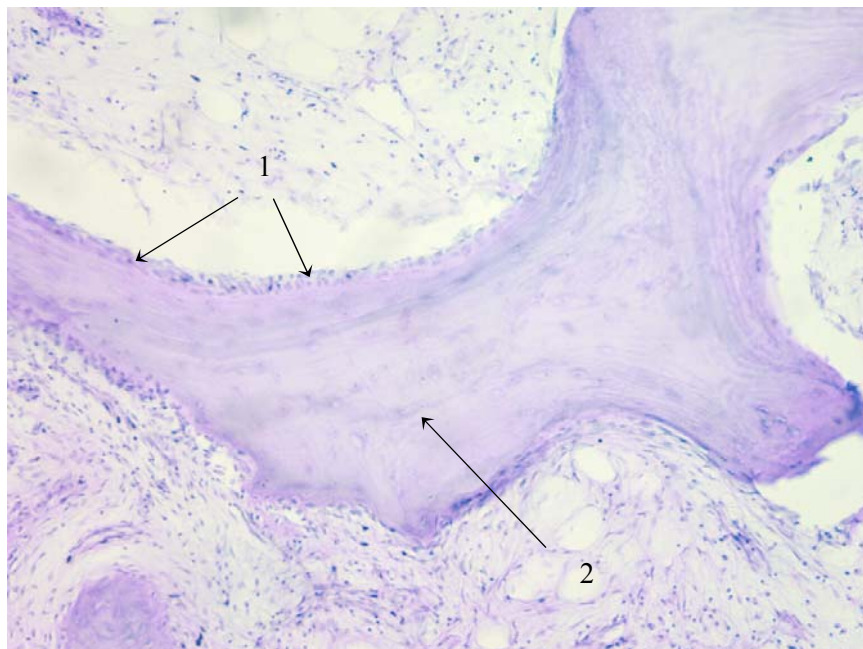


Рис. 4.2 Хвора З., 57 років. Морфологічні ознаки остеопорозу відсутні.

Фібробласти. Забарвлення гематоксилін-еозином, $\times 200$:

- 1 – фібробласти;
- 2 – кісткова трабекула

Спостерігали ділянки стоншення кортикального шару, в деяких випадках з ознаками декомпактизації. Матрикс мав меншу інтенсивність оксифілії, зменшувалась кількість остеоцитів, спостерігались лакуни без остеоцитів, меншою, ніж у пацієнтів без метаболічних зрушень, була функціональна активність фібробластів та їхня кількість.

На постійних гістологічних препаратах кісток хворих на ОП спостерігали лакуни резорбції КТ (див. рис. 4.3).

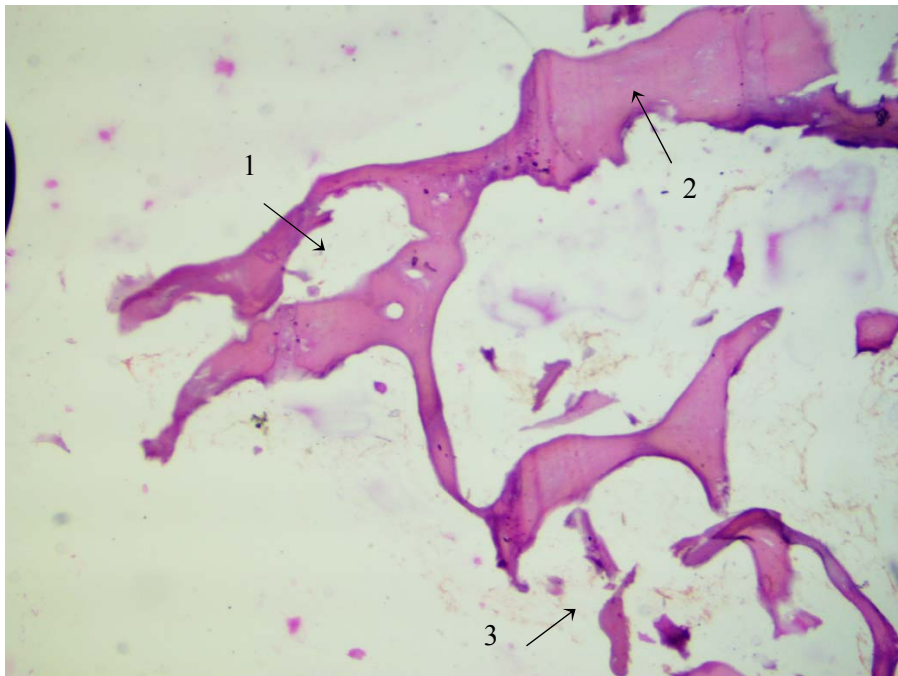


Рис. 4.3 Хвора С., 66 років. Морфологічні ознаки остеопорозу, стоншення трабекул, безклітинні ділянки кісткової тканини. Зabarвлення гематоксилін-еозином, $\times 200$:

- 1 – лакуна резорбції;
- 2 – безклітинні ділянки;
- 3 – стоншення і мікропереломи трабекул

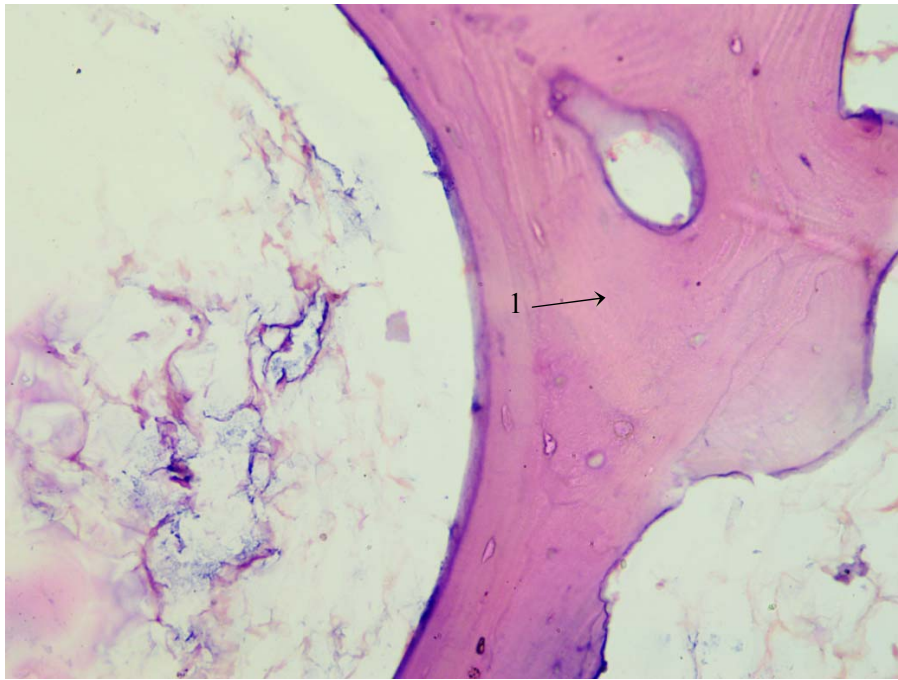


Рис. 4.4 Хвора Л., 61 рік. Морфологічні ознаки остеопорозу. Забарвлення гематоксилін-еозином, $\times 200$:

1 – безклітинні ділянки кісткової тканини

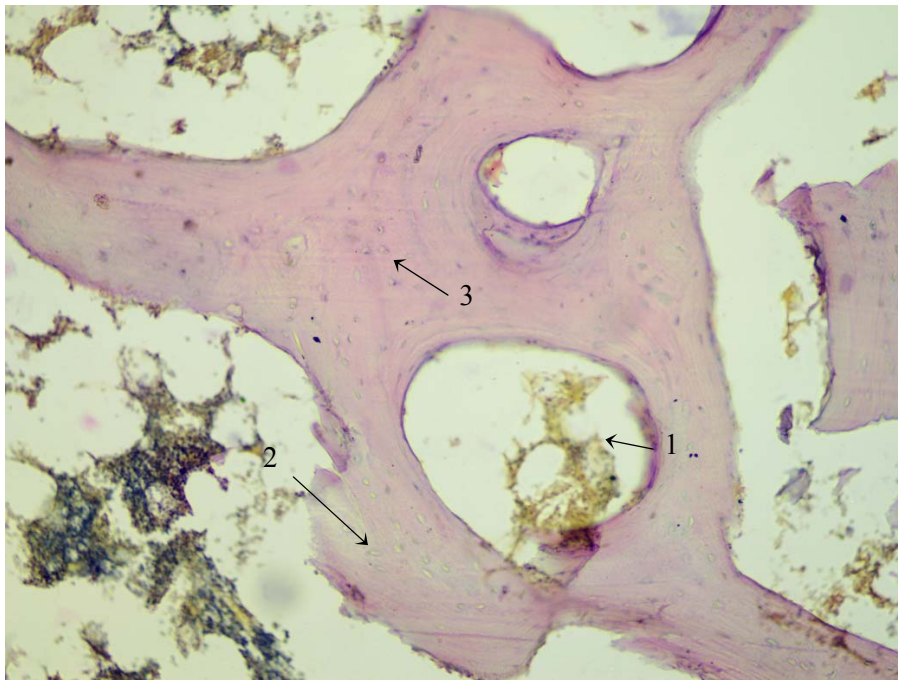


Рис. 4.5 Хвора С., 65 років. Морфологічні ознаки остеопорозу. Забарвлення гематоксилін-еозином, $\times 200$:

1 – розширений канал остеона;

2 – безклітинні лакуни;

3 – зменшення оксифілії матриксу

У пацієнтів з ОМ спостерігали схожі зміни в КТ із хворими на ОП (рис. 4.6).

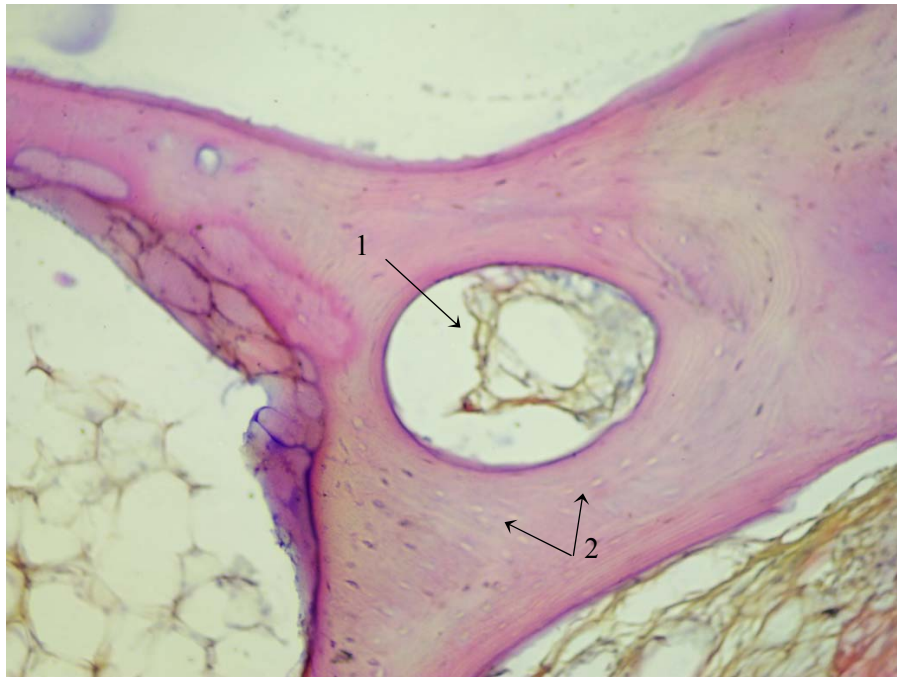


Рис. 4.6 Хвора Л., 63 роки. Морфологічні ознаки остеопорозу і остеомалачії. Забарвлення гематоксилін-еозином, $\times 200$:

1 – розширений канал остеона;

2 – безклітинні лакуни

У постійних гістологічних препаратах кісток хворих з ОМ спостерігали стоншення і зменшення кількості кісткових балок, розширення каналів остеонів, ділянки стоншення кортикального шару. Разом з тим порівняно більшою була оксифілія матриксу, а також меншою поверхня КТ, вкрита лакунами резорбції, ніж у пацієнтів з ОП, спостерігали поодинокі остеокласти (рис. 4.7).

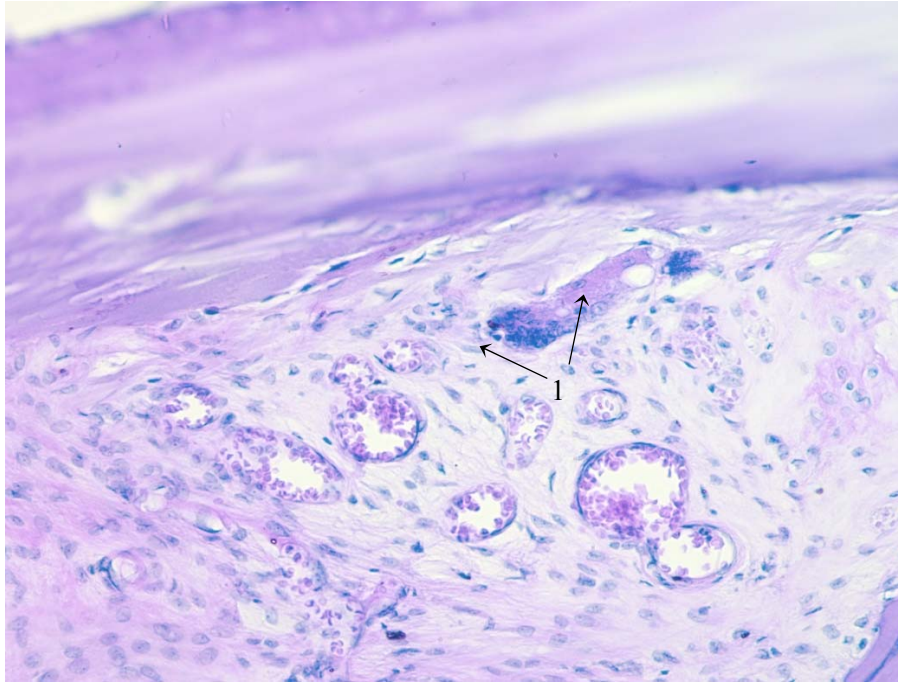


Рис. 4.7 Хвора О., 64 роки. Морфологічні ознаки остеомаліяції.
Забарвлення гематоксилін-еозином, $\times 400$
1 – остеокласти

Основною відмінністю КТ при ОМ, порівняно з такою при ОП, було збільшення товщини остеїда (рис. 4.8, 4.9), спостерігали нашарування значних мас остеїда на окремих кісткових балках. Функціональна активність і кількість остеобластів були співставні з показниками хворих без метаболічних порушень (рис. 4.10).

Таким чином, в результаті проведених досліджень встановлено, що ступінь дисбалансу між синтезом матриксу і його мінералізацією визначається особливостями розвитку ОП і ОМ. При ОМ збільшується товщина остеїда і поверхня КТ, вкрита остеїдом. Функціональна активність остеобластів, а також резорбція КТ достовірно не змінені.



Рис. 4.8 Хвора С., 61 рік. Морфологічні ознаки остеомалачії. Зabarвлення гематоксилін-еозином, $\times 400$

- 1 – розширений канал остеона;
- 2 – нашарування остеїда

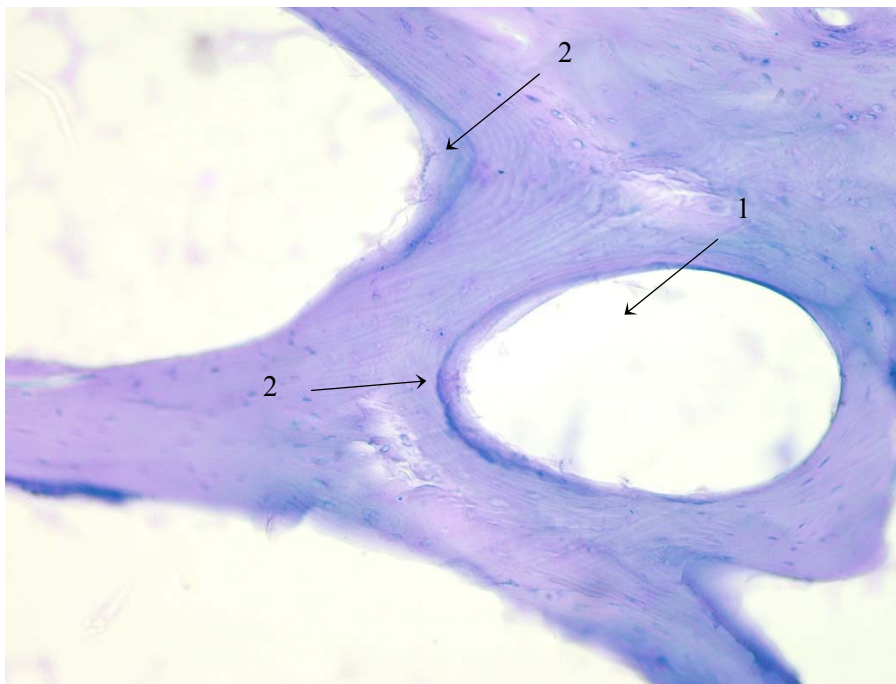


Рис. 4.9 Хвора Б., 60 років. Морфологічні ознаки остеомалачії. Зabarвлення гематоксилін-еозином, $\times 200$

- 1 – розширений канал остеона;
- 2 – нашарування остеїда

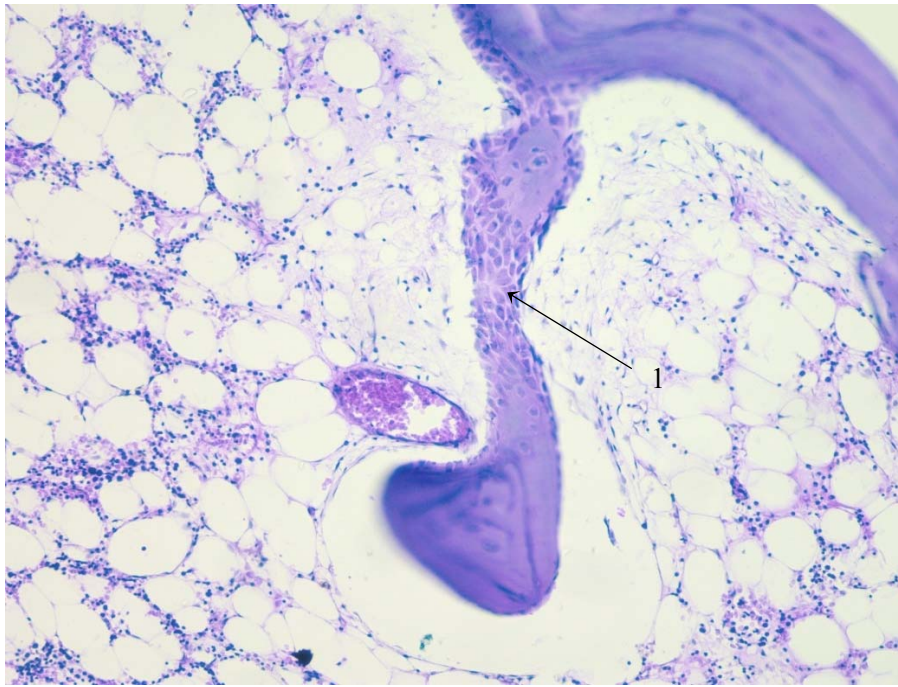


Рис. 4.10 Хвора О., 62 роки. Морфологічні ознаки остеомалаяції.

Забарвлення гематоксилін-еозином, $\times 200$:

1 – розширений канал остеона;

2 – нашарування остеїда

Отже, зниження якісних характеристик (міцність) КТ відбувається за рахунок метаболічних порушень. При ОП товщина остеїда зменшується, а площа поверхні, вкрита остеїдом, достовірно не змінюється. Функціональна активність остеобластів знижена, резорбція – прискорена. В результаті міцність КТ знижена і за рахунок метаболічних змін, і за рахунок порушення балансу на клітинному рівні при перебудові КТ.

Загальні підсумки до розділу 4:

Морфологічні зміни при ОП і ОМ мають спільні ознаки і відмінності. Спільним є стоншення кісткових балок, розширення каналів остеонів, наявність безклітинних ділянок і безклітинних лакун. На відміну від ОП, при ОМ збільшуються товщина і площа остеїда, менш виразне зменшення оксифілії матриксу, спостерігається більш висока функціональна активність клітин КТ.

Зниження МЩКТ і виникнення низькоенергетичних переломів може бути результатом не тільки ОП, а й ОМ. При призначенні лікування необхідно провести диференційно-діагностичні заходи, що визначають причину зниження кісткової маси. Біопсія, необхідна для діагностики ОМ, є інвазивною маніпуляцією, тому потрібна розробка чітких критеріїв, що визначають її виконання у пацієнтів зі зниженням кісткової маси.

Результати досліджень, наданих у цьому розділі, представлені у таких публікаціях:

1. Ignatiev AM, Turchin NI, Ermolenko TA. Morphological and morphometric changes of bone tissue as criterion for diagnosis and choice of therapy in the patients with osteoporosis and osteomalacia. *Інтегративна антропологія*. 2019;2:23-6.

РОЗДІЛ 5

МАТЕМАТИЧНЕ МОДЕЛЮВАННЯ В ПРОГНОРГВАННІ СТРУКТУРНО-
ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОРУШЕНЬ КІСТКОВОЇ ТА М'ЯЗОВОЇ ТКАНИНИ
У ЖІНОК В ПОСТМЕНОПАУЗІ

Математичне моделювання широко використовується в різних наукових дослідженнях, у тому числі в медицині. Метою математичного моделювання в медичних дослідженнях є встановлення складних і глибоких взаємозв'язків між певними процесами та явищами, що відбуваються в організмі людини, а також прогнозування значення показників при зміні значень чинників, що впливають на ці показники. Під математичним моделюванням розуміють створення математичних моделей та подальше їхнє дослідження [348].

У дисертаційній роботі побудова математичних моделей відбувалася у кілька етапів. Важливо з'ясувати, які чинники включати до моделі? Саме тому на першому етапі проводився кореляційний аналіз показників, що вивчалися, на основі обчислення парних коефіцієнтів кореляції Спірмена. З урахуванням результатів кореляційного аналізу до математичних моделей були включені лише ті показники, які мали сильні кореляційні зв'язки.

Наступним етапом була побудова моделі у вигляді лінійної множинної регресії, за допомогою таких моделей можна враховувати вплив кількох факторів на показник, що моделюється.

Для виключення діагностичної помилки перед призначенням лікування пацієнту необхідно провести диференційно-діагностичні заходи, що визначають причину зниження МЦКТ. Біопсія, необхідна для діагностики ОМ, є інвазивною маніпуляцією, тому актуальна розробка чітких критеріїв, що визначають необхідність її виконання або спрогнозувати значення морфологічного показника через інші, найбільш прості та доступні лабораторні показники або показники за даними рентгенографії або іншого обстеження.

Особливий інтерес у нашому дослідженні становить можливість спрогнозувати значення морфологічного показника «Висока функціональна активність ядер клітин кісткових тканин» (ВФА) через інші, найбільш прості та доступні лабораторні показники (25(OH)D, СТх, OPG), за даними рентгенографії (BMD), обстеження на апараті Insight (альгометрія та інклінометрія). Попередньо було побудовано низку моделей множинної регресії виду (1) для моделювання значення показника ВФА та встановлено, що кращими є ті моделі, в яких $\alpha_0=0$, тобто залежність значення ВФА розподіляється виключно на відібрані показники 25(OH)D, СТх, OPG, BMD, альгометрія та інклінометрія. Математична модель для такого розрахунку має вигляд лінійної множинної регресії, за допомогою таких моделей можна враховувати вплив кількох факторів на показник, що моделюється. Рівняння лінійної множинної регресії будується за формулою:

$$y = \alpha_0 + \alpha_1 x_1 + \alpha_2 x_2 + \alpha_3 x_3 + \dots + \alpha_n x_n, \quad (1)$$

де y – показник, що моделюється, $\alpha_0, \alpha_1, \alpha_2, \alpha_3, \dots, \alpha_n$ – коефіцієнти рівняння лінійної множинної регресії, $x_1, x_2, x_3, \dots, x_n$ – фактори, які впливають на значення показника, що моделюється.

Як показник адекватності регресійної моделі використовується коефіцієнт детермінації R^2 (R-квадрат). Коефіцієнт детермінації приймає значення від 0 до 1. Що ближче значення R^2 за модулем до 1, то краще регресійна модель апроксимує емпіричні дані. Модель вважається достовірною, коли значення R^2 більше або дорівнює 0,5. Моделі, в яких значення R^2 менше 0,5, не використовуються, оскільки вони слабо відображають модельований процес.

Показник BMD неск був знижений у групах дослідження в порівнянні з контрольною групою і становив у групі I ($0,635 \pm 0,037$) г/см² ($p < 0,05$), у групі II – ($0,601 \pm 0,034$) г/см² ($p < 0,05$). Причому BMD неск, T-критерій неск і Z-критерій неск були знижені ($p < 0,05$) у групі пацієток з ОМ у порівнянні з групою ОП.

Рівень 25(OH)D був знижений і в групі жінок з ОП і ОМ порівняно з контрольною групою і становив відповідно (15,01±1,09) нг/мл ($p<0,05$) і (9,32±1,23) нг/мл ($p<0,05$). Звертає на себе увагу більше зниження 25(OH)D і більше підвищення ($p<0,05$).

Функціональні показники стану кістково-м'язової системи: електроміографія, альгометрія, термографія, інклінометрія і варіабельність серцевого ритму (адаптація до фізичних навантажень) у групах пацієток з ОП і ОМ були значуще знижені ($p<0,05$) порівняно з показниками жінок контрольної групи, а також в порівнянні між групами нижче ($p<0,05$) у пацієток з ОМ (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

Функціональна активність ядер клітин кісткової тканини у пацієнтів з остеопорозом та остеомалаяцією (M±m)

Показник	Функціональна активність ядер		
	Висока	Проміжна	Низька
Без метаболічних розладів кісткової тканини (n=10)	41,1±1,5	46,9±1,7	12,00±0,29
Остеопороз (n=31)	34,2±1,3* ^{1,2}	41,9±1,4* ^{1,2}	23,90±0,37* ^{1,2}
Остеомалаяція (n=24)	42,1±1,8	46,4±1,5	11,50±0,25

Примітки:

- *¹ – $p<0,05$ порівняно з пацієнтами без метаболічних порушень в кістковій тканині;
- *² – $p<0,05$ порівняно з пацієнтами з остеомалаяцією.

Морфологічні зміни при ОП і ОМ мають спільні ознаки і відмінності. Спільним є стоншення кісткових балок, розширення каналів остеонів, наявність безклітинних ділянок і безклітинних лакун. На відміну від ОП, при ОМ збільшуються товщина і площа остеїда, менш виразне зменшення оксифілії матриксу, спостерігається більш висока ($p<0,05$) функціональна активність клітин КТ.

Тепер видно, що в моделі 2 найменш впливовим є чинник 25(OH)D, тобто його можна виключаючи з неї. Отримаємо модель 3 ($R^2 = 0,9891$), яка за значенням R^2 майже не відрізняється від моделі 2:

$$ВФА = 17,9 \cdot СТх + 10,5 \cdot ОРG + 16,5 \cdot ВМD L1-L4.$$

Далі можна було б чинити аналогічно, виключаючи з моделі 3 послідовно ОРG та з моделі 4 СТх, але різниця між коефіцієнтами в моделі 3 є незначною, тому робити таке виключення недоцільно. Отже, для моделювання значення показника ВФА клітин КТ залишимо модель 1, модель 2 та модель 3 (рис. 5.1)

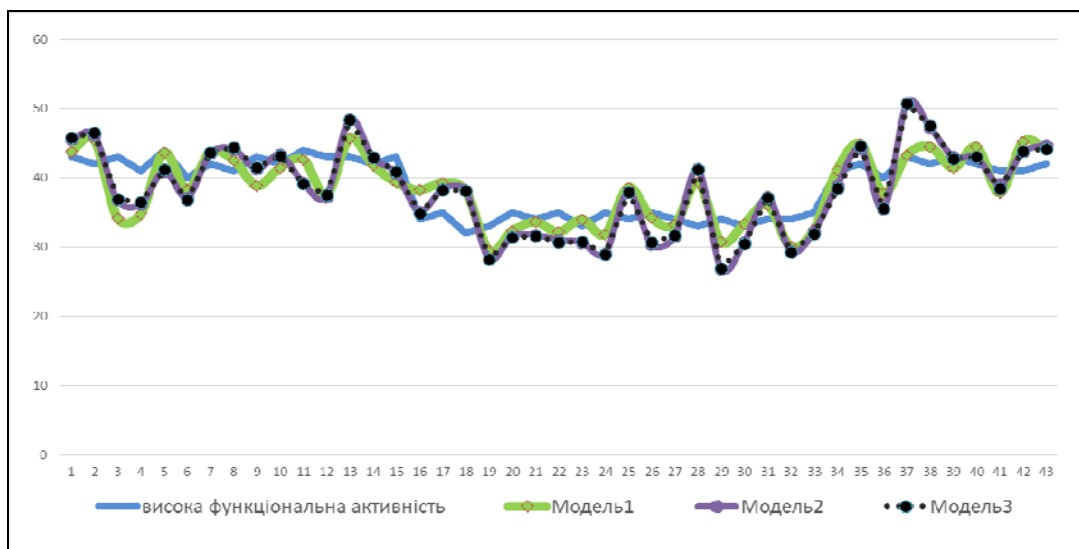


Рис. 5.1 Значення показника високої функціональної активності: первинні та розраховані за допомогою моделей 1–3

Як видно з наведеного графіка, побудовані моделі 1, 2 та 3 максимально відтворюють первинні показники «Високої функціональної активності ядер клітин кісткової тканини» та можуть бути рекомендовані для практичного застосування.

Загальні підсумки до розділу 5:

Створено математичну модель, яка дозволяє прогнозувати значення морфологічного показника «Висока функціональна активність ядер клітин кісткової тканини» при остеомалаяції та остеопорозі через інші, найбільш прості

та доступні лабораторні показники (25(OH)D, СТх, OPG), за даними рентгенівської денситометрії та обстеження на апараті “Insight ТМ” (альгометрія та інклінометрія).

Результати досліджень, наданих у цьому розділі, представлені у таких публікаціях:

1. Ігнат'єв ОМ, Турчин МІ, Єрмоленко ТО, Кічмаренко ОД. Математичне моделювання в диференційній діагностиці остеомалаяції та остеопорозу в постменопаузі. Одеський медичний журнал. 2020;1:15-18.

У табл. 5.2 наведено коефіцієнти моделей множинної регресії, побудовані на чинниках, що впливають на значення показника ВФА.

Таблиця 5.2

Моделі оцінки значення показника високої функціональної активності за даними первинного обстеження у жінок

Показник	R ² коефіцієнти	Модель1	Модель2	Модель3	Модель4	Модель5
		0,9926	0,9892	0,9891	0,9719	0,938
25(OH)D	α_1	-0,4	0,057			
СТх	α_2	12,38	18,46	17,9	14,7	
OPG	α_3	6,25	10,2	10,5		
BMD	α_4	11,02	15,05	16,5	36,97	50,26
Algotmetry	α_5	0,15				
ROM	α_6	0,16				

Усі моделі є адекватними та якісними за значенням коефіцієнта детермінації R². Значення коефіцієнтів моделі $\alpha_1, \alpha_2, \dots, \alpha_6$ вказують на впливовість чинника в моделі (див. табл. 5.2).

Модель 1 (R²=0,9926) можна записати формулою:

$$\text{ВФА} = -0,4 \cdot 25(\text{OH})\text{D} + 12,38 \cdot \text{СТх} + 6,25 \cdot \text{OPG} + 11,02 \cdot \text{BMD L1-L4} + 0,149 \cdot \text{Альго} + 0,16 \cdot \text{Інкліно}.$$

Модель 1 можна спростити, виключивши з неї чинник з найменшим коефіцієнтом. Значення α_5 та α_6 є найменшими та близькими між собою, тому виключимо з моделі чинники Альго та Інкліно і отримаємо модель 2 (R² = 0,9892):

$$\text{ВФА} = 0,057 \cdot 25(\text{OH})\text{D} + 18,46 \cdot \text{СТх} + 10,2 \cdot \text{OPG} + 15,05 \cdot \text{BMD L1-L4}.$$

РОЗДІЛ 6

СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ПОРУШЕННЯ СКЕЛЕТНО-М'ЯЗОВОЇ
ТКАНИНИ У ЖІНОК В ПОСТМЕНОПАУЗІ

6.1. Стан м'язової тканини за даними ультразвукового дослідження

Точне кількісне вимірювання маси скелетних м'язів має основоположне значення для діагностики саркопенії у жінок в ПМ. Сучасні методи оцінки, включаючи двоенергетичну рентгенівську абсорбціометрію (ДЕРА), біоімпедансний аналіз (БІА) і магнітно-резонансну томографію (МРТ), або важко виконувати в повсякденній клінічній практиці, або змінені через супровідні клінічні фактори.

УЗ-дослідження м'язів у В-режимі – доступний метод в оцінці м'язової маси і архітектоніки і може бути корисним для діагностики та скринінгу саркопенії. Інформація про м'язовий склад зібрана шляхом кількісної оцінки ехогенності м'язів. М'язова архітектоніка визначається кутом перистості та дає інформацію про м'язову силу: що більше кут перистості, то вище скоротливі можливості м'яза, що підвищує його силові характеристики.

Ехогенність *m. quadriceps femoris* у жінок I групи становила $112,49 \pm 3,31$ ($p < 0,05$), у пацієток II групи – $119,26 \pm 3,14$, ($p < 0,05$), що значуще вище, ніж у контрольній групі – $97,20 \pm 3,08$. Ширина *m. quadriceps femoris* у I групі жінок становила $(19,88 \pm 1,19)$ мм ($p < 0,05$), у II групі – $(18,31 \pm 1,21)$ мм ($p < 0,05$) і була меншою, ніж у групі контролю – $(22,74 \pm 2,19)$ мм. Кут перистості *m. quadriceps femoris* відповідно становив $(11,55 \pm 0,91)^\circ$ ($p < 0,05$), $(10,96 \pm 1,23)^\circ$ ($p < 0,05$) і був також менше порівняно з групою контролю – $(14,73 \pm 1,29)^\circ$ (табл. 6.1).

Ехогенність *m. quadriceps femoris* у жінок з ОП була меншою ($p < 0,05$), ніж у пацієток з ОМ, і це було значуще вище, ніж у контрольній групі (рис. 6.1). При порівнянні показників у I групі та у II групі: ширина *m. quadriceps femoris*, кут перистості були знижені ($p < 0,05$) у II групі (рис. 6.2, 6.3).

Показники ультразвукового дослідження параметрів м'язової тканини

Показник	I група, ОП (n=386)	II група, ОМ (n=69)	III група, контроль (n=30)	p
Ширина <i>m. quadriceps femoris</i> (мм)	19,88±1,19	18,31±1,21	22,74±2,19	p ₁ <0,05 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05
Ехогенність <i>m. quadriceps femoris</i>	112,49±3,31	119,26±3,14	97,20±3,08	p ₁ <0,05 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05
Кут перистості (°)	11,55±0,91	10,96±1,23	14,73±1,29	p ₁ <0,05 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05

Примітки:

1. p₁ – достовірність різниці між показниками I та II групи;
2. p₂ – достовірність різниці між показниками I та III групи;
3. p₃ – достовірність різниці між показниками II та III групи.

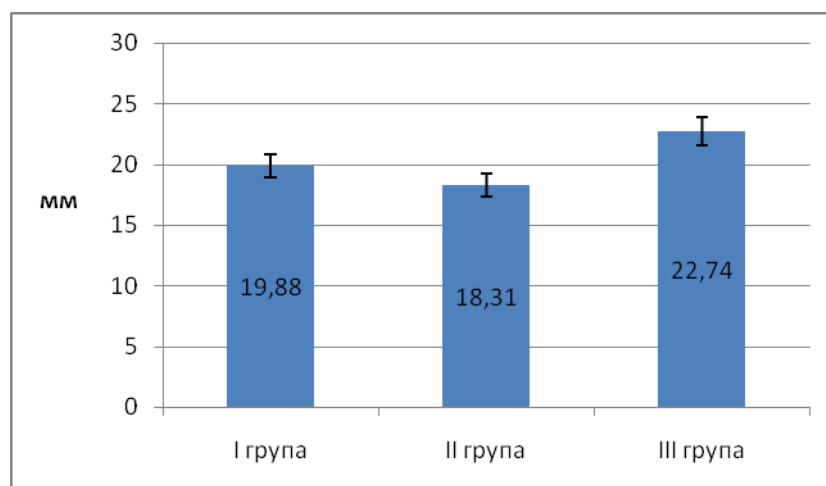


Рис. 6.1 Ширина *m. quadriceps femoris* (мм) у групах дослідження

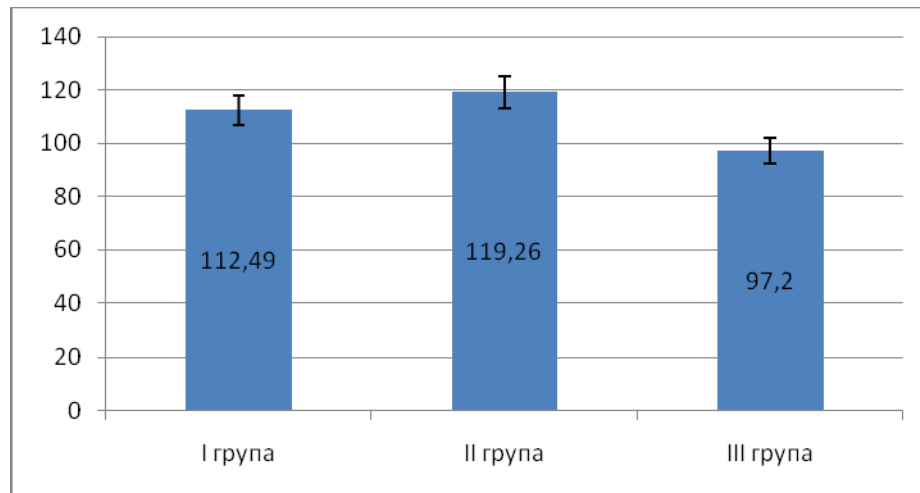


Рис. 6.2 Ехогенність *m. quadriceps femoris* у групах дослідження

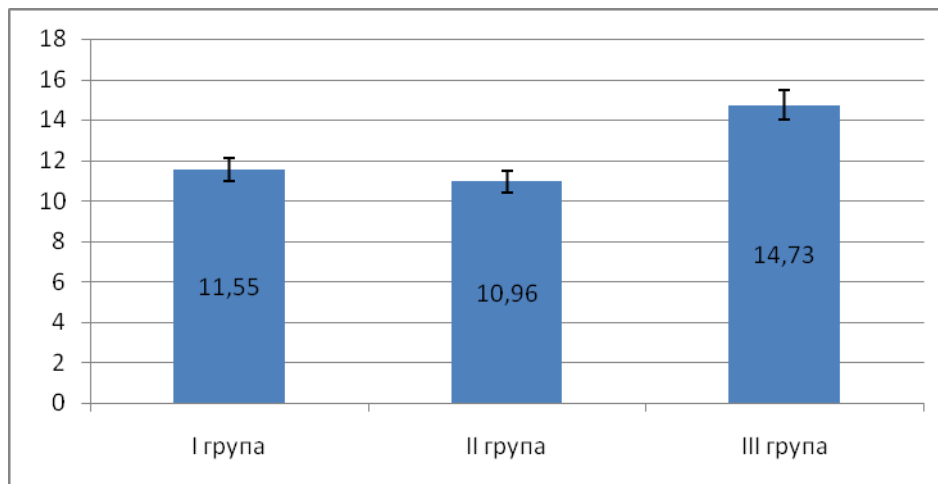


Рис. 6.3 Кут перистості (°) у групах дослідження

Ультразвукове дослідження параметрів м'язів є інструментом для ранньої діагностики і моніторингу лікування саркопенії: ехогенність м'язової тканини та ширина м'яза ($r=0,850$; $p=0,001$), кут перистості та показник ехогенності ($r=0,99$; $p=0,001$); ширина м'яза та кут перистості ($r=0,850$; $p=0,001$).

Кут перистості тісно пов'язаний з динамометрією ($r=0,66$; $p=0,05$), ширина м'яза має значний зв'язок з кутом перистості ($r=0,85$; $p=0,05$). Ехогенність МТ має тісний зв'язок з показниками динамометрії ($r=-0,75$; $p=0,05$), значний зв'язок з шириною м'яза ($r=0,78$; $p=0,05$) і майже повну кореляцію з кутом перистості ($r=0,99$; $p=0,05$).

М'язова адинамія призводить до зміни складу м'яза, що характеризується значним збільшенням накопичення внутрішньом'язового жиру та сполучної тканини і призводить до більш високої ультразвукової ехогенності. Ультразвукове дослідження параметрів м'язів є інструментом для ранньої діагностики і моніторингу лікування саркопенії: ехогенність м'язової тканини та ширина м'яза, кут перистості.

Виявлений зв'язок між рівнем BMD neck і ехогенністю *m. quadriceps femoris* ($r=-0,522$; $p=0,001$) свідчить про те, що постменопаузальна СП призводить до зниження м'язової маси, сили, функціональних можливостей, а також до зменшення МЩКТ, що підвищують ризик падінь і низькоенергетичних переломів.

6.2 Стан м'язової тканини за даними “Insight TM”

Початкові показники функціонального стану КМС у хворих I групи: електроміографія – $(60,31 \pm 4,34)$ бала; альгометрія – $(61,81 \pm 5,11)$ бала; термографія – $(64,36 \pm 5,25)$ бала; інклінометрія – $(63,83 \pm 3,79)$ бала; WPW – $(64,84 \pm 5,86)$ бала; динамометрія – $(12,55 \pm 1,82)$ кг.

У II групі: електроміографія – $(55,87 \pm 6,72)$ бала; альгометрія – $(51,9 \pm 7,31)$ бала; термографія – $(56,79 \pm 5,64)$ бала; інклінометрія – $(57,75 \pm 5,26)$ бала; WPW – $(60,73 \pm 6,83)$ бала; динамометрія – $(8,27 \pm 1,62)$ кг.

Контрольна група: електроміографія – $(91,10 \pm 3,82)$ бала; альгометрія – $(91,10 \pm 3,41)$ бала; термографія – $(91,10 \pm 4,12)$ бала; інклінометрія – $(93,50 \pm 3,74)$ бала; WPW – $(94,90 \pm 2,37)$ бала; динамометрія – $(29,2 \pm 1,93)$ кг (табл. 6.2).

Показники функціонального стану кістково-м'язової тканини за даними апарата “Insight TM” та кистьового динамометра

Інтегральні показники	I група, ОП (n=386)	II група, ОМ (n=69)	III група, контрольна (n=30)	p
Електроміографія (бали)	60,31±4,34	55,87±6,72	91,10±3,82	p ₁ <0,05 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05
Альгометрія (бали)	61,81±5,11	51,90±7,31	91,10±3,41	p ₁ <0,05 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05
Термографія (бали)	64,36±5,25	56,79±5,64	91,10±4,12	p ₁ <0,05 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05
Інклінометрія (бали)	63,83±3,79	57,75±5,26	93,50±3,74	p ₁ <0,05 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05
WPW (бали)	64,84±5,86	60,73±6,83	94,90±2,37	p ₁ <0,05 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05
Динамометрія (кг)	12,55±1,82	8,27±1,62	29,20±1,93	p ₁ <0,05 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05

Примітки:

1. p₁ – достовірність різниці між показниками I та II групи;
2. p₂ – достовірність різниці між показниками I та III групи;
3. p₃ – достовірність різниці між показниками II та III групи.

Функціональні показники стану кістково-м'язової системи: електроміографія, альгометрія, термографія, інклінометрія і варіабельність серцевого ритму (адаптація до фізичних навантажень) у групах пацієнток з ОП і ОМ були значуще знижені (p<0,05), порівняно з показниками жінок контрольної групи, а також у порівнянні між групами нижчі (p<0,05) у пацієнток з ОМ (рис. 6.4–6.6).

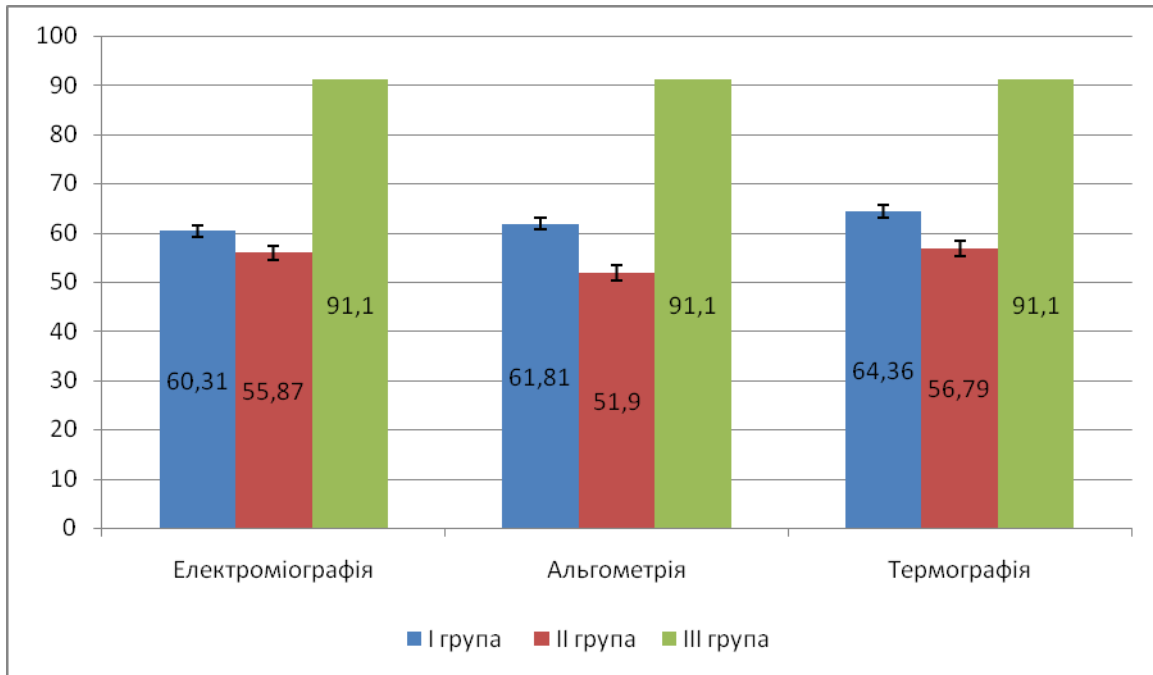


Рис. 6.4 Показники електроміографії, альгометрії, термографії

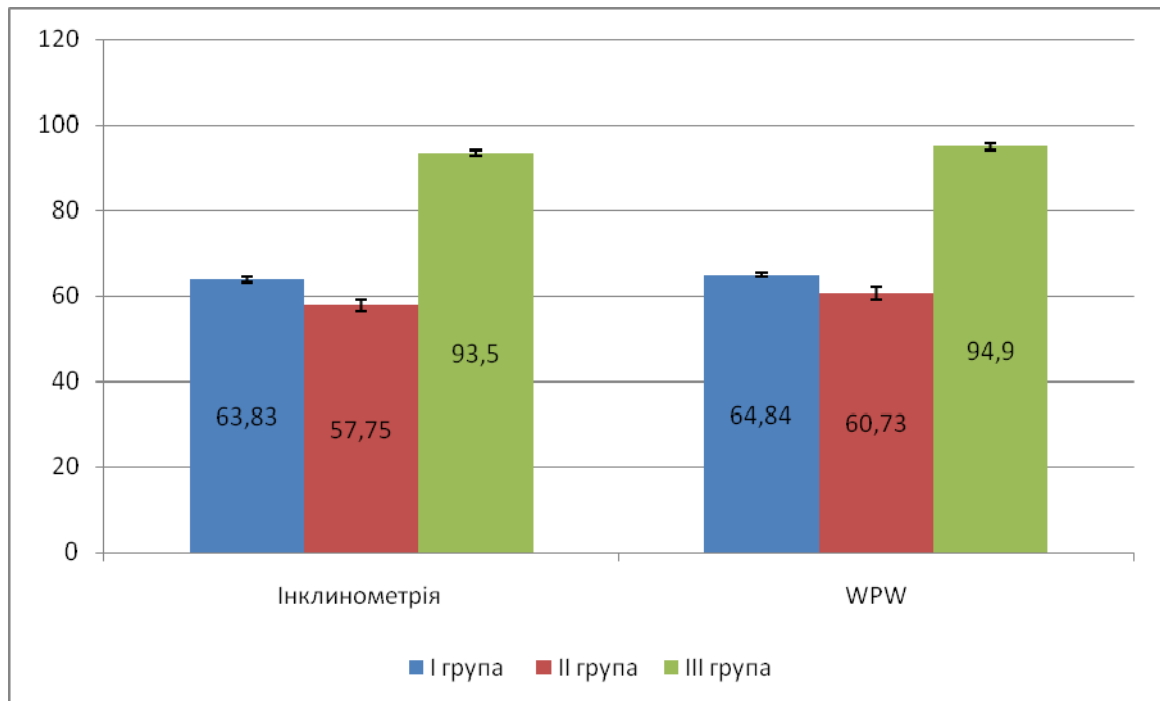


Рис. 6.5 Показники інклінометрії, варіабельності серцевого ритму

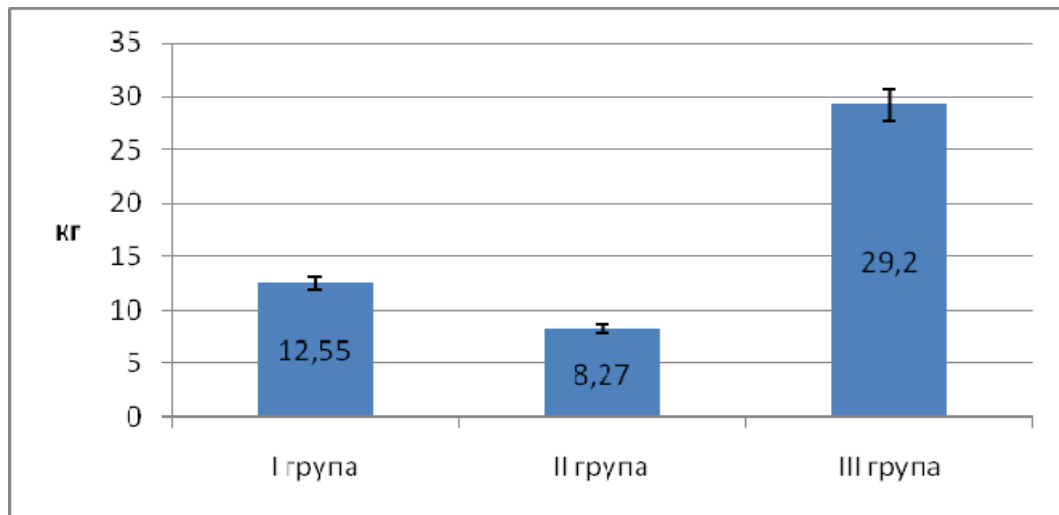


Рис. 6.6 Показники динамометрії у групах дослідження

Встановлено, що вітамін D відіграє важливу роль у метаболічних процесах в МТ, впливає на силу м'яза і його скоротливі можливості: вітамін D і електроміографія ($r=0,937$; $p=0,001$), вітамін D і альгометрія ($r=0,926$; $p=0,002$), вітамін D і термографія ($r=0,922$; $p=0,003$), вітамін D й інклінометрія ($r=0,920$; $p=0,004$), вітамін D і динамометрія ($r=0,936$; $p=0,001$).

6.3 Стан м'язової тканини за даними функціональних тестів

Оцінку функціонального стану скелетних тканин і ризик падінь вивчали за допомогою функціональних тестів: «тандем-тест» для оцінки можливості зберігати рівновагу в спокої (час виконання тесту не менше 10 с); тест «встати та піти» (10 с); тест «сісти-встати» дає можливість оцінити силу м'язів і ризик падінь (не більше 10 с). Силу скелетної мускулатури вивчали за допомогою кистьового динамометра (кг).

Початкові показники тестів поступального балансу: у I групі «тандем-тест» – $(8,37 \pm 0,32)$ с; «встати та піти» – $(13,32 \pm 0,42)$ с; «сісти-встати» – $(12,53 \pm 0,61)$ с. У II групі: «тандем-тест» – $(7,44 \pm 0,29)$ с; «встати та піти» – $(15,43 \pm 0,54)$ с; «сісти-встати» – $(14,70 \pm 0,72)$ с. Контрольна група: «тандем-тест»

– (13,63±0,41) с; «встати та піти» – (9,30±0,33) с; «сісти-встати» – (9,15±0,39) с (табл. 6.3, рис.6.7).

Таблиця 6.3

Тести оцінки постурального балансу

Показник	I група, ОП (n=386)	II група, ОМ (n=69)	III група, контрольна (n=30)	p
«Тандем-тест» (с)	8,37±0,32	7,44±0,29	13,63±0,41	p ₁ <0,05 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05
«Встати та піти» (с)	13,32±0,42	15,43±0,54	9,30±0,33	p ₁ <0,05 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05
«Сісти-встати» (с)	12,53±0,61	14,70±0,72	9,15±0,39	p ₁ <0,05 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05

Примітки:

1. p₁ – достовірність різниці між показниками I та II групи;
2. p₂ – достовірність різниці між показниками I та III групи;
3. p₃ – достовірність різниці між показниками II та III групи.

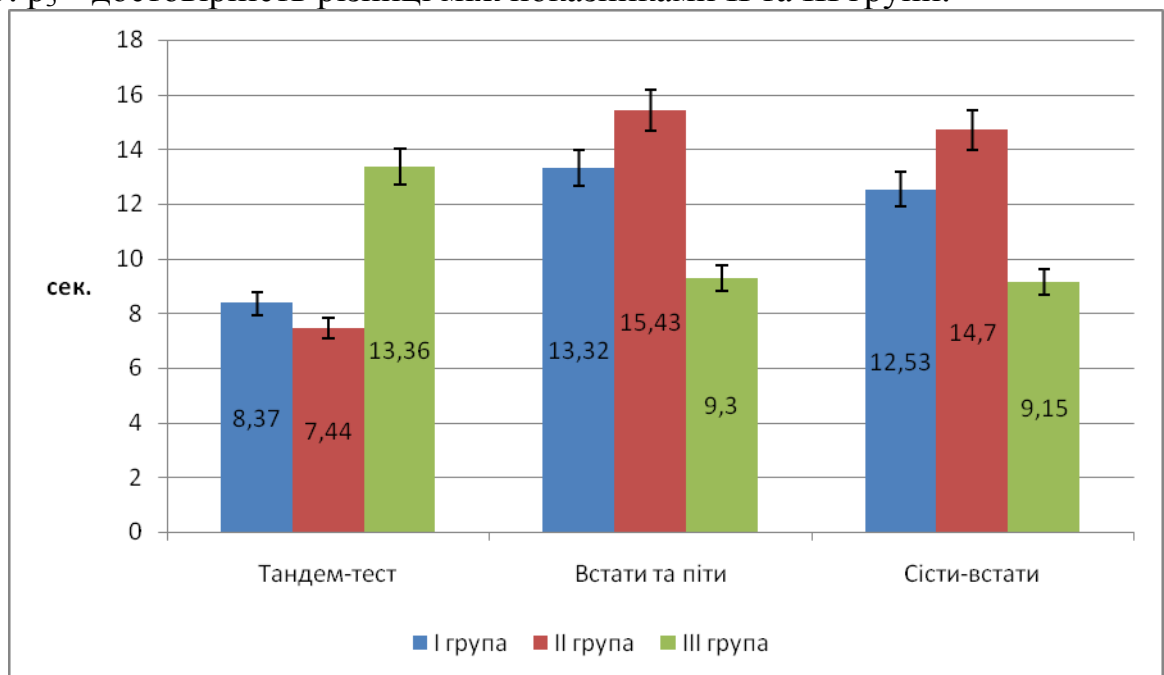


Рис. 6.7 Тести оцінки постурального балансу

Сила скелетної мускулатури, отримана за допомогою кистьового динамометра, продемонструвала зниження м'язової сили: в групі I – $(11,30 \pm 0,57)$ кг ($p < 0,01$), в групі II – $(10,90 \pm 0,68)$ кг ($p < 0,01$), у контрольній – $(45,35 \pm 1,24)$ кг.

Аналіз отриманих результатів функціональних тестів показав, що «тандем-тест» має зворотний кореляційний зв'язок з Frax All (коефіцієнт кореляції Пірсона $R = -0,67$; $p = 0,05$), з Frax hit ($R = -0,58$; $p = 0,05$), з тестом «встати та піти» ($R = -0,53$; $p = 0,05$) і прямий кореляційний зв'язок з показниками динамометрії ($R = 0,54$; $p = 0,05$);

– тест «встати та піти» корелює з Frax All ($R = 0,64$; $p = 0,05$), з Frax hit ($R = 0,54$; $p = 0,05$), з тестом «сісти-встати» ($R = 0,66$; $p = 0,05$), має зворотний тісний зв'язок з даними динамометрії ($R = -0,63$; $p = 0,05$) і з «тандем-тестом» ($R = -0,53$; $p = 0,05$);

– простежується прямий зв'язок тесту «сісти-встати» з Frax All (коефіцієнт кореляції $R = 0,62$; $p = 0,05$), з Frax hit ($R = 0,50$; $p = 0,05$), з тестом «встати та піти» ($R = 0,66$; $p = 0,05$); динамометрія корелює з «тандем-тестом» ($R = 0,54$; $p = 0,05$), має значний зворотний кореляційний зв'язок з Frax All ($R = -0,77$; $p = 0,05$), Frax hit ($R = -0,70$; $p = 0,05$) і з показником ехогенності ($R = -0,75$; $p = 0,05$), зворотний кореляційний зв'язок з кутом перистості ($R = -0,66$; $p = 0,05$), з тестом «встати та піти» ($R = -0,63$; $p = 0,05$);

Таким чином, функціональні тести стану скелетної тканини, порушення координації, стійкості та ризику падінь можуть бути використані в прогнозі падінь, їхній профілактиці, для призначення своєчасного обстеження, комплексної корекції і профілактики переломів. Динамометрія показала високу інформативність щодо прогнозування ризику переломів ($p < 0,05$). Динамометрія з показником ехогенності м'яза з кутом перистості також дає інформацію про м'язову силу, його скорочувальну можливість.

Загальні підсумки до розд. 6

1. М'язова адинамія призводить до зміни складу м'яза, характеризується значним збільшенням накопичення внутрішньом'язового жиру і сполучної

тканини, що призводить до більш високої ультразвукової ехогенності. Ультразвукове дослідження параметрів м'язів є інструментом для ранньої діагностики та моніторингу лікування саркопенії: ехогенність м'язової тканини та ширина м'яза, кут перистості.

2. Постменопаузальна СП призводить до зниження м'язової маси, сили, функціональних можливостей, а також до зменшення МЩКТ, що підвищує ризик падінь і низькоенергетичних переломів. Функціональні тести стану скелетно-м'язової тканини мають високу інформативність щодо прогнозування ризику переломів і можуть бути використані в профілактиці, для призначення своєчасного обстеження, комплексної корекції та профілактики переломів.

Результати досліджень, наданих у цьому розділі, представлені у таких публікаціях:

1. Игнатьев АМ, Турчин НИ, Прутян ТЛ, Добровольская ЕА, Майстренко МС. Использование многофункционального аппаратного комплекса для коррекции структурно-функциональных изменений костно-мышечной системы. Вісник морської медицини. 2018;4(81):76-86.

2. Игнатьев ОМ, Полівода ОМ, Турчин МІ, Єрмоленко ТО, Прутян ТЛ. Клінічні рекомендації з діагностики, профілактики та лікування остеопорозу. Вісник морської медицини. 2019;3(84):28-38.

3. Игнатьев АМ, Турчин НИ. Комплексная терапия и реабилитация саркопении в постменопаузе. Актуальні проблеми транспортної медицини. 2020;4(62):79-87.

4. Turchin NI. Optimization of complex therapy and rehabilitation of the musculoskeletal system in osteosarcopenia and vitamin D deficiency in postmenopausal women. Journal of Education, Health and Sport. 2020;10(1):27-38.

5. Turchin NI. Rehabilitation measures can restore postural balance in osteosarcopenia. Journal of Education, Health and Sport. 2020;10(3):56-62.

6. Игнатьев ОМ, Єрмоленко ТО, Полівода ОМ, Ярмула КА, Турчин МІ, Кирдогло ГК, Добровольська ОО, Прутян ТЛ, Шанигін АВ. Сучасні методи діагностики, прогнозування, лікування та профілактики остеопорозу у працівників виробничих підприємств: метод. рекомендації МОЗ України. Київ; 2016. 29 с.

РОЗДІЛ 7

РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ І РЕАБІЛІТАЦІЇ СТРУКТУРНО-
ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОРУШЕНЬ КІСТКОВОЇ-М'ЯЗОВОЇ ТКАНИНИ
У ЖІНОК В ПОСТМЕНОПАУЗІ З ОСТЕОСАРКОПЕНІЄЮ, ЩО ПРАЦЮЮТЬ
ПІД ВПЛИВОМ ШКІДЛИВИХ ФАКТОРІВ ВИРОБНИЦТВА

7.1 Комплексне лікування метаболітами вітаміну D і деносуабом, метаболітами вітаміну D та ібандроновою кислотою у жінок в постменопаузі з остеосаркопенією

Під наглядом було 146 жінок у віці ($55,7 \pm 0,6$) року в ПМ з ОП. Залежно від проведеної схеми лікування пацієнок було розділено на 2 групи:

I група (n=64) – лікування проводили метаболітами вітаміну D в поєднанні з ібандроновою кислотою;

II група (n=82) – лікування проводили метаболітами вітаміну D в поєднанні з деносуабом.

На тлі лікування показник СТх був знижений ($p < 0,05$) через 3 і 6 міс. в обох групах. Проте у II групі на тлі терапії з використанням деносуабу швидкість зниження маркера кісткової резорбції була значуще вищою ($p < 0,01$) в порівнянні з групою пацієнок, які отримували ібандронову кислоту у комплексній терапії (рис. 7.1).

На тлі лікування через 6 і 12 міс. спостерігалось підвищення ($p < 0,05$) маркера кісткоутворення ОК у досліджуваних групах. Але швидкість кісткоутворення була значуще вищою ($p < 0,01$) у II групі пацієнок, які отримували комплексне лікування з включенням деносуабу в порівнянні з I групою пацієнок, в лікуванні яких застосовували ібандронову кислоту (рис. 7.2).

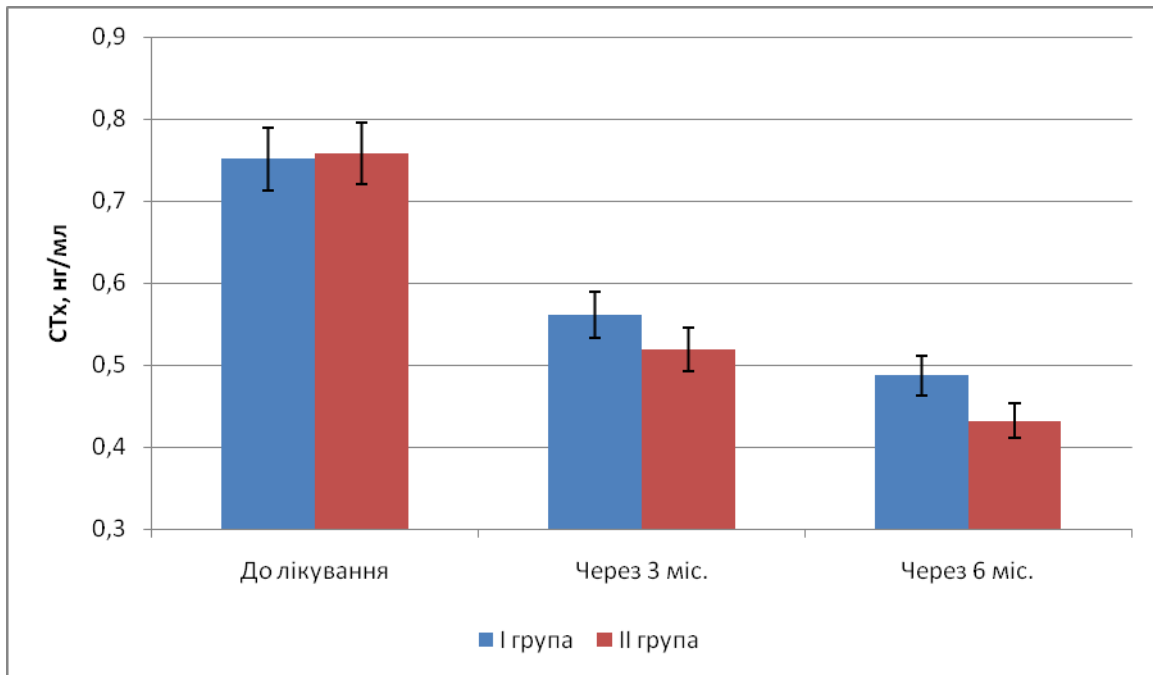


Рис. 7.1 Динаміка С-телопептиду колагену I типу через 3 та 6 міс.

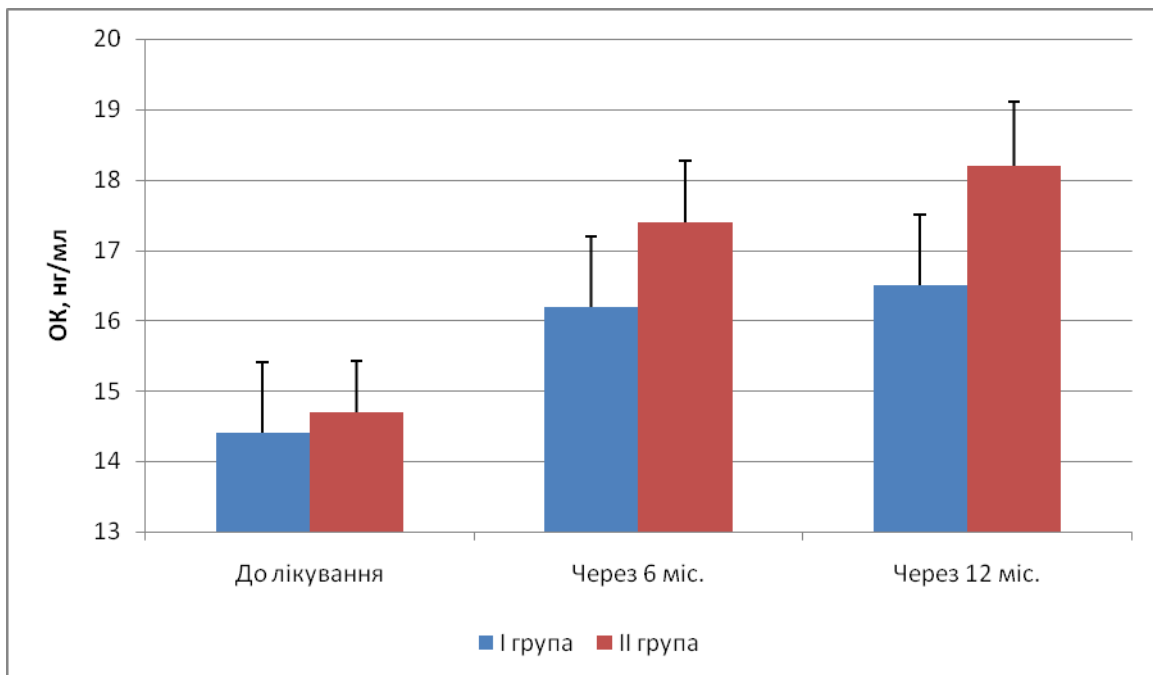


Рис. 7.2 Динаміка остеокальцину через 3 та 6 міс.

На тлі лікування через 6 і 12 міс. спостерігалось підвищення ($p < 0,05$) OPГ у всіх досліджуваних групах. Однак терапія з включенням деносумабу приводила до достовірно більшого підвищення ($p < 0,01$) рівня ОПГ в порівнянні з терапією, яка влючає ібандронову кислоту (рис. 7.3).

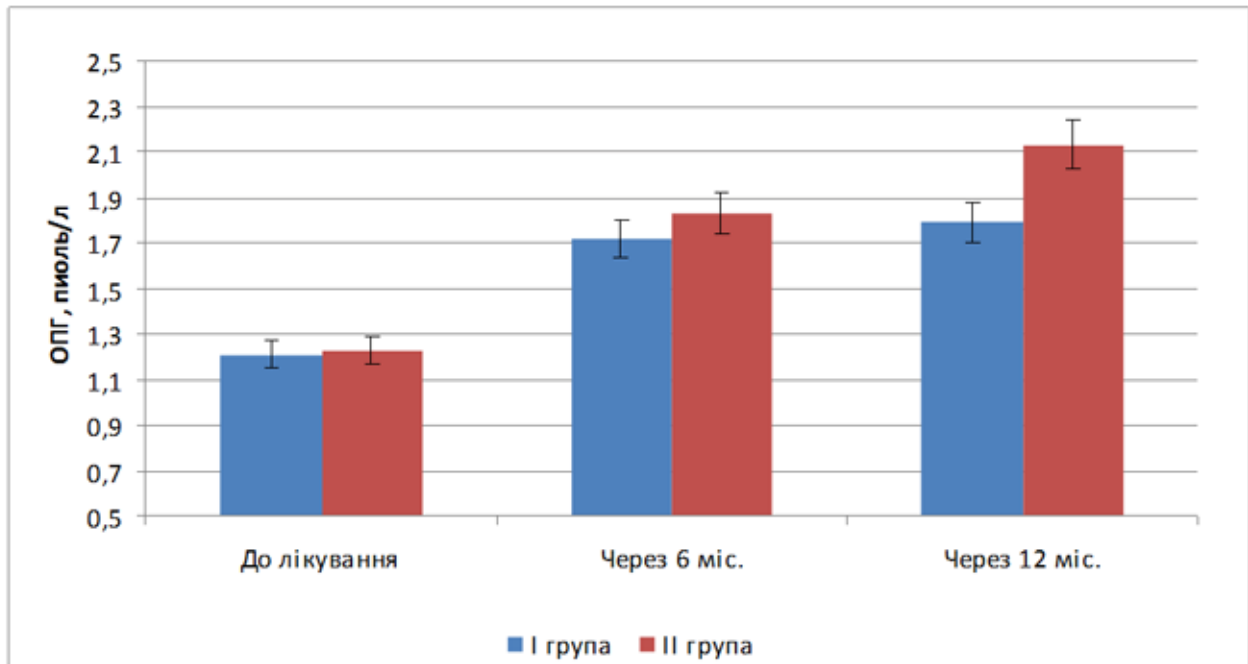


Рис. 7.3 Динаміка остеопротегерину через 3 та 6 міс.

На тлі проведеної терапії через 12 міс. у жінок I групи відзначений приріст МЦКТ на 1,8 % (приріст за BMD – $(0,534 \pm 0,041)$ г/см²), ($p < 0,05$); через 2 роки – 3,3 % (BMD – $(0,541 \pm 0,040)$ г/см²), ($p < 0,05$); 3 роки – 4,2 % (BMD – $(0,547 \pm 0,037)$ г/см²), ($p < 0,05$); 4 роки – 4,9 % (BMD – $(0,551 \pm 0,039)$ г/см²), ($p < 0,05$); 5 років – 4,8 % (BMD – $(0,552 \pm 0,040)$ г/см²), ($p < 0,05$); 6 років – 4,5 % (BMD – $(0,549 \pm 0,042)$ г/см²), ($p < 0,05$); 7 років – 4,7 % (BMD – $(0,550 \pm 0,039)$ г/см²), ($p < 0,05$).

У II групі приріст МЦКТ через 12 міс. становив 3,4 % (BMD – $(0,545 \pm 0,037)$ г/см²), ($p < 0,05$); через 2 роки – 4,8 % (BMD – $(0,552 \pm 0,039)$ г/см²), ($p < 0,05$); 3 роки – 6,8 % (BMD – $(0,563 \pm 0,044)$ г/см²), ($p < 0,05$); 4 роки – 7,6 % (BMD – $(0,567 \pm 0,042)$ г/см²), ($p < 0,05$); 5 років – 8,7 % (BMD – $(0,572 \pm 0,043)$ г/см²); 6 років – 8,9 % (BMD – $(0,573 \pm 0,042)$ г/см²), ($p < 0,05$); 7 років – 9,2 % (BMD – $(0,575 \pm 0,043)$ г/см²), ($p < 0,05$), (рис. 7.4).

Лікування приводило до зниження ($p < 0,05$) маркера кісткової резорбції СТХ, підвищення ($p < 0,05$) маркера кісткоутворення ОК і OPG в обох групах, що свідчить про ефективність проведеної терапії.

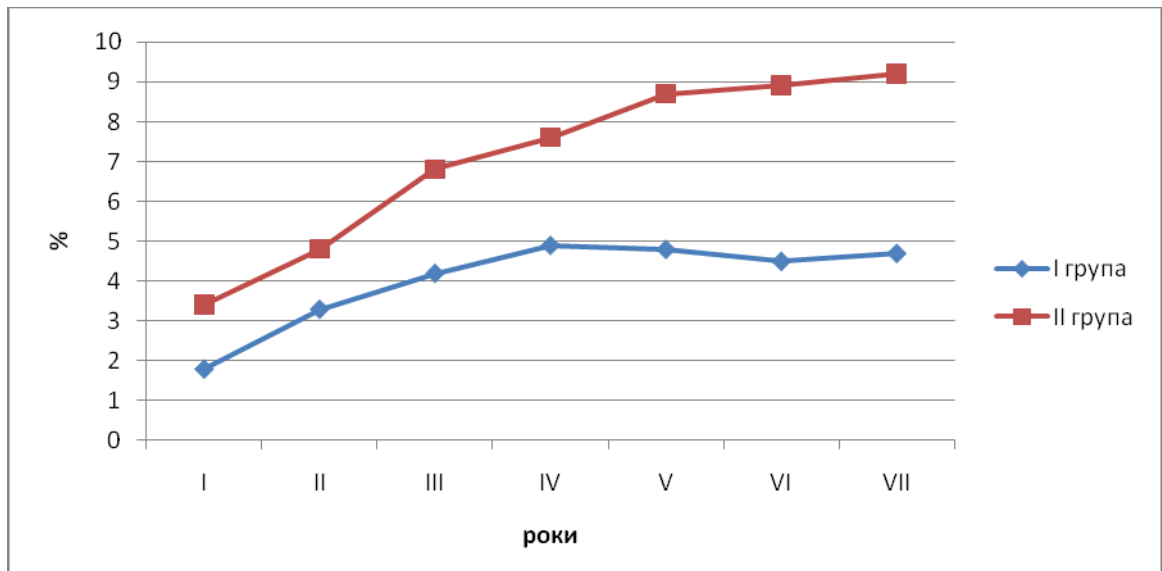


Рис. 7.4 Приріст мінеральної щільності кісткової тканини при різних схемах лікування

Через 12 міс. лікування при проведенні порівняльного аналізу змін МЩКТ в обох групах пацієнтів відзначено, що у II групі жінок, у порівнянні з першою, приріст МЩКТ у поперековому відділі був на 1,6 % більшим ($p > 0,05$), через два роки – 1,5 % ($p > 0,05$); 3 роки – 2,6 % ($p < 0,05$); 4 роки – 2,7 % ($p < 0,05$); 5 років – 3,9 % ($p < 0,05$); 6 років – 4,4 % ($p < 0,05$); 7 років – 4,5 % ($p < 0,05$). За час лікування у пацієнтів нових переломів не відзначено.

Таким чином, на тлі проведеної терапії пацієнтки обох груп відзначали поліпшення самопочуття. У жінок з початково низькою МЩКТ відмічено її підвищення, зниження ризику виникнення переломів: первинних і повторних переломів не реєстрували.

7.2 Терапія метаболітами вітаміну D структурно-функціональних змін кісткової тканини у жінок в постменопаузі з остеопорозом

Під наглядом перебувало 79 жінок в ПМ у віці від 50 до 60 років (середній вік – $(55,7 \pm 0,9)$ року) з ОП, які працювали під впливом ШФВ (середній стаж роботи – $(26,14 \pm 0,91)$ року).

Робітниці були поділені на 3 клінічні групи:

– клінічна група А (n=30) – холекальциферол в дозі 2000 МО (4 краплі) на добу і альфакальцидол по 1 мкг (1 капсула) 1 раз на добу протягом року (Патент на винахід № 116961 МПК (2006.01) А61К 31/593 А61Р 3/02 G01N 33/48);

– клінічна група Б (n=30) – холекальциферол в дозі 2000 МО (4 краплі) на добу протягом року;

– група контролю К (n=15) – не отримували метаболіти вітаміну D.

До лікування групи дослідження також були порівнюваними за основними показниками структурно-функціонального стану кісткової тканини (СФС КТ). Рівень 25(OH)D у всіх групах дослідження відповідав ДВД і статистично не відрізнявся: в групі А – (15,14±1,96) нг/мл, в групі Б – (15,06±1,69) нг/мл, в групі К – (15,56±1,85) нг/мл (p>0,05). У групі А рівень ПТГ становив (42,84±4,59) пг/мл, в групі Б – (43,07±4,39) нг/мл, в групі К – (41,19±3,39) нг/мл (p>0,05).

Показники фосфорно-кальцієвого обміну також статистично (p>0,05) не відрізнялися в групах дослідження: кальцій загальний в групі А дорівнював (2,39±0,04) ммоль/л, в групі Б – (2,39±0,05) ммоль/л, в групі контролю – (2,40±0,04) ммоль/л; кальцій іонізований в групі А – (1,24±0,01) ммоль/л, в групі Б – (1,29±0,02) ммоль/л, в групі контролю – (1,28±0,02) ммоль/л; фосфор у групі А – (1,05±0,02) ммоль/л, в групі Б – (1,05±0,03) ммоль/л, в групі контролю – (1,04±0,04) ммоль/л.

Маркер кісткової резорбції СТх у групі А – (0,684±0,148) ммоль/л, в групі Б – (0,665±0,134) ммоль/л, в групі контролю – (0,659±0,146) ммоль/л (p>0,05). Маркер кісткоутворення ОК статистично не відрізнявся і становив у групі А – (13,31±2,51) нг/мл, в групі Б – (13,90±2,44) нг/мл, в групі контролю – (13,74±1,88) нг/мл (p>0,05). Рівень ОРГ був знижений у групах дослідження і статистично (p>0,05) не відрізнявся: в групі А – (1,42±0,19) пмоль/л, в групі Б – (1,48±0,19) пмоль/л, в групі контролю – (1,46±0,19) пмоль/л. Показники МЦКТ, за даними Т-критерію, були знижені і становили у жінок групи А –

(-2,34±0,52) SD, в групі Б – (-2,28±0,48) SD, в контрольній групі – (-2,29±0,5) SD.

Визначали рівень 25(OH)D до лікування, через 3, 6 і 12 міс. Сезонний фактор не враховувався в зв'язку з особливостями трудового процесу. З огляду на проведену корекцію ДВД, відзначалося підвищення рівня 25(OH)D у жінок групи А і Б ($p < 0,05$). Приріст 25(OH)D через 3 міс. у групі А в середньому становив 34,6 % (від (15,14±1,96) до (25,85±1,41) нг/мл ($p < 0,05$)), в групі Б – 30,2 % (від (15,06±1,69) до (24,91±1,28) нг/мл ($p < 0,05$)), у контрольній групі значення показника практично не змінювалося (від (15,56±1,85) до (15,99±1,81) нг/мл ($p > 0,05$)); через 6 міс. приріст у групі А в середньому становив 49,6 % (від (15,14±1,96) до (34,79±1,65) нг/мл ($p < 0,05$)), у групі Б – 39,9 % (від (15,06±1,69) до (32,43±1,72) нг/мл ($p < 0,05$)), у групі контролю значення показника істотно не змінювалося (від (15,56±1,85) до (16,21±1,7) нг/мл ($p > 0,05$)); через 12 міс. приріст у групі А становив 155,4 % (від (15,14±1,96) до (38,66±1,51) нг/мл ($p < 0,05$)), у групі Б – 131,7 % (від (15,06±1,69) до (34,86±1,33) нг/мл ($p < 0,05$)), у групі контролю значення показника істотно не змінювалося (від (15,56±1,85) до (16,07±1,54) нг/мл ($p > 0,05$)), (рис. 7.5).

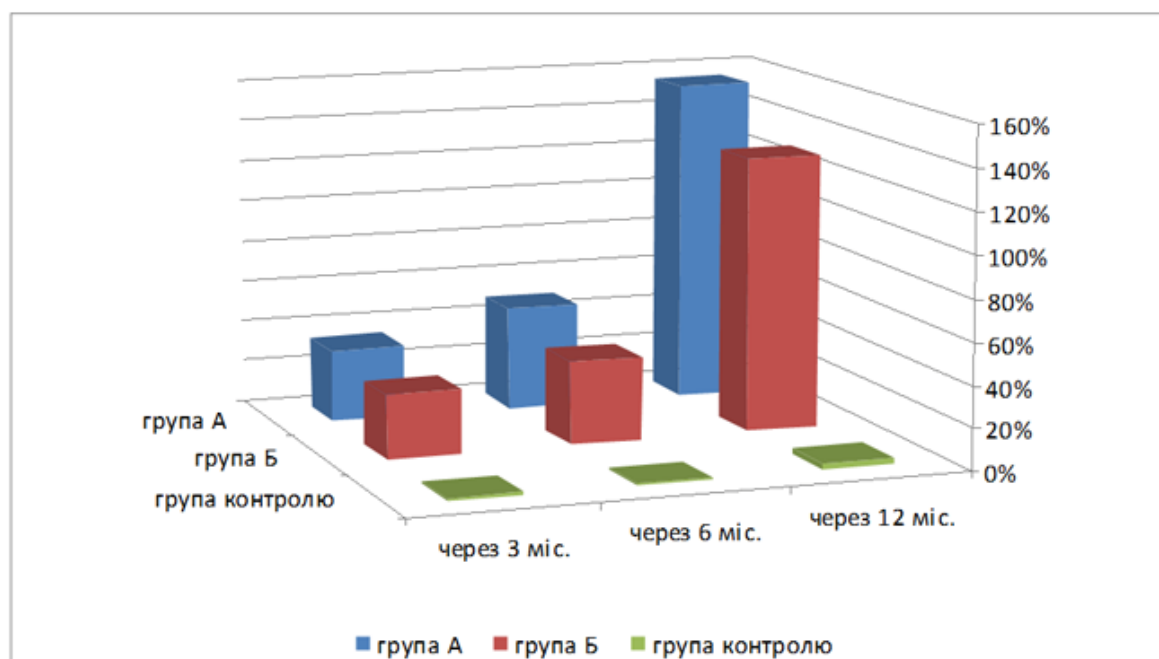


Рис. 7.5 Приріст 25-гідроксिवітаміну D через 3, 6 і 12 міс. у жінок зі зниженою мінеральною щільністю кісткової тканини, %

Отримані результати свідчать про позитивний вплив холекальциферолу і альфакальцидолу на рівень 25(OH)D у групах дослідження. Однак найбільш значний приріст спостерігався в клінічній групі А, в порівнянні з групою Б, що пов'язано із синергічною дією холекальциферолу й альфакальцидолу ($p < 0,05$).

Аналіз показника ПТГ показав його тенденцію до зниження в групі А і Б. Зниження ПТГ через 6 міс. в групі А в середньому становило 11,65 % (від $(42,84 \pm 4,59)$ до $(37,85 \pm 2,81)$ пг/мл ($p < 0,05$)), у групі Б – 10,06 % (від $(43,07 \pm 4,39)$ до $(38,73 \pm 2,32)$ пг/мл ($p < 0,05$)), у групі контролю значення показника знизилося на 3,71 % (від $(41,19 \pm 3,39)$ до $(39,66 \pm 3,32)$ пг/мл) і не мало статистичної значущості ($p > 0,05$); через 12 міс. зниження ПТГ у групі А в середньому дорівнювало 17,46 % (від $(42,84 \pm 4,59)$ до $(35,36 \pm 2,03)$ пг/мл ($p < 0,05$)), у групі Б – 15,73 % (від $(43,07 \pm 4,39)$ до $(36,29 \pm 2,15)$ пг/мл ($p < 0,05$)), у групі контролю – 4,89 % (від $(41,19 \pm 3,39)$ до $(39,17 \pm 2,98)$ пг/мл ($p > 0,05$)), (рис. 7.6).

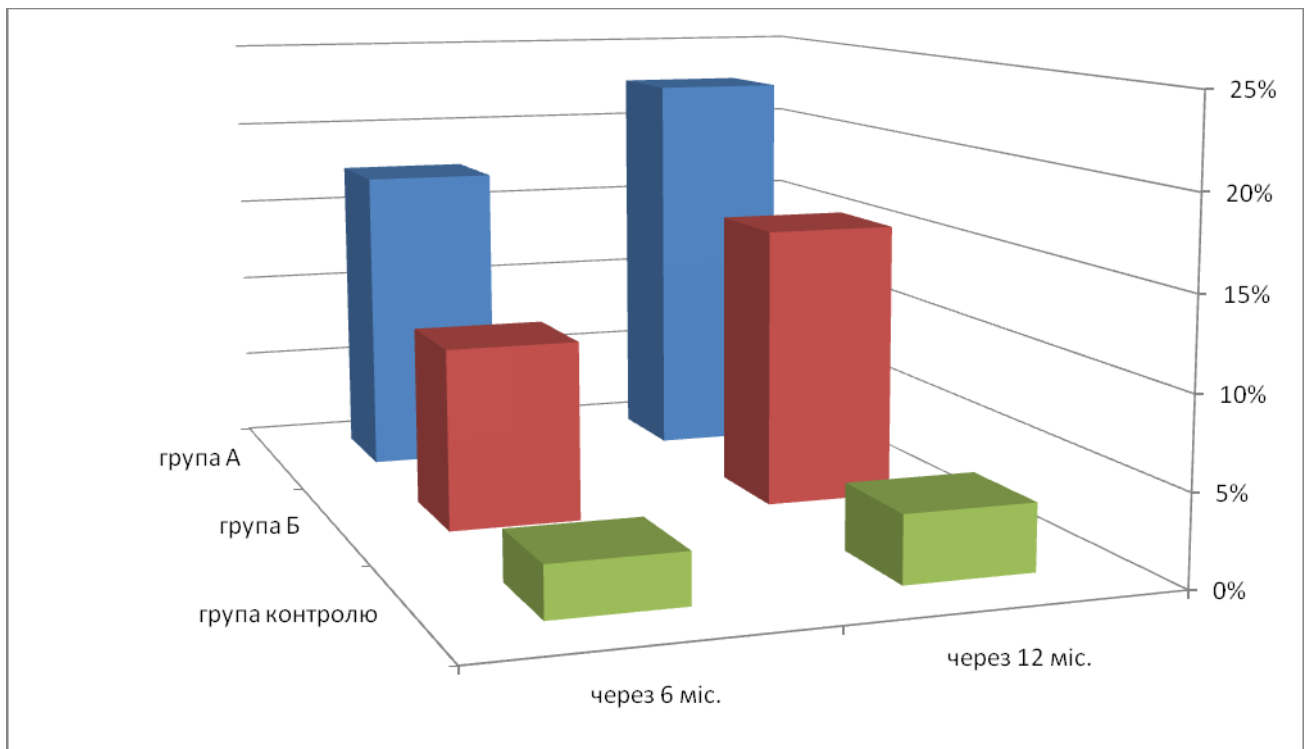


Рис. 7.6 Зміни рівня паратгормону через 6 і 12 міс. у жінок зі зниженою мінеральною щільністю кісткової тканини, %

Таким чином, комплексне призначення холекальциферолу і альфакальцидолу сприяє зниженню рівня ПТГ і підтверджує роль ДВД у розвитку вторинного гіперпаратиреозу.

Аналіз маркера кісткової резорбції на тлі корекції показав зниження показника СТх у робітниць групи А і Б. Зниження СТх через 6 міс. у групі А становило 22,1 % (від $(0,684 \pm 0,148)$ до $(0,533 \pm 0,088)$ нг/мл ($p < 0,05$)), у робітниць групи Б – 9,2 % (від $(0,665 \pm 0,134)$ до $(0,604 \pm 0,128)$ нг/мл ($p < 0,05$)). Через 12 міс. у групі А зафіксовано зниження на 30,7 % (від $(0,684 \pm 0,148)$ до $(0,474 \pm 0,072)$ нг/мл ($p < 0,05$)), у групі Б – на 15,3 % (від $(0,665 \pm 0,134)$ до $(0,563 \pm 0,122)$ нг/мл ($p < 0,05$)). У жінок контрольної групи відзначалося збільшення маркера СТх на 3,8 % через 6 міс (від $(0,659 \pm 0,146)$ до $(0,684 \pm 0,144)$ нг/мл ($p < 0,05$)) і на 8 % – через 12 міс. (від $(0,659 \pm 0,146)$ до $(0,712 \pm 0,152)$ нг/мл ($p < 0,05$)), (рис. 7.7).

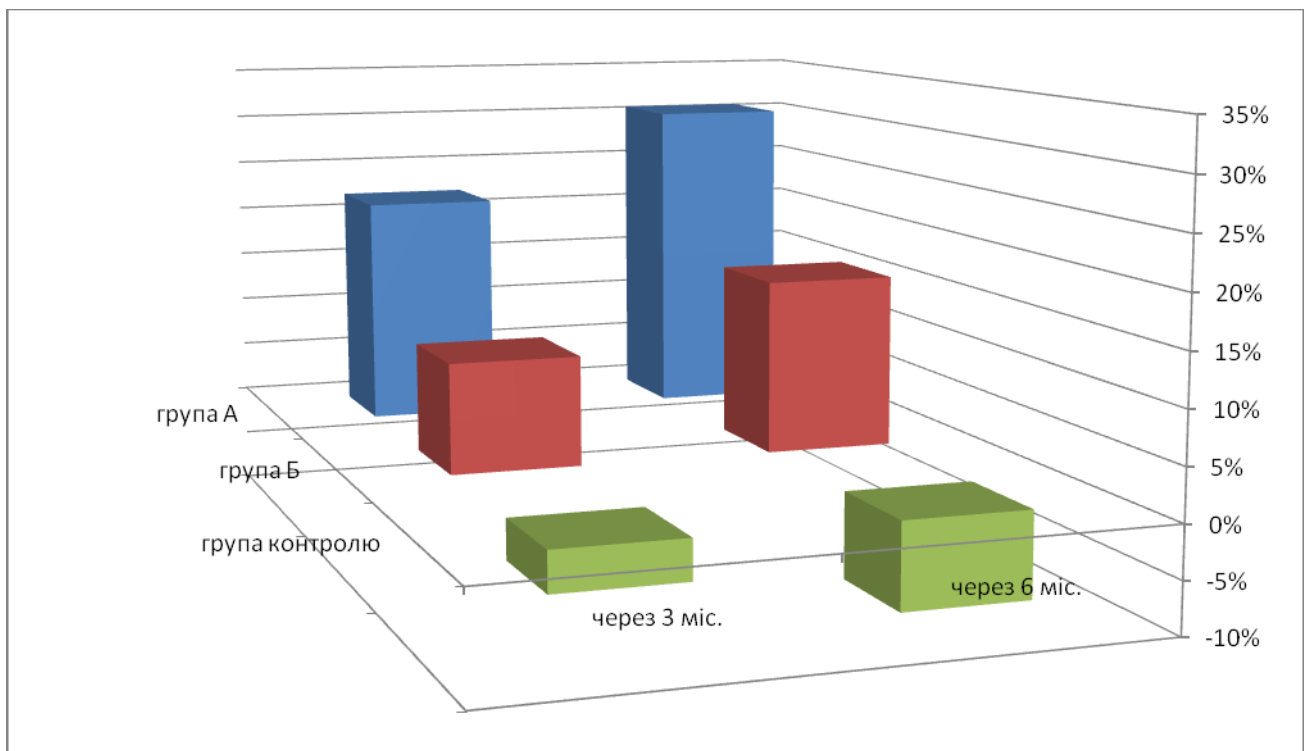


Рис. 7.7 Зміни С-телопептиду колагену І типу через 6 і 12 міс. у жінок зі зниженою мінеральною щільністю кісткової тканини, %

Отримані дані демонструють уповільнення дії препаратів вітаміну D на остеокластогенез, що підтверджується зниженням рівня маркера кісткової резорбції СТх у жінок групи А і Б. Причому статистично значущий ($p < 0,05$) антирезорбтивний ефект виявлений саме при призначенні двокомпонентної терапії холекальциферолу в поєднанні з альфакальцидолом. Збільшення рівня СТХ у жінок групи контролю свідчить про прискорення процесів резорбції КТ.

Приріст маркера формування КТ ОК через 6 міс. у групі А в середньому становив 12,9 % (від $(13,31 \pm 2,51)$ до $(15,04 \pm 2,01)$ нг/мл ($p < 0,05$)), у групі Б – 3,7 % (від $(13,90 \pm 2,24)$ до $(14,41 \pm 2,25)$ нг/мл ($p < 0,05$)), у групі контролю – 1,6 % (від $(13,74 \pm 1,88)$ до $(13,91 \pm 1,60)$ нг/мл ($p > 0,05$)); через 12 міс. приріст у групі А в середньому дорівнював 20,9 % (від $(13,31 \pm 2,51)$ до $(16,11 \pm 1,86)$ нг/мл ($p < 0,05$)), у групі Б – 7,6 % (від $(13,90 \pm 2,24)$ до $(14,96 \pm 2,07)$ нг/мл ($p < 0,05$)), у групі контролю знизився на 0,5 % (від $(13,74 \pm 1,88)$ до $(13,67 \pm 1,58)$ нг/мл ($p > 0,05$)), (рис. 7.8).

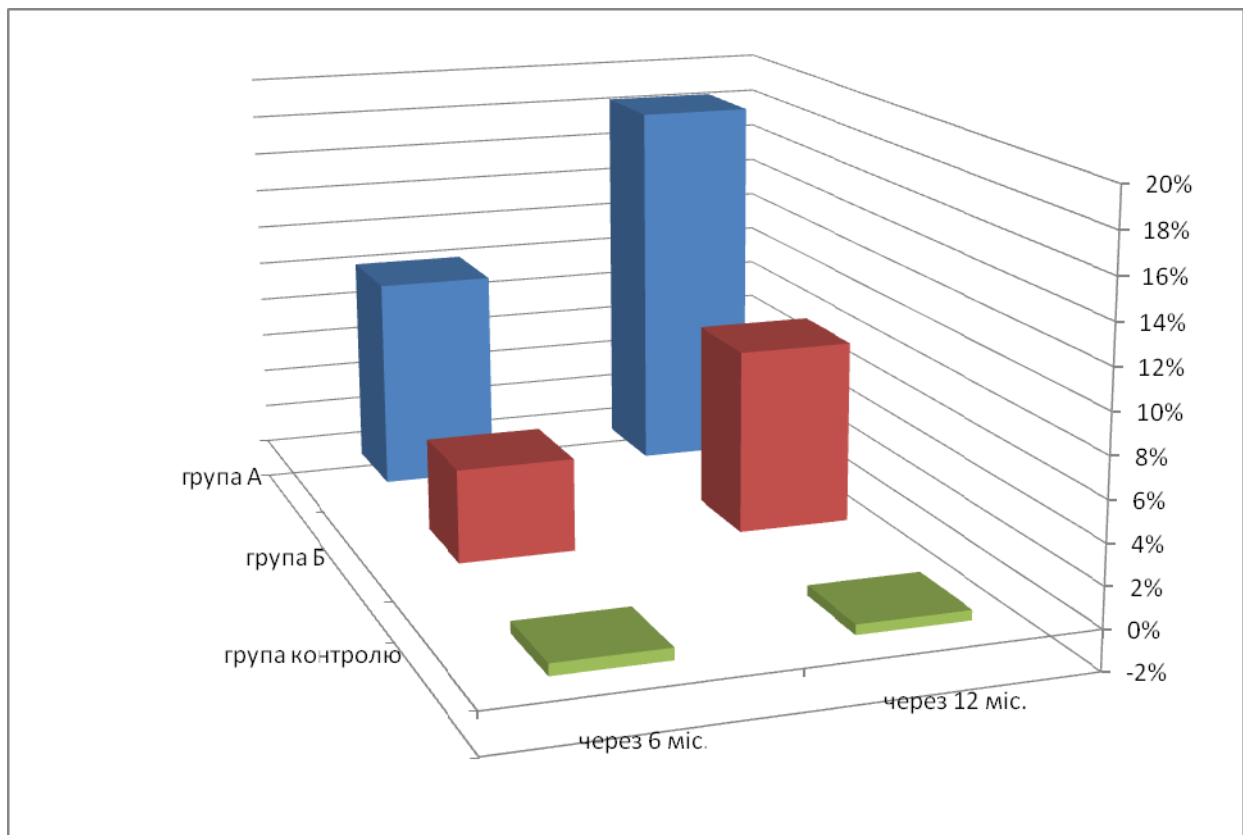


Рис. 7.8 Приріст остеокальцину через 6 і 12 міс. у жінок зі зниженою мінеральною щільністю кісткової тканини, %

На тлі проведеної корекції ДВД і НВД у жінок групи А і Б виявлено достовірне збільшення ($p < 0,05$) середнього рівня ОК, проте виражене збільшення відмічалось у робітниць групи А, що свідчить про позитивний вплив комбінованої терапії препаратами вітаміну D на процеси кісткоутворення. Незначне збільшення рівня ОК у жінок групи Б демонструє уповільнення процесів кісткоутворення на фоні монотерапії холекальциферолом. Відсутність приросту ОК через 6 міс. і його негативна динаміка через 12 міс. вказує на недосконалість кісткоутворення у жінок з артеріальною гіпертензією та ожирінням і наявністю у них ДВД і НВД.

Приріст OPG через 6 міс. у групі А в середньому становив 67,4 % (від $(1,42 \pm 0,19)$ до $(2,37 \pm 0,17)$ пмоль/л ($p < 0,05$)), у групі Б – 24,9 % (від $(1,48 \pm 0,19)$ до $(1,85 \pm 0,17)$ пмоль/л ($p < 0,05$)); через 12 міс. приріст у групі А в середньому сягав 120,2 % (від $(1,42 \pm 0,19)$ до $(3,12 \pm 0,16)$ пмоль/л ($p < 0,05$)), у групі Б – 52,5 % (від $(1,48 \pm 0,19)$ до $(2,26 \pm 0,18)$ пмоль/л ($p < 0,05$)), у групі контролю значення показника відповідно були від зменшення на 0,58 % (від $(1,46 \pm 0,19)$ до $(1,45 \pm 0,18)$ пмоль/л ($p > 0,05$)) до збільшення на 0,9 % (від $(1,46 \pm 0,19)$ до $(1,47 \pm 0,18)$ пмоль/л ($p > 0,05$)), тобто практично не змінювалися (рис. 7.9).

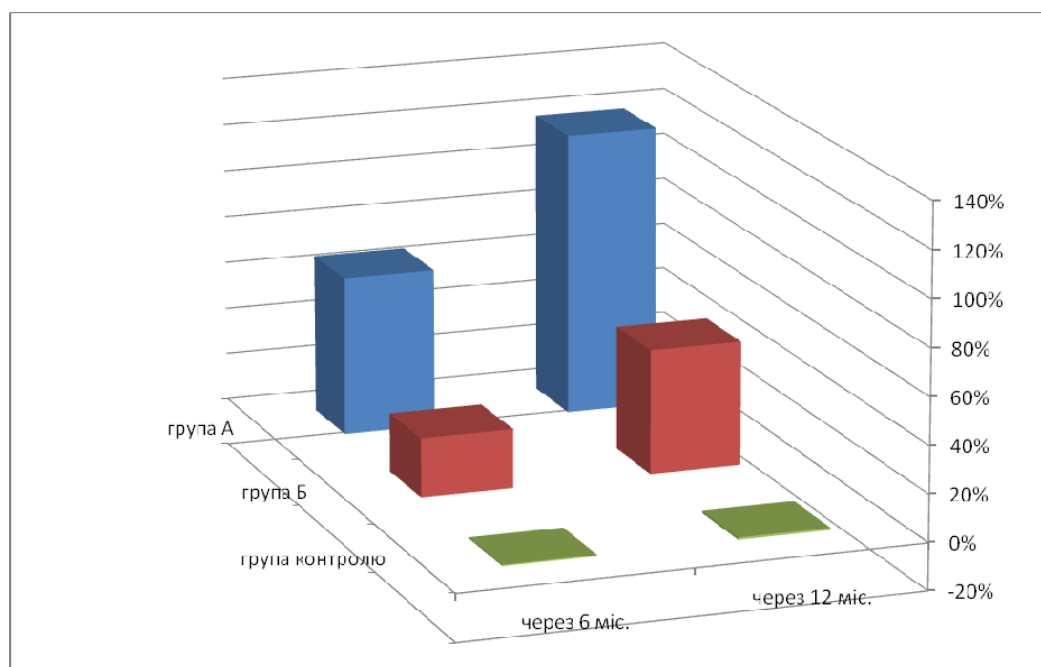


Рис. 7.9 Приріст вмісту остеопротегерину через 6 і 12 міс. у жінок зі зниженою мінеральною щільністю кісткової тканини, %

Отримані результати підтверджують роль вітаміну D у регуляції продукції і секреції OPG і свідчать про ефективність використання вітаміну D в корекції рівня OPG, причому більш вираженому приросту сприяє саме двокомпонентна терапія з використанням холекальциферолу в поєднанні з альфакальцидолом ($p < 0,001$).

Приріст Т-критерію за 6 міс. у групі А в середньому становив 2,1 % (від $(2,34 \pm 0,52)$ до $(-2,29 \pm 0,44)$ SD ($p < 0,05$)), у групі Б – 0,9 % (від $(-2,28 \pm 0,48)$ до $(-2,26 \pm 0,47)$ SD ($p < 0,05$)); через 12 міс. приріст у групі А в середньому становив 3,8 % (від $(-2,34 \pm 0,52)$ до $(-2,25 \pm 0,41)$ SD ($p < 0,05$)), у групі Б – 2,2 % (від $(-2,28 \pm 0,48)$ до $(-2,23 \pm 0,5)$ SD ($p < 0,05$)). У групі контролю відзначено зниження МЦКТ, Т-критерій через 6 міс. знизився на 1,7 % (від $(-2,29 \pm 0,56)$ до $(-2,33 \pm 0,55)$ SD ($p < 0,05$)), через 12 міс. – на 3,5 % (від $(-2,29 \pm 0,56)$ до $(-2,37 \pm 0,56)$ SD ($p < 0,05$)), (рис. 7.10).

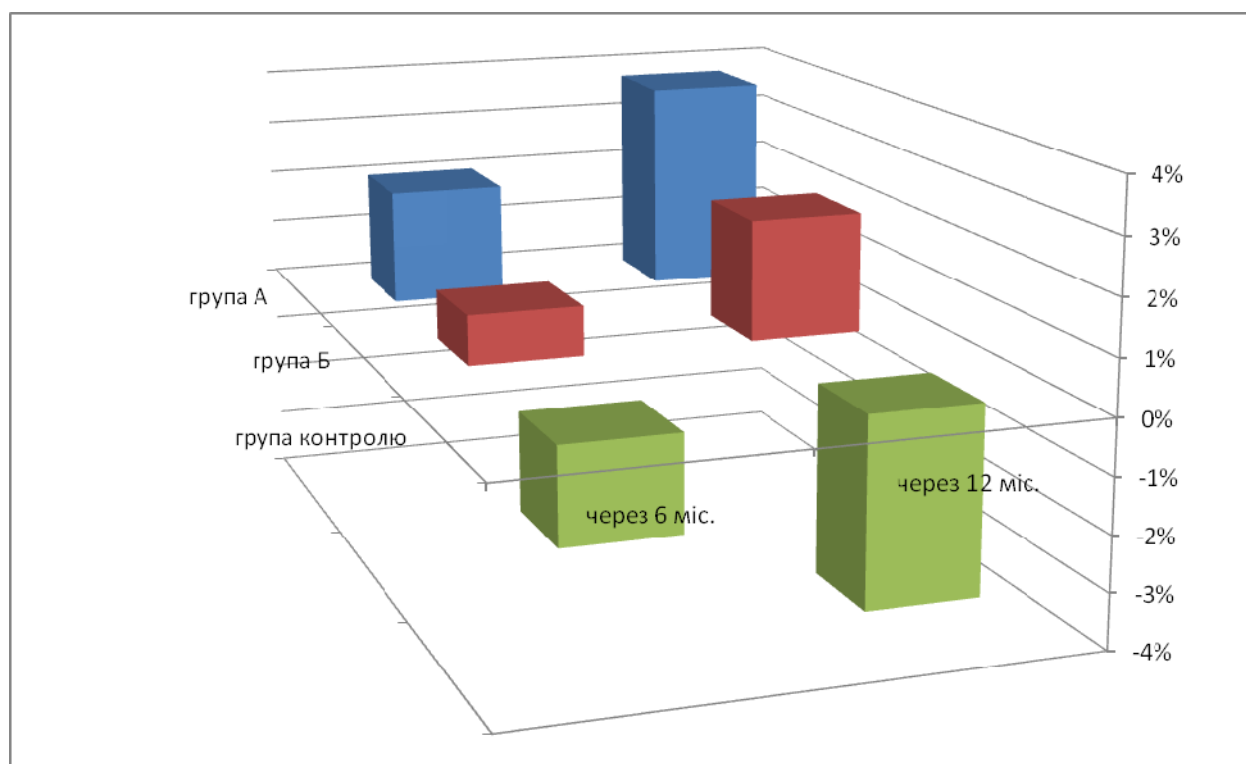


Рис. 7.10 Приріст мінеральної щільності кісткової тканини (за даними Т-критерію) через 6 і 12 міс. у жінок зі зниженою мінеральною щільністю кісткової тканини, %

Отримані дані свідчать про те, що препарати вітаміну D, які використовуються з метою корекції ДВД і НВД у жінок з ОСП, надають позитивного терапевтичного ефекту на стан КТ у вигляді збільшення приросту МЦКТ. Причому статистично значущий ефект виявлено при спільному призначенні холекальциферолу і альфакальцидолу ($p < 0,05$). Також встановлено, що відсутність або недостатня корекція ДВД і НВД сприяє прогресуючому зниженню МЦКТ ($p < 0,05$).

7.3 Остеотропна терапія та реабілітація з включенням багатофункціонального комплексу “Huber”

Під спостереженням було 178 жінок в ПМ у віці ($55,7 \pm 0,6$) року, з них 148 пацієнок з остеосаркопенією, що працюють на підприємствах морегосподарського комплексу. В залежності від методики лікування, жінок було поділено на 2 групи:

I група ($n=83$) – отримували метаболіти вітаміну D і деносумаб;

II група ($n=65$) – отримували метаболіти вітаміну D, деносумаб з включенням тренування на багатофункціональному тренажері “Huber” із застосуванням стабілометрії і стабілотренінгу для корекції порушень рівноваги та стійкості.

Сила скелетної мускулатури, отримана за допомогою кистьового динамометра, продемонструвала зниження м'язової сили: в групі I – ($10,90 \pm 0,68$) кг ($p < 0,01$), в групі II – ($11,30 \pm 0,57$) кг ($p < 0,01$), у контрольній – ($45,35 \pm 1,24$) кг. Функціональні тести: «тандем-тест», «встати та піти», «сісти-встати» були також знижені в обох групах у порівнянні з контрольною, відповідно: в групі I – ($8,37 \pm 0,42$) с ($p < 0,05$), ($13,2 \pm 0,57$) с ($p < 0,05$), ($13,43 \pm 0,54$) с ($p < 0,05$); у групі II – ($8,34 \pm 0,45$) с ($p < 0,05$), ($13,30 \pm 0,42$) с ($p < 0,05$), ($13,50 \pm 0,61$) с ($p < 0,05$).

Через 12 міс. лікування показник BMD у I групі був $(0,642 \pm 0,039)$ г/см² ($p < 0,05$), у групі II – $(0,653 \pm 0,043)$ г/см² ($p < 0,05$), що свідчить позитивний вплив на формування КТ (рис. 7.11).

В результаті лікування показник СТх був знижений ($p < 0,05$) в обох групах вже через 3 міс., що свідчить про ефективність проведеної терапії. Однак в другій групі на тлі терапії швидкість зниження СТх була значуще вищою, СТх у II групі – $(0,564 \pm 0,020)$ ммоль/л ($p < 0,01$), у I групі – $(0,623 \pm 0,01)$ ммоль/л ($p < 0,01$), (рис. 7.12).

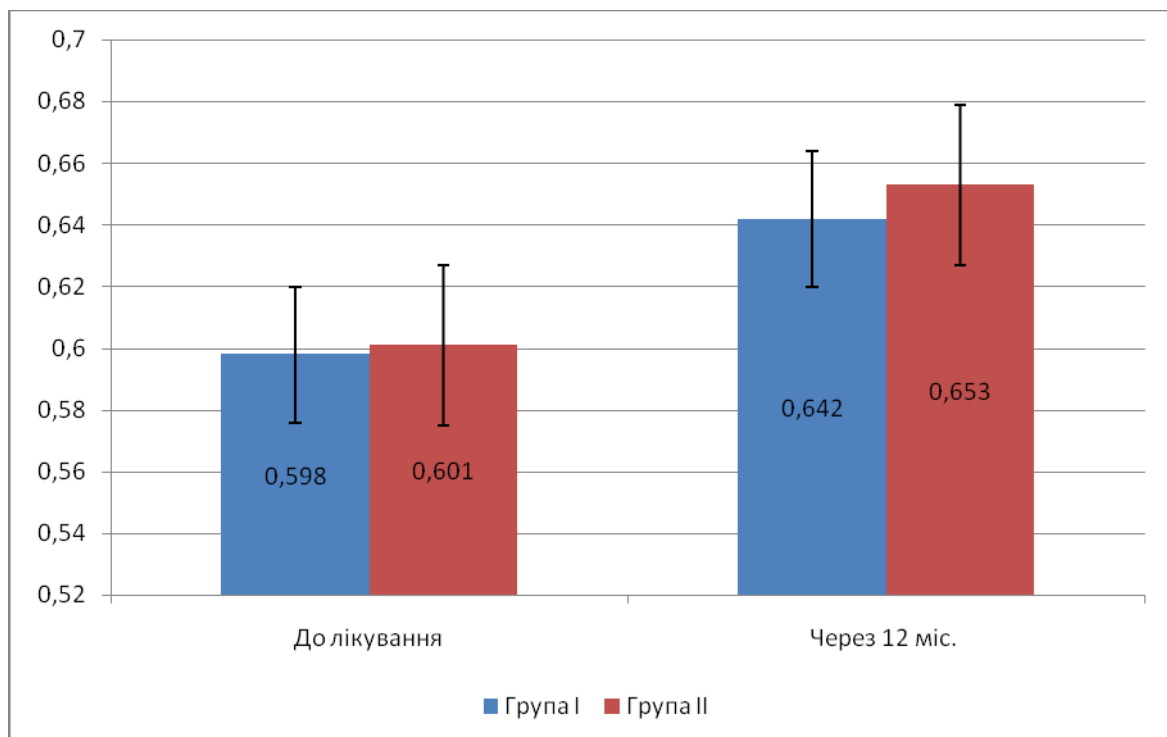


Рис. 7.11 Динаміка приросту мінеральної щільності кісткової тканини у жінок з остеосаркопенією

На тлі проведеної терапії у жінок I групи рівень 25(OH)D через 3 міс. лікування становив $(29,8 \pm 1,1)$ нг/мл ($p < 0,05$), у II групі – $(33,5 \pm 1,3)$ нг/мл ($p < 0,05$), через 12 міс. рівень 25(OH)D у I групі був $(35,5 \pm 0,8)$ нг/мл ($p < 0,05$), у II групі – $(36,5 \pm 0,5)$ нг/мл ($p < 0,05$), (рис. 7.13).

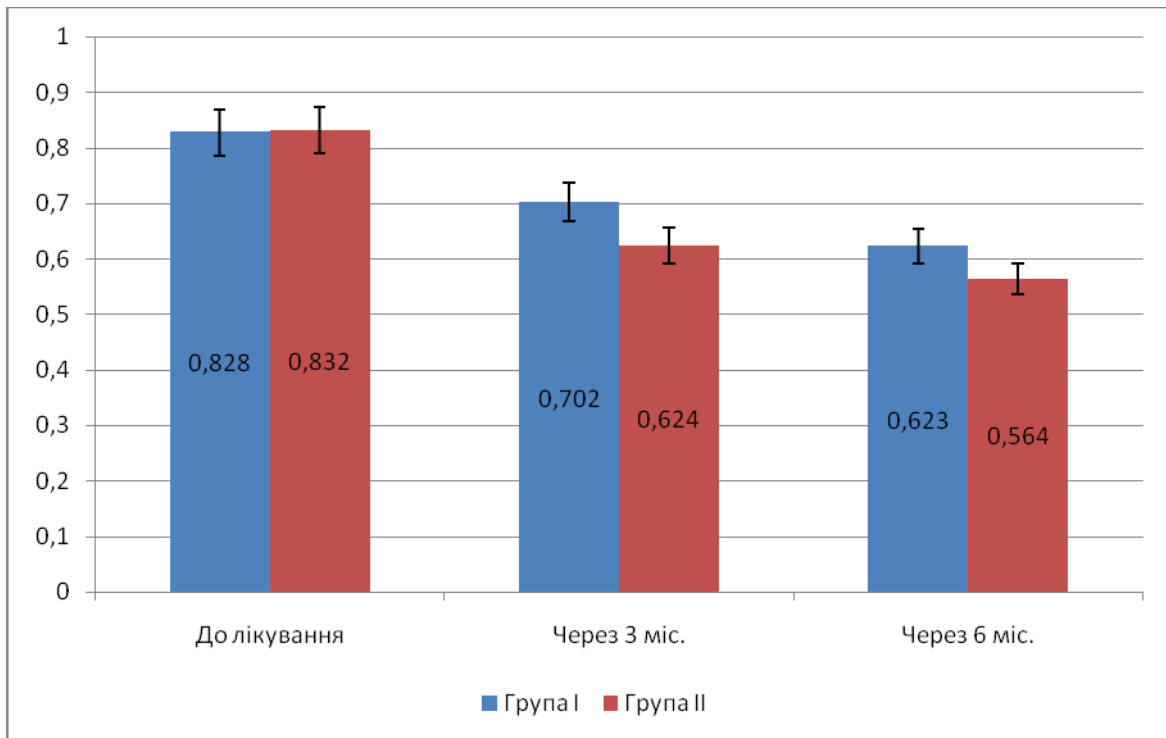


Рис. 7.12 Динаміка зниження С-телопептиду колагену I типу через 3 та 6 міс. у жінок з остеосаркопенією

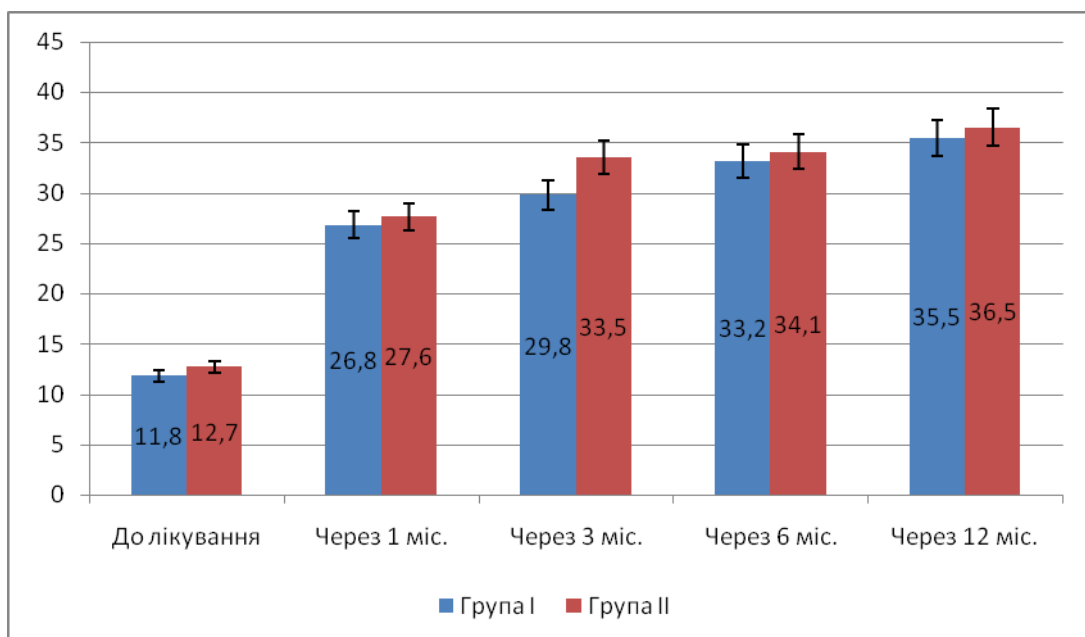


Рис. 7.13 Динаміка 25 (ОН)D через 1, 3, 6 і 12 міс. лікування у жінок з остеосаркопенією

Функціональний «тандем-тест» у пацієток I групи через 6 міс. лікування становив $(9,38 \pm 0,65)$ с, через 12 міс. – $(12,20 \pm 0,51)$ с ($p < 0,05$), у II групі – відповідно $(12,50 \pm 0,51)$ с ($p < 0,05$) і $(14,20 \pm 0,54)$ с ($p < 0,05$), (рис. 7.14). На тлі

лікування функціональний тест «встати та піти» через 6 і 12 міс. у I групі відповідно становив $(11,80 \pm 0,34)$ і $(9,25 \pm 0,38)$ с ($p < 0,05$); у II групі – $(10,30 \pm 0,38)$ і $(8,65 \pm 0,37)$ с ($p < 0,05$) (рис. 7.15). Тест «сісти-встати» через 6 і 12 міс. у I групі відповідно становив $(12,10 \pm 0,53)$ і $(9,30 \pm 0,56)$ с ($p < 0,05$); у II групі – $(11,50 \pm 0,51)$ і $(8,20 \pm 0,62)$ с ($p < 0,05$) (рис. 7.16).

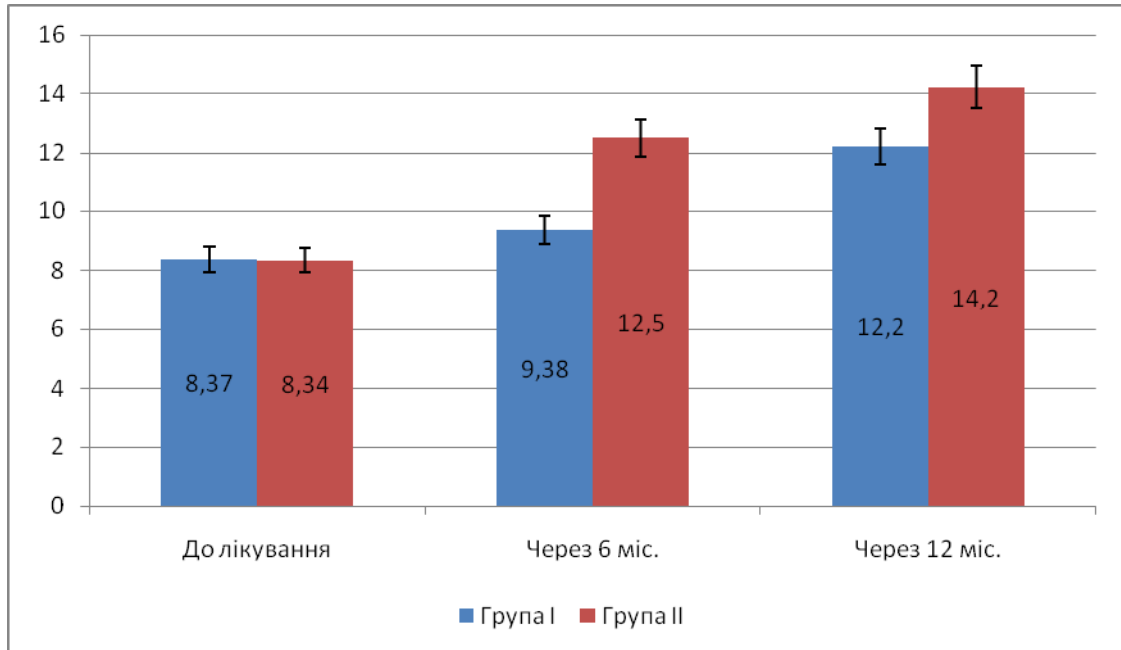


Рис. 7.14 Динаміка «тандем-тесту» (с) через 6, 12 міс. лікування у жінок з остеосаркопенією

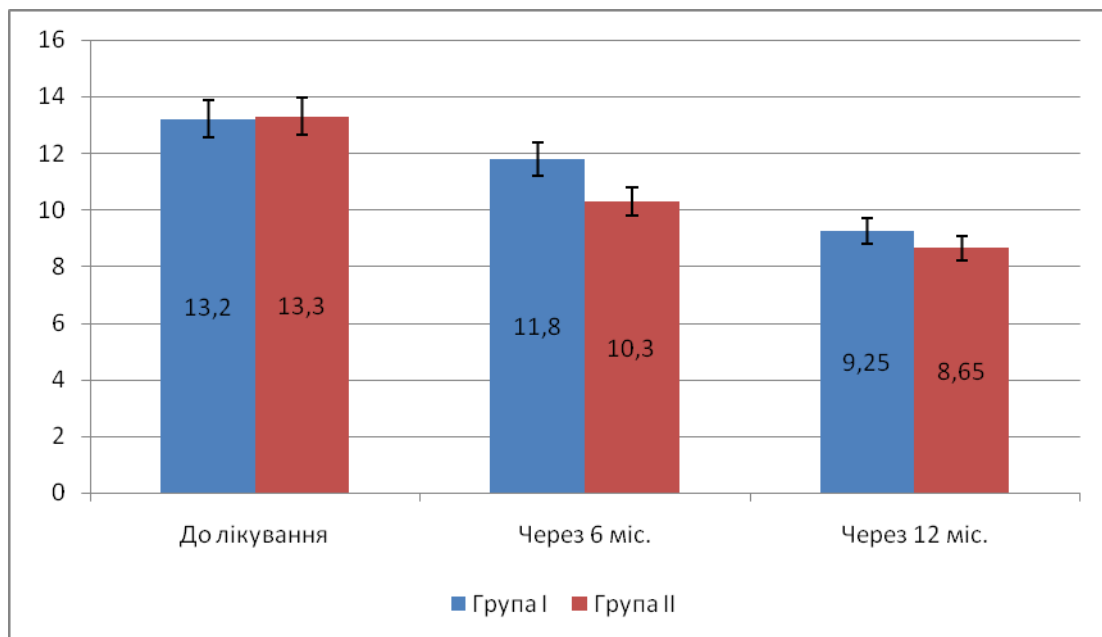


Рис. 7.15 Динаміка тесту «встати та піти» (с) через 6, 12 міс. лікування у жінок з остеосаркопенією

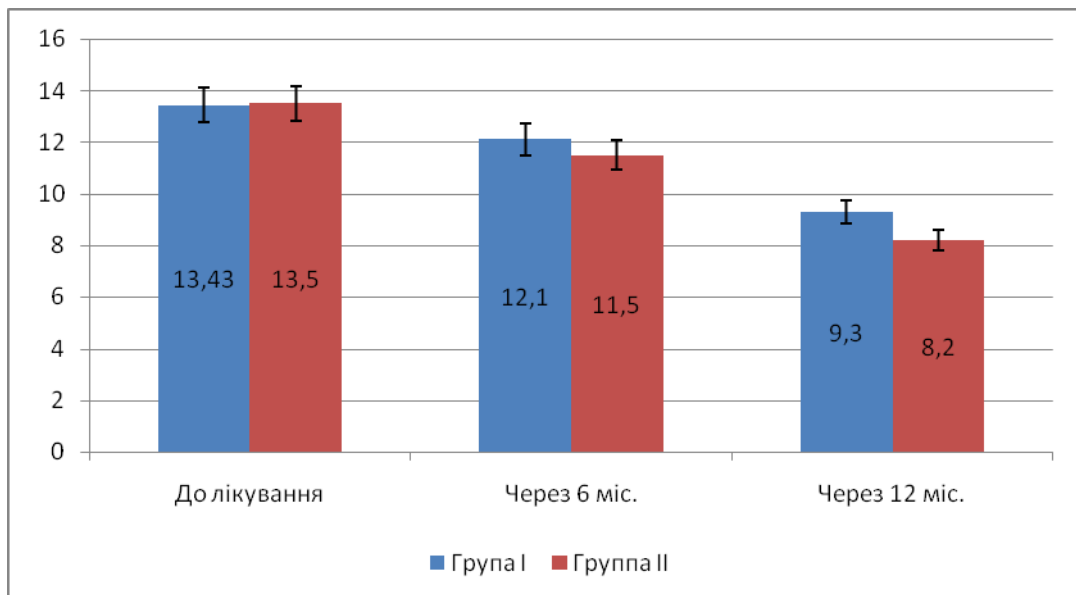


Рис. 7.16 Динаміка тесту «сісти-встати» (с) через 6 та 12 міс. лікування у жінок з остеосаркопенією

Показники динамометрії продемонстрували підвищення м'язової сили через 6 і 12 міс. лікування в обох групах: у пацієток I групи через 6 міс. лікування ($18,3 \pm 0,7$) кг ($p < 0,05$), через 12 міс. – ($22,50 \pm 0,68$) кг ($p < 0,05$), у II групі – відповідно ($23,50 \pm 0,65$) кг ($p < 0,05$) і ($28,00 \pm 0,57$) кг ($p < 0,05$) (рис. 7.17).

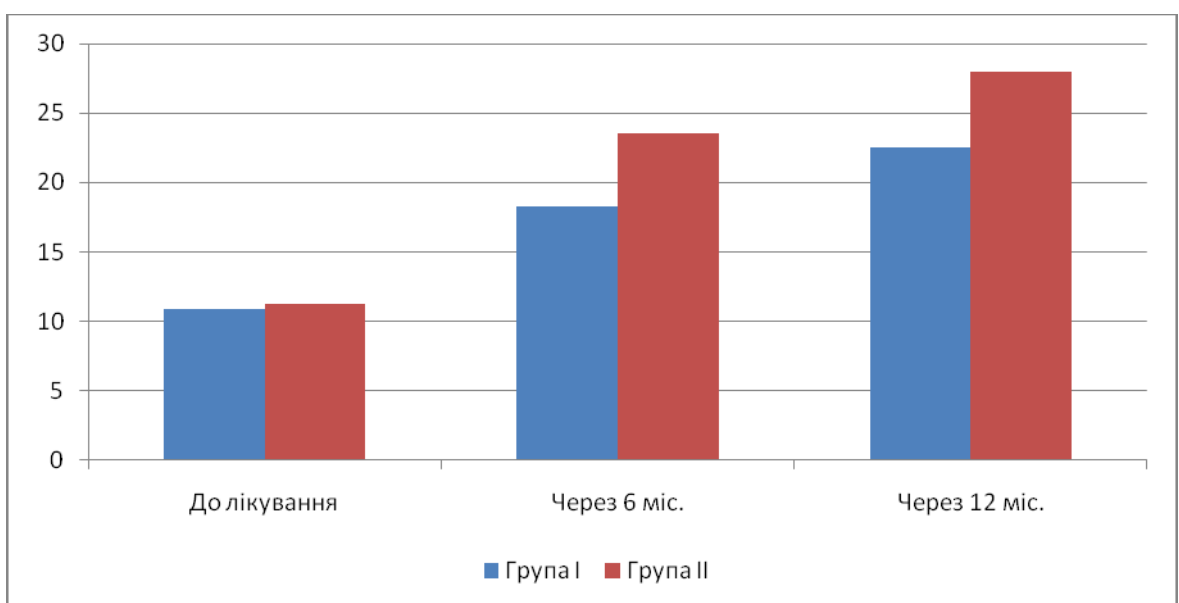


Рис. 7.17 Динаміка динамометрії (кг) через 6 та 12 міс. лікування у жінок з остеосаркопенією

Кореляційний аналіз показав зв'язок між рівнем 25 (ОН) D і СТХ ($r=-0,671$; $p<0,01$), рівнем 25 (ОН) D і Т-критерієм ($r=0,656$; $p<0,01$). На думку Holick M. F. [122], вітамін D сприяє зміцненню здоров'я кісток, підтримуючи фізіологічний урівень ПТГ і стимулюючи активність остеобластів, а також стимулюючи процеси мінералізації кісткової тканини, таким чином знижуючи ризик падінь і переломів. Дослідники вважають також, що рівень вітаміну D в сироватці крові <30 нг/мл (<75 нмоль/л) асоціюється з порушеннями, пов'язаними з утриманням рівноваги тіла, функції нижніх кінцівок, високою частотою падінь, низькою МЦКТ і м'язовою слабкістю [148].

Лікування привело до зниження ($p<0,05$) СТх, підвищення ($p<0,05$) 25(ОН)D в обох групах, що свідчить про ефективність проведеної терапії. Через 12 міс. лікування при проведенні порівняльного аналізу змін МЦКТ в двох групах пацієнок відзначено, що у II групі, в порівнянні з першою, приріст МЦКТ у поперековому відділі був на 3,6 % більшим ($p>0,05$). За час лікування у пацієнтів нових переломів не відзначено.

Аналіз отриманих результатів функціональних тестів показав, що «тандем-тест» має зв'язок з Frax All ($r=-0,67$; $p=0,05$); тест «встати та піти» корелює з Frax All ($r=0,64$; $p=0,05$), має зв'язок з динамометрією ($r=-0,63$; $p=0,05$) і тестом «сісти-встати» і Frax All ($r=0,62$; $p<0,05$), динамометрією і Frax All ($r=-0,77$; $p=0,05$), Frax hip ($r=-0,70$; $p<0,05$).

В результаті проведеного лікування функціональні тести «тандем-тест», «встати та піти», «сісти-встати» показали позитивний ефект ($p<0,05$) в обох групах. Проте у другій групі пацієнок ефект терапії був вищим ($p<0,05$) в порівнянні як з вихідними даними, так і з результатами першої групи, що пов'язано з тренуваннями на багатофункціональному тренажері "Huber" з використанням стабілометрії і стабілотренінгу для корекції порушень рівноваги і стійкості. Отримані результати узгоджуються з даними літератури, де показано наявність позитивного взаємозв'язку між рівнем 25(ОН)D у сироватці крові та функціонуванням нижніх кінцівок, силою проксимальної групи м'язів і

здатністю виконувати фізичні дії. Результати досліджень, в ході яких вдалося досягти у учасників середнього рівня вітаміну D в сироватці крові >30 нг/мл, продемонстрували значне зниження частоти падінь і пов'язаних з ними кісткових переломів. Зниження показника переломів у дослідженнях зумовлено, переважно, зниженням частоти падінь.

Таким чином, на тлі проведеної терапії пацієнтки обох груп відзначали поліпшення самопочуття, відмічено підвищення МЩКТ, функціональних показників м'язової сили, стійкості, координації рухів, первинних і повторних переломів не реєстрували.

7.4 Osteotropna terapia ta rehabilitacia z vkladenniam baгатофункціонального комплексу “Huber” ta півсфери “Osport Bosu”

Провели лікування 140 жінок у ПМ з ОСП. Жінки були випадковим чином розподілені за групами:

I група – тренуються за комплексною програмою на платформі «Huber” (n=90);

II група – тренуються за класичною комплексною програмою на балансувальній платформі півсфері «Osport Bosu”, що не має функції БЗЗ;

III група – порівняння (n=50).

Пацієнти обох груп отримували остеотропну терапію (метаболіти вітаміну D і деносумаб).

До лікування досліджувані групи були порівнюваними за даними BMD ($p>0,05$). Показник T-критерію у хворих I і II групи становив $(-3,52\pm 0,54)$ SD. Через 12 міс. показник МЩКТ у пацієнтів I групи становив за T-критерієм $(-2,51\pm 0,45)$ SD, у II групі пацієнти мали T-критерій $(-2,74\pm 0,07)$ SD. Збільшення показника T-критерію в усіх групах дослідження на тлі проведеної терапії свідчить про позитивний вплив остеотропної терапії на стан МЩКТ.

Однак більш високий приріст КТ був відзначений у I групі в порівнянні з II групою ($p < 0,05$).

Показник Algometry у пацієнтів I групи достовірно ($p < 0,05$) був вищим, ніж у II групі, через 6 і 12 міс. Показники інклінометрії збільшувалися у всіх групах дослідження, однак достовірний приріст показника відзначено у I групі в порівнянні з II групою ($p < 0,05$). У I групі EMG показники покращилися через 6 міс. на 12 %, через 12 міс. на 20 %, що було достовірно вище ($p < 0,05$) у порівнянні з 1 групою. Так Thermal не відрізнявся в процесі лікування в обох групах протягом 12 міс, маючи позитивну динаміку розвитку.

Показник варіабельності серцевого ритму (PWP) до лікування у I і II групах дорівнював ($82,3 \pm 3,2$) бала, через 6 міс. – ($94,50 \pm 1,92$) бала, а через 12 міс. – ($99,4 \pm 0,45$) бала, не відрізняючись істотно.

Оцінка координації показала значне ($p > 0,05$) збільшення часу утримання рівноваги у пацієнтів I групи через 6 і 12 міс. на 70 % в порівнянні з II групою. Отримані результати свідчать про ефективний вплив багатофункціонального апаратного комплексу на поліпшення координації в осіб з остеосаркопенією і постуральними порушеннями. Таким чином, результати проведеного лікування показали збільшення досліджуваних показників у всіх групах спостереження ($p < 0,05$). Однак найкращий приріст МЦКТ був відзначений у групі пацієнтів, де для корекції порушень КМС застосовували багатофункціональний апаратний комплекс ($p < 0,05$).

Показники функціонального стану хребта: NSF index, Algometry, ROM, EMG, Thermal, PWP монотонно збільшувалися в усіх групах дослідження, але достовірне підвищення даних параметрів було в I групі ($p < 0,05$), що свідчить про більш ефективне поліпшення біомеханічного і неврологічного стану хребта за допомогою комплексу вправ, запропонованих на апараті “Huber”. Також відзначена позитивна динаміка даних часу утримання рівноваги у пацієнтів I групи. Отримані результати часу утримання рівноваги вказують на те, що індивідуальне і дозоване виконання складно-координаційних завдань на

апаратному комплексі “Huber” сприяє поліпшенню координаційних здібностей пацієнта.

7.5 Остеотропна терапія та реабілітація з включенням багатофункціонального комплексу “Huber”, кінезитерапії

Під спостереженням знаходилися 120 жінок з ОСП у віці від 50 до 62 років (середній вік – $(56,7 \pm 2,3)$ року).

Досліджуваних розділено на 3 клінічні групи в залежності від методики лікування:

I група (n=40) – використання багатофункціонального апарата “Huber” в комплексі з остеотропною терапією;

II група (n=40) – використовували кінезитерапію і остеотропну терапію;

III група порівняння (n = 40) – використовували остеотропну терапію.

До лікування досліджувані групи були порівнювані за даними УЗД ($p > 0,05$). Показник Т-критерію у всіх жінок I групи становив $(-3,52 \pm 0,54)$ SD ($p > 0,05$), що відповідало ОП. У II групі в усіх пацієнтів з ОП Т-критерій дорівнював $(-3,48 \pm 0,42)$ SD ($p > 0,05$), у III групі усі жінки мали ОП (Т-критерій $(-3,42 \pm 0,52)$ SD ($p > 0,05$)).

Через 6 міс. лікування показник Т-критерію у пацієнтів I групи свідчив про ОП у 12 осіб і становив $(-2,54 \pm 0,12)$ SD, Оп у 17 пацієнтів (Т-критерій $(-1,72 \pm 0,14)$ SD) і нормальну МЦКТ мали 11 жінок (Т-критерій $(-0,81 \pm 0,21)$ SD). У II групі ОП був у 13 осіб (Т-критерій $(-2,62 \pm 0,09)$ SD), Оп у 17 пацієнтів (Т-критерій $(-2,01 \pm 0,12)$ SD) і значення Т-критерію відповідало нормі у 10 пацієнтів (Т-критерій $(-0,92 \pm 0,2)$ SD). У III групі у 17 осіб зберігалися показники Т-критерію $(-2,85 \pm 0,13)$ SD, що відповідали ОП, у 15 пацієнтів була Оп (Т-критерій $(-2,11 \pm 0,22)$ SD) і у 8 пацієнтів була нормальна МЦКТ (Т-критерій $(-0,93 \pm 0,17)$ SD).

Через 12 міс. МЩКТ у пацієнтів I групи відповідала показнику ОП у 2 пацієнтів (Т-критерій $-2,51$ SD і $-2,54$ SD), Оп у 7 хворих (Т-критерій $(-1,21 \pm 0,13)$ SD) і у 31 пацієнта показник Т-критерію $(-0,51 \pm 0,12)$ SD відповідав нормальним значенням. У II групі 4 пацієнти мали ОП (Т-критерій $(-2,54 \pm 0,07)$ SD), Т-критерій відповідав Оп у 9 пацієнтів $(-1,54 \pm 0,14)$ SD) і у 27 осіб Т-критерій $(-0,72 \pm 0,12)$ SD відповідав нормі. У III групі показник Т-критерію $(-2,6 \pm 0,04)$ SD, відповідний ОП, зберігався у 8 хворих, Оп була відзначена у 12 пацієнтів (Т-критерій $(-1,63 \pm 0,09)$ SD) і 20 осіб мали нормальні показники МЩКТ (Т-критерій $(-0,8 \pm 0,04)$ SD). Збільшення показника Т-критерію у всіх групах дослідження на тлі проведеного лікування свідчить про позитивний вплив остеотропної терапії на стан МЩКТ. Однак більш високий приріст КТ був відзначений у I та II групах у порівнянні з III групою ($p < 0,05$). Також достовірне ($p < 0,05$) зниження Т-критерію було відзначено в I групі порівняно з II групою (табл. 7.1).

Показник альгометрії до лікування достовірно ($p > 0,05$) не відрізнявся в групах дослідження: у I групі $(62,20 \pm 2,34)$ бала, у II групі – $(63,90 \pm 2,31)$ бала, у III групі – $(62,30 \pm 2,22)$ бала і відповідав позначці «проблематично». Через 6 міс. Algometry у пацієнтів I групи відповідав показнику $(86,3 \pm 2,7)$ бала, що на 30,2 % вище вихідного ($p < 0,05$), у II групі показник больової чутливості збільшився на 23,4 % ($p < 0,05$) і сягав $(83,4 \pm 2,1)$ бала, в III групі – $(79,3 \pm 1,2)$ бала, що на 21,4 % вище ($p < 0,05$) в порівнянні з початком лікування. Через 12 міс. показник Algometry у пацієнтів I групи становив $(95,2 \pm 2,0)$ бала, у II групі – $(91,2 \pm 1,2)$ бала, що відповідало позначці «відмінно», тимчасом як у III групі показник залишався на позначці «добре» і становив $(81,30 \pm 1,19)$ бала. Показник Algometry у пацієнтів I групи достовірно ($p < 0,05$) вищий, ніж у II групі (рис. 7.18).

Динаміка показників мінеральної щільності кісткової тканини
в групах дослідження

Група	Остеопороз (більше «-2,5 SD»)	Нормальна МЦКТ (до «-1 SD»)	T-критерій по групі
До лікування			
I група (n=40)	-3,52±0,54	-	-2,89±0,31
II група (n=40)	-3,48±0,42	-	-2,73±0,25
III група (n=40)	-3,42±0,52	-	-2,71±0,21
Через 6 міс.			
I група (n=40)	-2,54±0,12*	-0,81±0,21*	-1,84±0,2*
II група (n=40)	-2,62±0,09*	-0,92±0,2*	-2,04±0,18*
III група (n=40)	-2,85±0,13	-0,93±0,17	-2,24±0,17
Через 12 міс.			
I група (n=40)	-2,51±0,54	-0,51±0,12*	-1,14±0,12*
II група (n=40)	-2,54±0,07*	-0,72±0,12*	-1,39±0,17*
III група (n=40)	-2,60±0,04	-0,80±0,04	-1,53±0,13

Примітка. * – порівняно з III групою (p<0,05).

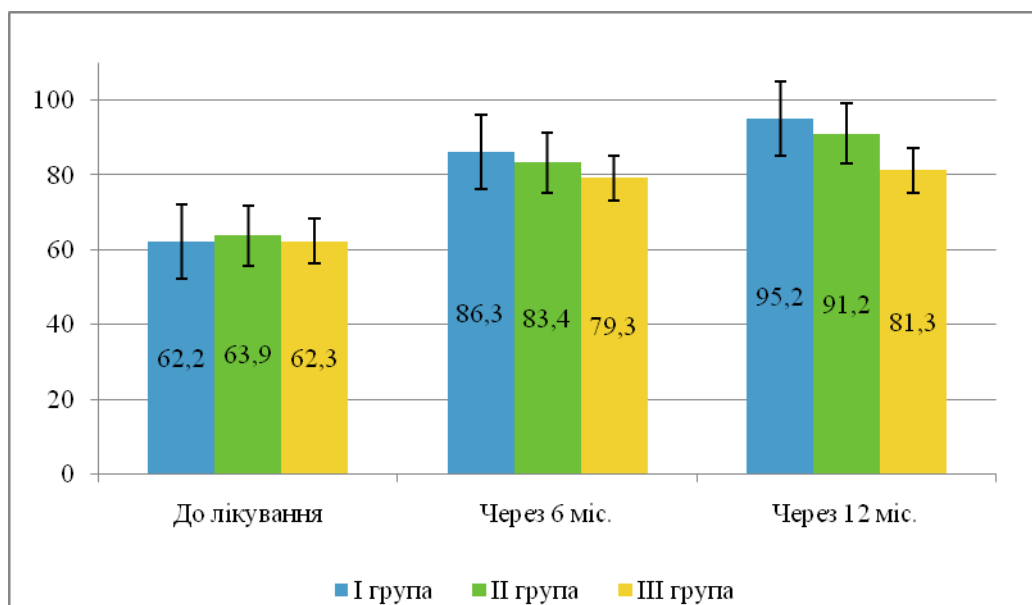


Рис. 7.18 Динаміка показника альгометрії

До лікування показник інклінометрії (ROM) у I групі становив $(73,20 \pm 2,17)$ бала. Через 6 міс. збільшився до $(79,4 \pm 2,3)$ бала, а через 12 міс. – до $(88,30 \pm 2,15)$ бала. У II групі показник ROM до лікування був $(74,40 \pm 2,03)$ бала, через 6 міс. – $(76,30 \pm 2,15)$ бала, через 12 міс. – $(81,30 \pm 1,92)$ бала. У III групі показник гнучкості хребта дорівнював $(72,30 \pm 2,15)$ бала, через 6 міс. $(72,3 \pm 1,9)$ бала, а через 12 міс. – $(79,30 \pm 1,83)$ бала. Показники інклінометрії збільшувалися в усіх групах дослідження, однак достовірний приріст показника відзначено у I та II групах у порівнянні з III групою ($p < 0,05$) і в I групі в порівнянні з II ($p < 0,05$). У I та II групах ROM знаходився на позначці «добре», а в III – «посередньо» (рис. 7.19).

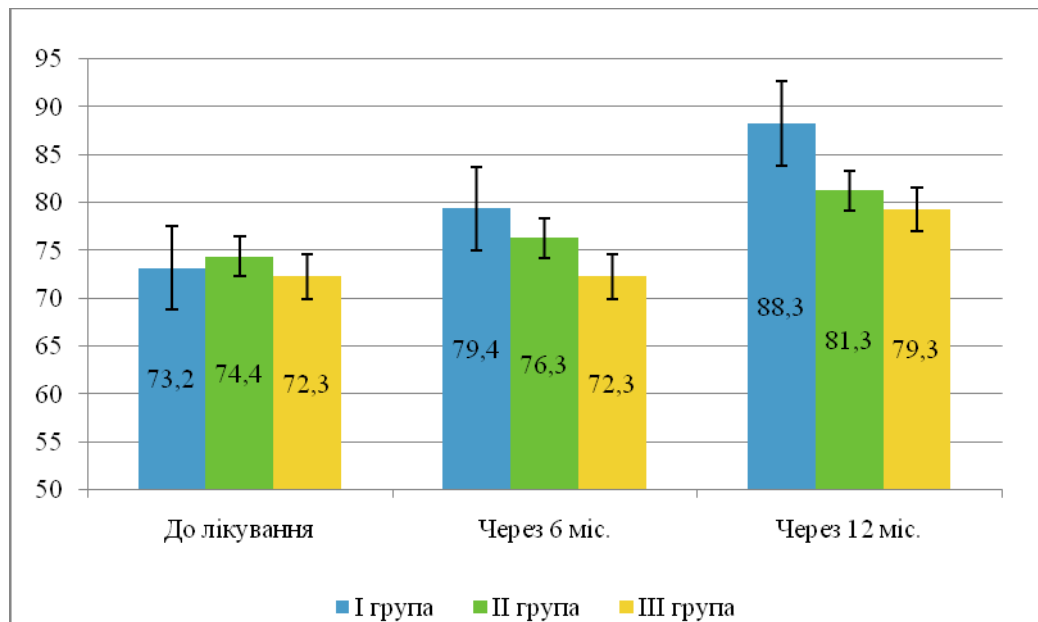


Рис. 7.19 Динаміка показника інклінометрії

До лікування показник поверхневої електроміографії достовірно не відрізнявся в групах дослідження ($p > 0,05$). У I групі EMG становив $(72,10 \pm 2,12)$ бала, через 6 міс. – $(86,3 \pm 3,1)$ бала, а через 12 міс. – $(90,30 \pm 2,13)$ бала. У II групі показник EMG був $(74,3 \pm 2,31)$ бала, через 6 міс. – $(83,20 \pm 2,51)$ бала, а через 12 міс. – 87,3 бала. У III групі значення EMG дорівнювало $(73,2 \pm 2,09)$ бала, через 6 міс. – $(78,3 \pm 2,1)$ бала, а через 12 міс. – $(80,6 \pm 2,23)$ бала. Таким чином, значення показника EMG ($p > 0,05$) у I групі через 12 міс. збільшилася на 20,1 %

і досягло позначки «відмінно», у II групі – на 16,2 %, а в III групі – на 8,8 % і знаходилися на позначці «добре» (рис. 7.20).

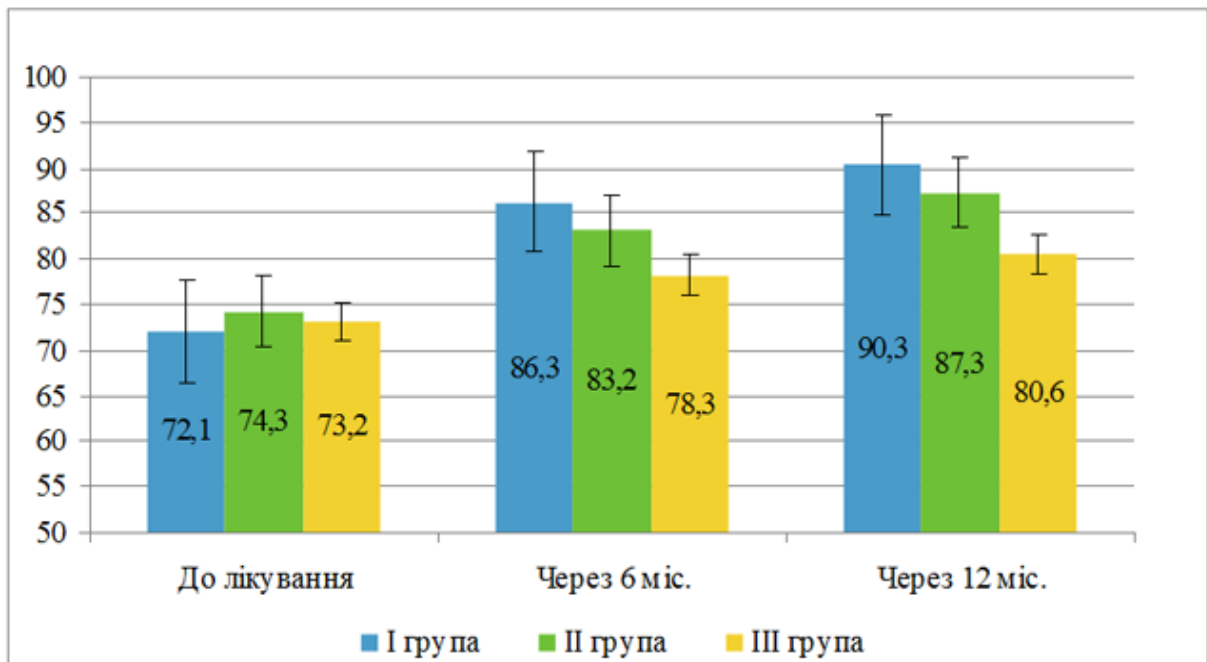


Рис. 7.20 Динаміка показника електроміографії

До лікування показник Thermal у I групі становив $(64,2 \pm 1,92)$ бала, через 6 міс. – $(85,20 \pm 2,15)$ бала, через 12 міс. – $(92,3 \pm 1,25)$ бала. У II групі показник Thermal до лікування мав значення $(63,40 \pm 1,82)$ бала, через 6 міс. – $(81,3 \pm 2,4)$ бала, а через 12 міс. – $(87,40 \pm 1,17)$ бала. У III групі до лікування – $(65,10 \pm 1,24)$ бала, через 6 міс. – $(79,5 \pm 2,1)$ бала, а через 12 міс. – $(84,6 \pm 1,2)$ бала. Значення Thermal ($p > 0,05$) за 12 міс. збільшилося у всіх групах: у I групі на 30,4 %, у II групі – 27,4 % і в III групі – на 22,9 %. Показник за шкалою “Insight TM” у I групі відповідав позначці «відмінно», у II та III групах – «добре» (рис. 7.21).

Показник варіабельності серцевого ритму (PWP) до лікування в I групі становив $(82,3 \pm 3,2)$ бала, через 6 міс. – $(94,50 \pm 1,92)$ бала, а через 12 міс. – $(99,40 \pm 0,45)$ бала. У II групі показник PWP до лікування – $(80,40 \pm 2,81)$ бала, через 6 міс. – $(93,40 \pm 1,87)$ бала, а через 12 міс. – $(96,30 \pm 0,63)$ бала. У III групі: до лікування – $(81,30 \pm 3,04)$ бала, через 6 міс. – $(82,60 \pm 1,78)$ бала, через 12 міс. –

($84,5 \pm 1,7$) бала. Через 12 міс. показник PWP ($p > 0,05$) у I та II групах знаходився на позначці «відмінно», а в III групі – «добре» (рис. 7.22).

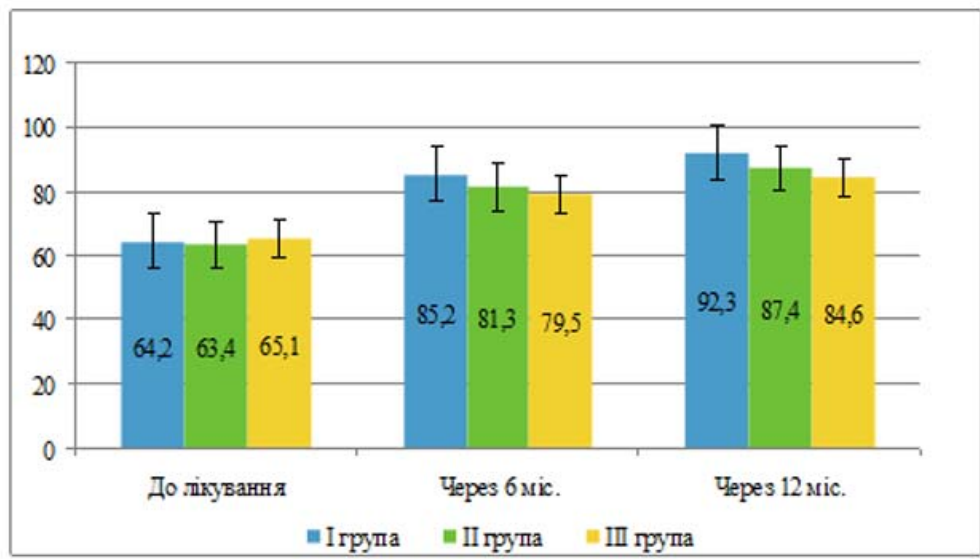


Рис. 7.21 Динаміка показника термографії

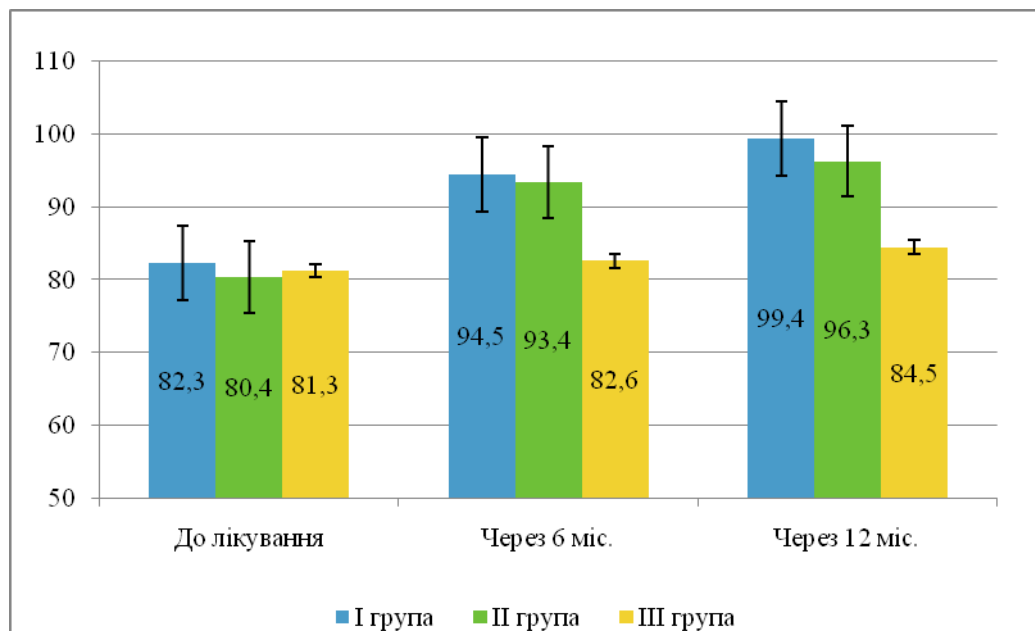


Рис. 7.22 Динаміка показника варіабельності серцевого ритму

До лікування NSF Index у всіх групах дослідження достовірно не відрізнявся ($p > 0,05$). У I групі він становив ($63,40 \pm 2,23$) %, у II групі –

(64,30±2,19) %, у III групі – (63,20±2,24) %. Через 6 міс. показник NSF Index у I групі був (78,4±3,4) %, у II групі – (74,2±2,5) %, а в III групі – (68,3±1,9) %. Через 12 міс. у I групі – (94,3±2,8) %, у II групі – (85,1±3,2) %, у III групі – (75,9±2,3) %. Значення NSF Index ($p>0,05$) через 12 міс. збільшилося на 32,7 % у I групі, на 24,4 % у II групі і на 16,7 % у III групі. За шкалою “Insight” показник NSF Index досяг позначки «відмінно» тільки в I групі, у II групі – «добре», а в III групі – «посередньо» (рис. 7.23).

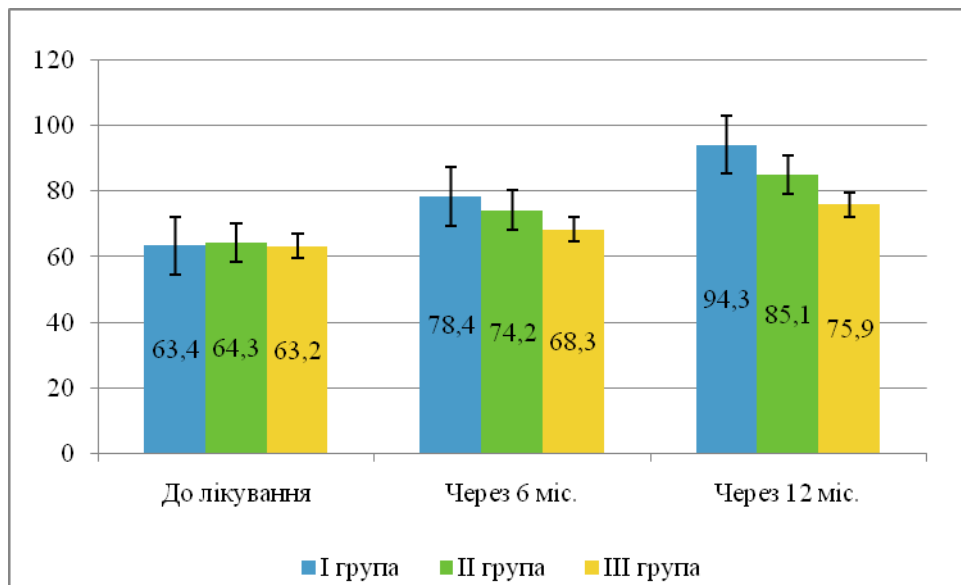


Рис. 7.23 Динаміка індексу нейроспінальної функції

Оцінка координації показала значне ($p>0,05$) збільшення часу утримання рівноваги у пацієнтів I групи в порівнянні з II та III групами. До лікування загальний час утримання рівноваги достовірно не відрізнявся в усіх групах ($p>0,05$): у I групі (5,20±0,07) с, у II групі – (5,13±0,04) с, у III групі – (5,27±0,05) с, у здорових осіб – (32,70±0,03) с. Через 6 міс. відзначалася тенденція до збільшення часу утримання рівноваги ($p>0,05$) у I групі до (22,40±0,05) с, що на 76,8 % вище вихідного показника, у II групі до (9,07±0,08) с, що на 43,2 % вище вихідного, у III групі до (6,32±0,07) с, що на 16,6 % вище вихідного. Через 12 міс. на тлі проведеного лікування відзначалося достовірне ($p<0,05$) збільшення часу утримання рівноваги у пацієнтів I групи –

до $(32,70 \pm 0,09)$ с і максимально відповідало групі здорових осіб – $(33,20 \pm 0,06)$ с. У II групі час утримання рівноваги через 12 міс. становив $(11,30 \pm 0,07)$ с, у III групі – $(9,70 \pm 0,03)$ с, що достовірно нижче ($p < 0,05$) порівняно з I групою. Отримані результати свідчать про ефективний вплив багатофункціонального апаратного комплексу на поліпшення координації в осіб з ОП і Оп (рис. 7.24).

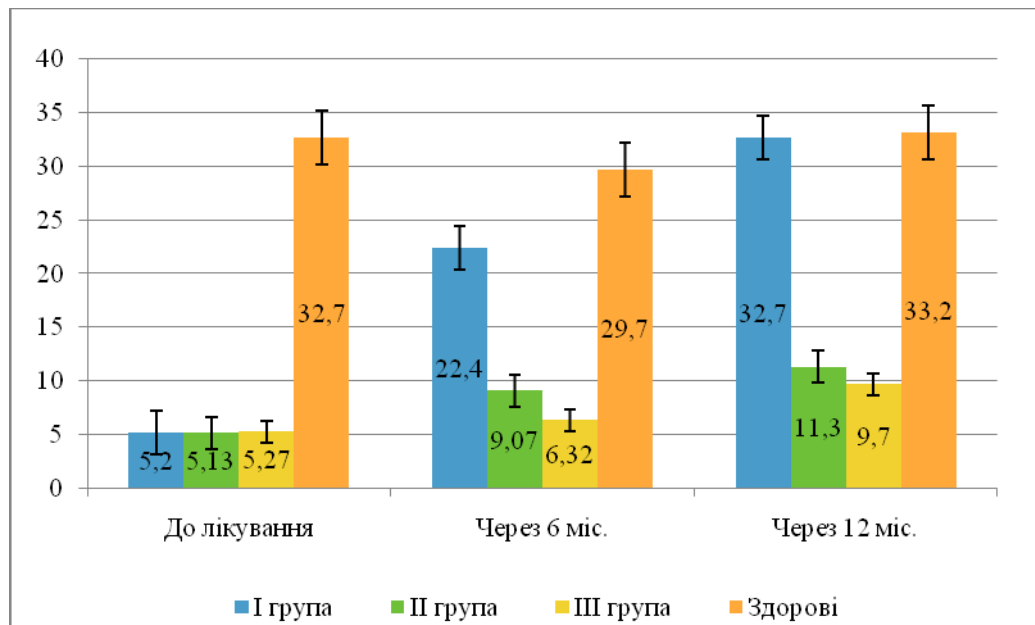


Рис. 7.24 Динаміка часу утримання рівноваги, с

Таким чином, результати проведеного лікування показали збільшення досліджуваних показників у всіх групах спостереження ($p < 0,05$). Однак найкращий приріст МЦКТ був відзначений у групі пацієнтів, де для корекції СФІ КМС застосовували багатофункціональний апаратний комплекс ($p < 0,05$). Показники функціонального стану хребта: NSF Index, Algometry, ROM, EMG, Thermal, PWP – монотонно збільшувалися в усіх групах дослідження, але достовірно підвищення даних параметрів було в I групі ($p < 0,05$), що свідчить про більш ефективне поліпшення біомеханічного і неврологічного стану хребта за допомогою комплексу вправ, запропонованих на апараті “Huber”.

Також відзначена позитивна динаміка часу утримання рівноваги у пацієнтів I групи. Отримані результати часу утримання рівноваги вказують на те, що індивідуальне і дозоване виконання складно-координаційних завдань на

апаратному комплексі “Huber” сприяє поліпшенню координаційних здібностей пацієнта.

Загальні підсумки до розділу 7:

1. Отримані результати свідчать про те, що ефективність лікування деносумабом висока ($p < 0,01$) протягом усього періоду терапії, яким би тривалим він не був. При цьому препарат має добрий профіль безпеки.

2. Вітамін D чинить пряму дію на процеси кісткового ремоделювання і МЦКТ у жінок з ОСП. Корекція ДВД і НВД забезпечує патогенетичний підхід у лікуванні структурно-функціональних змін кісткової тканини, сприяє приросту МЦКТ і покращує процеси кісткового ремоделювання.

3. Комплексне призначення нативного препарату вітаміну D холекальциферолу та його активного метаболіту альфакальцидолу чинить ($p < 0,05$) позитивну остеотропну дію на стан кісткової тканини і кістковий метаболізм, на скелетно-м'язову систему у жінок в ПМ з ОСП, що працюють у несприятливих умовах виробничого середовища.

4. Комплексне використання фізичної реабілітації (багатофункціональний тренажер “Huber”) в поєднанні з медикаментозною терапією (вітамін D, деносумаб) сприяє більш ефективному підвищенню ($p < 0,05$) функціональних можливостей скелетно-м'язової системи: м'язової сили, стійкості, координації рухів, знижує функціональні обмеження; сприяє більш ефективному лікуванню структурно-функціональних порушень КТ, підвищенню ($p > 0,05$) МЦКТ.

5. Дозоване і адекватне фізичне навантаження є ефективним методом профілактики і лікування структурно-функціональних змін кістково-м'язової системи. Комплекс запропонованих лікувальних вправ на багатофункціональному апаратному комплексі “Huber” забезпечує індивідуальний підхід до кожного пацієнта в залежності від вихідного стану МЦКТ, наявності або відсутності переломів в анамнезі; дозволяє в інтегрованому вигляді оцінювати і контролювати точність виконання фізичних

вправ з урахуванням часу, простору і прикладених зусиль у пацієнтів з остеопорозом.

6. Реабілітаційні заходи з використанням апаратного комплексу “Huber”, лікування з біологічним зворотним зв’язком є високоефективним методом в лікуванні та профілактиці постуральних розладів у жінок з ОСП.

Результати досліджень, наданих у цьому розділі, представлені у таких публікаціях:

1. Ігнат'єв ОМ, Турчин МІ, Прутіян ТЛ, Шанигін АВ. Використання сучасних методів діагностики та лікування у хворих на остеопороз. Інтегративна антропологія. 2016;1(27):31-4.

2. Ігнат'єв ОМ, Єрмоленко ТО, Турчин МІ, Прутіян ТЛ. Сучасні методи оцінки та корекції структурно-функціональних змін кістково-м'язової системи у робітників морегосподарського комплексу. Проблеми остеології. 2016;19(2):37-41.

3. Ігнат'єв ОМ, Турчин МІ, Прутіян ТЛ, Шанигін АВ. Прогнозування очікуваних результатів лікування структурно-функціональних змін кістково-м'язової системи залежно від обраної методики лікування. Вісник морської медицини. 2016;1(70):10-14.

4. Игнат'єв АМ, Турчин НИ, Прутіян ТЛ, Добровольская ЕА, Майстренко МС. Использование многофункционального аппаратного комплекса для коррекции структурно-функциональных изменений костно-мышечной системы. Вісник морської медицини. 2018;4(81):76-86.

5. Ігнат'єв ОМ, Полівода ОМ, Турчин МІ, Єрмоленко ТО, Прутіян ТЛ. Клінічні рекомендації з діагностики, профілактики та лікування остеопорозу. Вісник морської медицини. 2019;3(84):28-38.

6. Игнат'єв АМ, Турчин НИ, Ермоленко ТА. Оценка эффективности лечения остеопороза деносумабом и ибандроновой кислотой. Вісник морської медицини. 2020;4:50-6.

7. Игнатъев АМ, Турчин НИ. Комплексная терапия и реабилитация саркопении в постменопаузе. Актуальні проблеми транспортної медицини. 2020;4(62):79-87.

8. Игнатъев АМ, Турчин НИ, Ермоленко ТА, Манасова ГС, Прутиян ТЛ. Эффективность терапии метаболитами витамина D структурно-функциональных изменений костной ткани у женщин с артериальной гипертензией, ожирением и дефицитом витамина D. *Georgian Medical News*. 2020;6 (303):93-7.

9. Turchin NI. Optimization of complex therapy and rehabilitation of the musculoskeletal system in osteosarcopenia and vitamin D deficiency in postmenopausal women. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020;10(1):27-38.

10. Turchin NI. Rehabilitation measures can restore postural balance in osteosarcopenia. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020;10(3):56-62.

11. Ермоленко ТА, Турчин НИ. «Лучше меньше, да лучше»: новая философия применения витаминно-минеральных комплексов в период беременности и грудного вскармливания. Репродуктивна ендокринологія. 2019;3(47):68-73.

12. Игнатъев АМ, Турчин НИ, Добровольская ЕА. Эффективность таргетной терапии при нарушении метаболизма костной ткани. Метаболический синдром и другие категории дисметаболизма. Материалы республик. науч.-практ. конф. с междунар. участием. Ташкент; 2018. с. 45-6.

13. Turchin NI, Ignatiev AM, Ermolenko TA. Complex correction of structural and functional changes in the musculoskeletal system using kinesitherapy. Abstracts of the World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases. 2018; April 19–22, Krakow, Poland; p. 919.

14. Ignatiev AM, Turchin NI, Ermolenko TA, Prutiian TL. Efficiency of Application of “Huber” Apparatus in Complex Treatment of Osteoporosis. World Congress on osteoporosis, osteoarthritis and musculoskeletal diseases, WCOIOF-ESCEO, 2019; April 4–7, Paris, France; p. 946.

15. Ignatiev AM, Turchin NI, Prutiyan TL. Influence of denosumab on the RANKL/RANK/OPG system and vitamin D level in postmenopausal women. World Congress on osteoporosis, osteoarthritis and musculoskeletal diseases, WCO IOF-ESCEO, 2020; April 2–4, Barcelona.

16. Ігнат'єв ОМ, Єрмоленко ТО, Полівода ОМ, Ярмула КА, Турчин МІ, Кирдогло ГК, Добровольська ОО, Прутіян ТЛ, Шанигін АВ. Сучасні методи діагностики, прогнозування, лікування та профілактики остеопорозу у працівників виробничих підприємств: метод. рекомендації МОЗ України. Київ; 2016. 29 с.

РОЗДІЛ 8
 ВИБІР МЕТОДУ ЛІКУВАННЯ
 ЯК БАГАТОКРИТЕРІАЛЬНА ЗАДАЧА ОЦІНЮВАННЯ

8.1 Критерії оцінки ефективності лікування жінок із остеосаркопенією у постменопаузі

У цьому підрозділі розроблено та запропоновано нові критерії оцінки ефективності лікування жінок з ОСП у ПМ. Ці критерії ґрунтуються на ключових показниках стану здоров'я хворих та дозволяють оцінити ефективність обраного методу лікування за умови різного початкового стану хворих та різних методик кількісного вимірювання цих показників.

Проаналізуємо ефективність лікування у кожній групі хворих, яких лікували різними методами (І група – “Huber” + метаболіти D, II група – кінезитерапія + метаболіти D, група III – метаболіти D). Критерії, за якими будемо оцінювати ефективність лікування, можна побудувати на основі найважливіших показників стану здоров'я пацієнтів, а саме: 25(OH)D, СТх, ОРG, ОК, BMD L1–L4, ехогенності, альгометрії, інклінометрії, кута перистості, динамометрії, «тандем-тесту», тесту «встати та піти», тесту «сісти-встати». Для цього потрібно оцінити динаміку зміни обраних показників.

Збільшення значення показника 25(OH)D в результаті лікування свідчить про позитивні зміни в КМС (табл. 8.1).

Таблиця 8.1

Динаміка 25-гідроксивітаміну D (нг/мл), M±m

Група	Початкові	Через 1 міс.	Через 3 міс.	Через 6 міс.	Через 12 міс.
Група I	11,91±1,35	26,9±1,8*	30,9±2,1*	33,90±2,21*	34,9±1,9*
Група II	11,80±1,57	26,60±1,54*	30,5±2,3*	33,40±1,87*	34,4±2,1*
Група III	12,57±1,30	26,80±1,62*	30,20±2,05*	33,9±1,8*	33,9±2,1*

Примітка. * – p<0,05 порівняно з вихідним рівнем.

Оберемо як критерій відношення значення показника 25(OH)D у наступний період обстеження до значення показника 25(OH)D в попередній період, а також відношення значення показника 25(OH)D через 12 міс. лікування до цього ж значення на початку лікування. Такі відношення обчислимо для кожної групи хворих окремо (табл. 8.2) на основі середніх значень показника 25(OH)D (див. табл. 8.1).

Таблиця 8.2

Динаміка відносного приросту значень показника 25-гідроксिवітаміну D

Приріст показника	Група I	Група II	Група III
$\frac{25(OH)D_{T-31mc}}{25(OH)D_{поч}}$	2,2605	2,2542	2,1321
%*	126,05	125,42	113,21
$\frac{25(OH)D_{T-33mc}}{25(OH)D_{T-31mc}}$	1,1487	1,1466	1,1269
%*	14,87	14,66	12,69
$\frac{25(OH)D_{T-36mc}}{25(OH)D_{T-32mc}}$	1,0971	1,0951	1,0927
%*	9,71	9,51	9,27
$\frac{25(OH)D_{T-312mc}}{25(OH)D_{T-36mc}}$	1,0295	1,0299	1,0273
%*	2,95	2,99	2,73
$\frac{25(OH)D_{T-312mc}}{25(OH)D_{поч}}$	2,9328	2,9153	2,6969
%*	193,28	191,53	169,69

Примітка. * – вказано, на скільки відсотків збільшився показник за два періоди, що порівнюються.

Як бачимо, ефективність методів лікування в усіх групах в перші три місяці лікування є надзвичайно високою – більше ніж у два рази підвищується значення показника 25(OH)D, оскільки медикаментозна корекція 25(OH)D є складовою частиною усіх трьох методів лікування, але в кожний наступний період спостереження темпи росту значення показника 25(OH)D значно сповільнюються, також варто відзначити, що характерні зміни у всіх групах приблизно однакові. Оцінивши співвідношення початкового значення показника 25(OH)D та його значення через 12 міс. лікування, бачимо, що в усіх

групах відбулося дуже значне підвищення значення показника 25(OH)D: в першій групі на 193,28 %, а в другій групі – на 191,53 %, тимчасом як у третій групі значення показника через 12 міс. лікування збільшилося лише на 169,69 %. Діаграма на рис. 8.1 наочно відображає динаміку відносного приросту значень показника 25(OH)D.

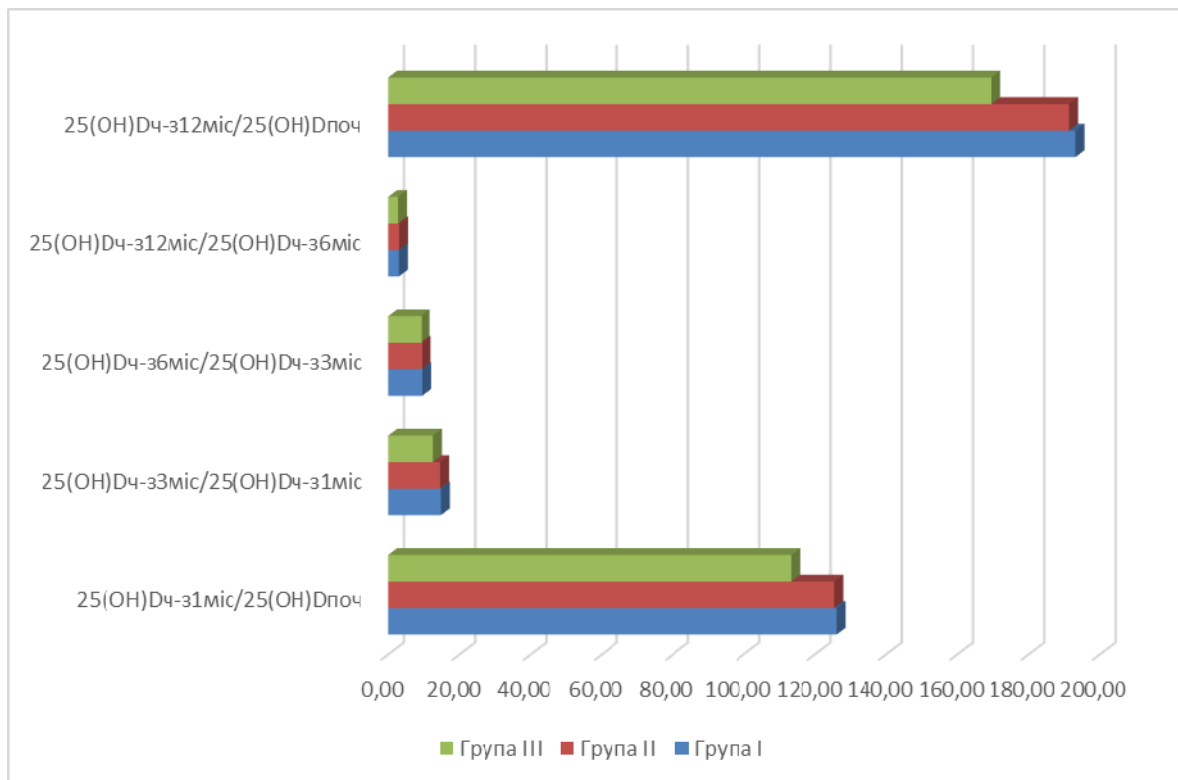


Рис. 8.1 Динаміка відносного приросту значень показника 25(OH)D у жінок трьох груп

Маркером резорбції кісткової тканини є С-термінальний телопептид продукту деградації колагену I типу. Зменшення значення показника СТх в результаті лікування свідчить про позитивні зміни у кістковому ремоделюванні, про ефективність терапії, що проводиться. Ефективність лікування в кожній з груп можна також оцінити, обравши як критерій відсоток, на який зменшилося значення показника СТх в наступний період обстеження порівняно із значенням показника в попередній період, а також відсоток, на який зменшилося значення показника СТх через 12 міс. лікування порівняно із значенням показника на

початку лікування. Значення критерію обчислимо для кожної групи хворих окремо (табл. 8.4) на основі середніх значень показника СТх (табл. 8.3).

Таблиця 8.3

Динаміка показника С-телопептиду колагену І типу
на фоні лікування (ммоль/л), $M \pm m$

Група	Початково	Через 3 міс.	Через 6 міс.
Група І	0,832±0,139	0,624±0,112*	0,541±0,124*
Група ІІ	0,828±0,134	0,702±0,121*	0,623±0,118*
Група ІІІ	0,830±0,137	0,765±0,119	0,687±0,125*

Примітка. * – $p < 0,05$ порівняно з початковим показником.

Ефективність методів лікування в першій та другій групах у перші три місяці лікування суттєво вища, ніж у третій групі, через 6 міс. темпи зменшення показника СТх стають приблизно однаковими в усіх групах, але у першій зменшення показника СТх більш помітне, ніж у другій та третій групах хворих. Оцінивши співвідношення початкового значення показника СТх та його значення через 6 міс. лікування, бачимо, що в першій та другій групах хворих відбулося значне зменшення значення показника СТх: у першій групі на 34,98 %, а в другій групі – на 24,76 %, тимчасом як у третій групі значення показника через 6 міс. лікування зменшилося лише на 17,23 %

Таблиця 8.4

Динаміка відносного приросту значень показника
С-телопептиду колагену І типу

Приріст показника	Група І	Група ІІ	Група ІІІ
$\frac{СТх_{поч} - СТх_{3міс}}{СТх_{3міс}}$	0,25	0,1522	0,0783
%*	25	15,22	7,83
$\frac{СТх_{3міс} - СТх_{6міс}}{СТх_{6міс}}$	0,133	0,1125	0,102
%*	13,3	11,25	10,2
$\frac{СТх_{поч} - СТх_{6міс}}{СТх_{6міс}}$	0,3498	0,2476	0,1723
%*	34,98	24,76	17,23

Примітка. * – вказано, на скільки відсотків зменшився показник за два періоди, що порівнюються.

Дані з табл. 8.4 можна представити графічно в вигляді діаграми (рис. 8.2).

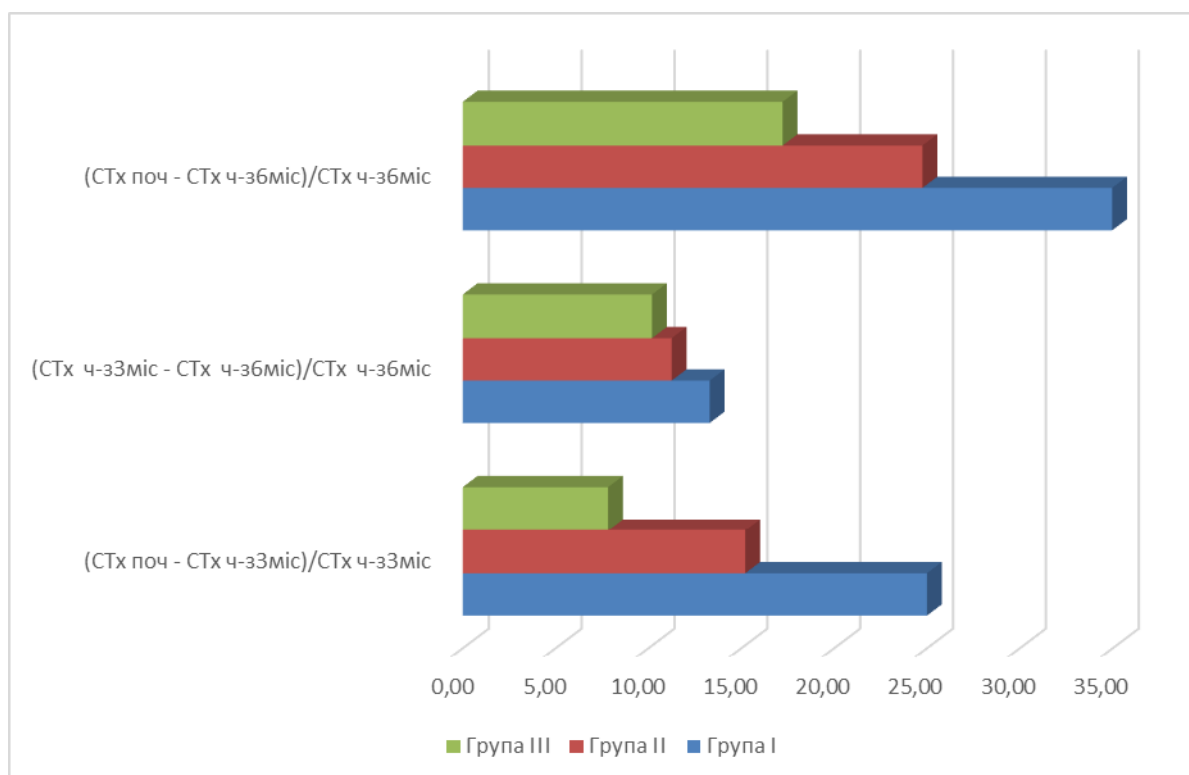


Рис. 8.2 Динаміка відносного зменшення значень показника С-телопептиду колагену І типу, %

Збільшення значення показника OPG в результаті лікування свідчить про позитивні зміни в кістковому ремоделюванні. Оберемо як критерій відношення значення показника OPG в наступний період обстеження до значення показника OPG в попередній період, а також відношення значення показника OPG через 12 міс. лікування до цього ж значення на початку лікування. Такі відношення обчислимо для кожної групи хворих окремо (табл. 8.5) на основі середніх значень показника OPG (табл. 8.6).

Таблиця 8.5

Динаміка вмісту остеопротегерину на фоні лікування (пмоль/л), $M \pm m$

Група	Первинне	Через 6 міс.	Через 12 міс.
Група I	1,14±0,12	1,79±0,15*	1,92±0,13*
Група II	1,16±0,14	1,64±0,16*	1,75±0,12*
Група III	1,18±0,13	1,42±0,12*	1,49±0,15*

Примітка. * – $p < 0,05$ порівняно з початковим показником.

Як бачимо, у перші 6 міс. ефективність методу лікування в першій та другій групах є суттєво вищою, ніж у третій групі хворих, у наступні 6 міс. лікування спостерігається сповільнення росту показника OPG у всіх групах хворих, але у першій групі темпи зростання є найвищими.

Таблиця 8.6

Динаміка відносного приросту значень показника остеопротегерину

Приріст показника	Група I	Група II	Група III
$\frac{\text{OPG через 6 міс}}{\text{OPG перв}}$	1,5702	1,4138	1,2034
%*	45,52	46	28,13
$\frac{\text{OPG через 12 міс}}{\text{OPG через 6 міс}}$	1,0726	1,0671	1,0493
%*	15,71	11,44	7,9
$\frac{\text{OPG через 12 міс}}{\text{OPG перв}}$	1,6842	1,5086	1,2627
%*	68,38	62,7	38,25

Примітка. * – вказано, на скільки відсотків збільшився показник за два періоди, що порівнюються.

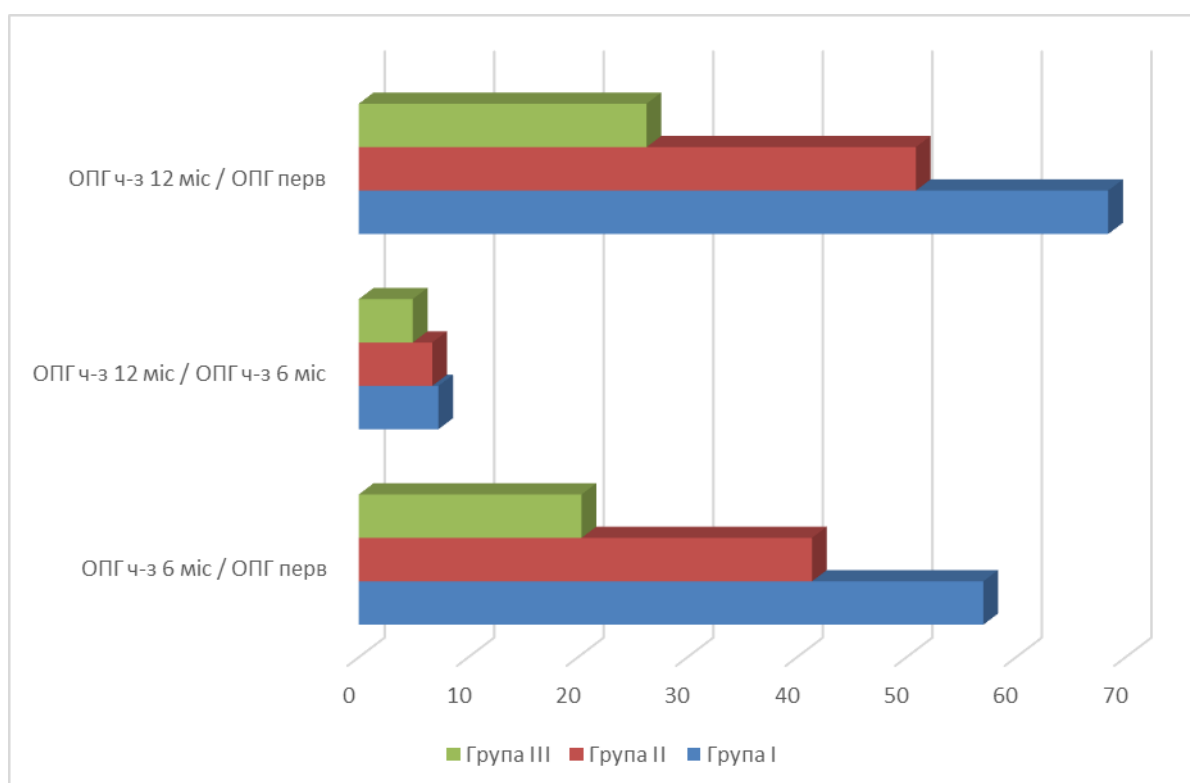


Рис. 8.3 Динаміка відносного приросту значень показника остеопротегерину, %

Оцінивши співвідношення початкового значення показника ORP та його значення через 12 міс. лікування, бачимо, що в першій групі хворих відбулося підвищення значення показника ORP на 68,38 %, у другій групі – на 62,70 %, а у третій групі значення показника через 12 міс. лікування збільшилося лише на 38,25 % (рис. 8.3).

Остеокальцин є маркером формування кісткової тканини. Збільшення значення показника ОК в результаті лікування свідчить про позитивні зміни в процесі кісткоутворення. Оберемо як критерій відношення значення показника ОК в наступний період обстеження до значення показника ОК в попередній період, а також відношення значення показника ОК через 12 міс. лікування до цього ж значення на початку лікування. На основі середніх значень показника ОК (табл. 8.7) обчислимо такі відношення для кожної групи хворих окремо (табл. 8.8).

Таблиця 8.7

Динаміка остеокальцину на фоні лікування (нг/мл), $M \pm m$

Група	Початкові	Через 6 міс.	Через 12 міс.
Група I	13,790±0,139	16,100±0,112*	18,454±0,124*
Група II	13,770±0,134	15,300±0,121*	17,150±0,118*
Група III	13,810±0,137	14,100±0,119	15,100±0,125*

Примітка. * – $p < 0,05$ порівняно з початковим показником.

Таблиця 8.8

Динаміка відносного приросту значень показника остеокальцину

Приріст показника	Група I	Група II	Група III
$\frac{\text{ОК через 6 міс.}}{\text{ОК перв.}}$	0,1675	0,1111	0,021
%*	16,75	11,11	2,1
$\frac{\text{ОК через 12 міс.}}{\text{ОК через 6 міс.}}$	0,146	0,1209	0,0709
%*	14,6	12,09	7,09
$\frac{\text{ОК через 12 міс.}}{\text{ОК перв.}}$	0,3379	0,2455	0,0934
%*	33,79	24,55	9,34

Примітка. * – вказано, на скільки відсотків збільшився показник за два періоди, що порівнюються.

Як бачимо, у перші 6 міс. приріст значення показника ОК у першій та другій групах суттєво вищий, ніж у третій групі (майже у 8 разів вищий в першій групі та більше ніж у 5 разів – у другій).

У наступні 6 міс. темпи приросту у першій групі стали дещо меншими (але все ж найвищими у порівнянні з другою та третьою групами), у другій групі відбулося незначне прискорення темпів росту показника, в третій групі приріст майже у 3,4 рази вищий, ніж за попередні 6 міс. (але суттєво нижчий, ніж у першій та другій групах. Через 12 міс. лікування темпи приросту значення показника ОК становили 33,79 %, що майже в 1,4 разів краще, ніж у другій групі, та в 3,6 разів краще, ніж у третій групі.

Діаграма на рис. 8.4. наочно відображає динаміку відносного приросту значень показника остеокальцину.

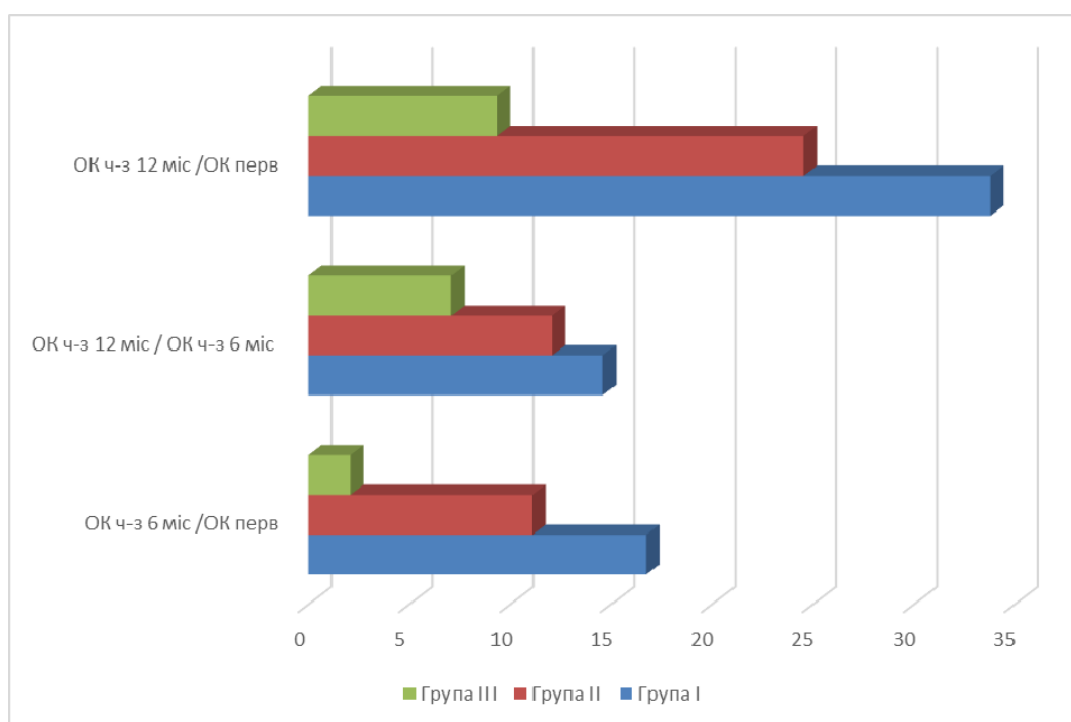


Рис. 8.4 Динаміка відносного приросту значень показника остеокальцину, %

Ефективність лікування в кожній з груп можна також оцінити, обравши як критерій зміни показника BMD L1–L4 (табл. 8.9). Збільшення значення показника BMD L1–L4 в результаті лікування свідчить про позитивні зміни у

набутті кісткової маси. Побудуємо критерій як відношення значення показника BMD L1–L4 через 12 міс. лікування до цього ж значення на початку лікування. Такі відношення обчислимо для кожної групи хворих окремо (табл. 8.10) на основі середніх значень цього показника (табл. 8.9).

Таблиця 8.9

Динаміка мінеральної щільності кісткової тканини
L1–L4 (г/см²) на фоні лікування, M±m

Група	Первинне	Через 12 міс.
Група I	0,601±0,043	0,651±0,043*
Група II	0,598±0,042	0,642±0,039*
Група III	0,602±0,038	0,619±0,038

Примітка. * – p<0,05 порівняно з початковим показником.

Таблиця 8.10

Динаміка відносного приросту значень показника
мінеральної щільності кісткової тканини L1–L4

Група	$\frac{\text{BMD L1 – L4 через 12 міс}}{\text{BMD L1 – L4 перв}}$	%*
Група I	1,0832	8,32
Група II	1,0736	7,36
Група III	1,0282	2,82

Примітка. * – вказано, на скільки відсотків збільшився показник за два періоди, що порівнюються.

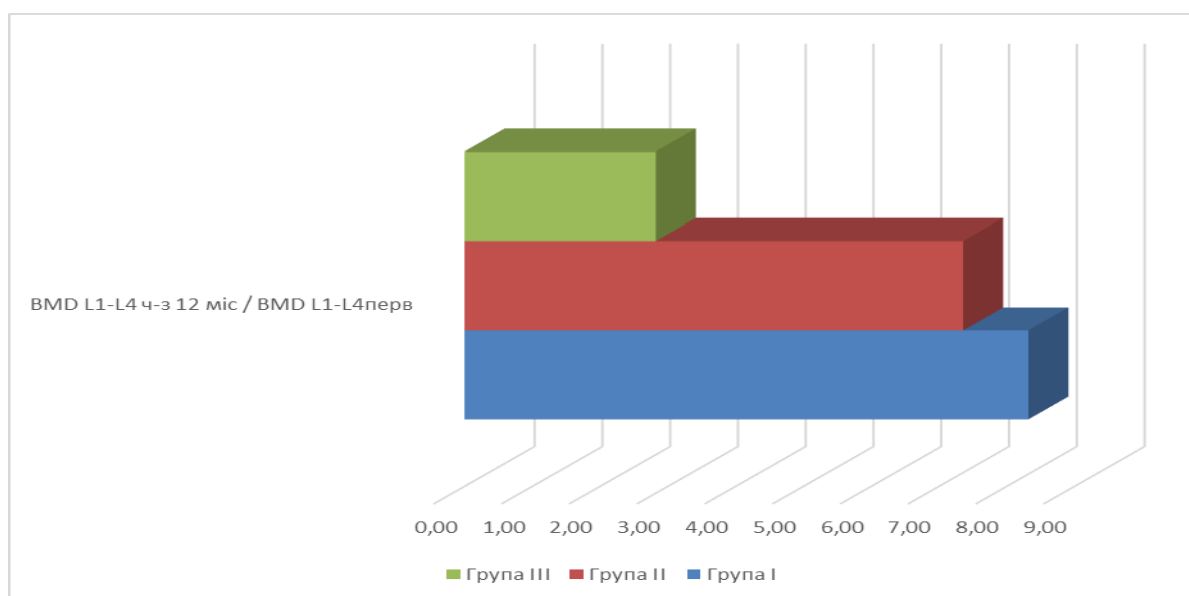


Рис. 8.5 Динаміка відносного приросту значень показника мінеральної щільності кісткової тканини L1–L4, %

Як бачимо, за 12 міс. лікування приріст значення показника BMD L1–L4 у першій групі хворих становив 8,32 %, дещо нижчим виявився приріст даного показника у другій групі (7,36 %), а в третій групі хворих приріст значення показника BMD L1–L4 становив менше ніж 3 % (рис. 8.5, див. табл. 8.10).

Ехогенність також є показником, що характеризує структуру кісткової тканини. Зменшення значення показника ехогенності свідчить про позитивні зміни в скелетно-м'язовій системі. Тож оберемо як критерій відсоток, на який зменшилося значення показника ехогенності в наступний період обстеження порівняно із значенням цього показника в попередній період, а також відсоток, на який зменшилося значення показника ехогенності через 12 міс. лікування порівняно із значенням показника на початку лікування. Такі відношення обчислимо для кожної групи хворих окремо (табл. 8.11) на основі середніх значень показника ехогенності.

Таблиця 8.11

Динаміка відносного зменшення значень показника ехогенності

Приріст показника	Група I	Група II	Група III
$\frac{\text{ЕХО через 6 міс}}{\text{ЕХО перв}}$	0,2255	0,1971	0,0521
%*	22,55	19,71	5,21
$\frac{\text{ЕХО через 12 міс}}{\text{ЕХО через 6 міс}}$	0,2947	0,2172	0,0986
%*	29,47	21,72	9,86
$\frac{\text{ЕХО через 12 міс}}{\text{ЕХО перв}}$	0,4538	0,3715	0,1456
%*	45,38	37,15	14,56

Примітка. * – вказано, на скільки відсотків зменшився показник за два періоди, що порівнюються.

У перші 6 міс. ефективність методу лікування в першій та другій групах є значно вищою, ніж у третій групі хворих, в наступні 6 міс. лікування спостерігається аналогічне співвідношення між показниками ехогенності у хворих трьох груп, при цьому в першій групі спостерігаються більш високі темпи зменшення показника, ніж у другій групі хворих. Оцінивши співвідношення

початкового значення показника ехогенності та його значення через 12 міс. лікування, бачимо, що у першій групі хворих відбулося зменшення цього показника на 45,38 %, у другій групі на 37,15 %, а у третій групі значення показника через 12 міс. лікування зменшилося лише на 14,56 % (рис. 8.6).

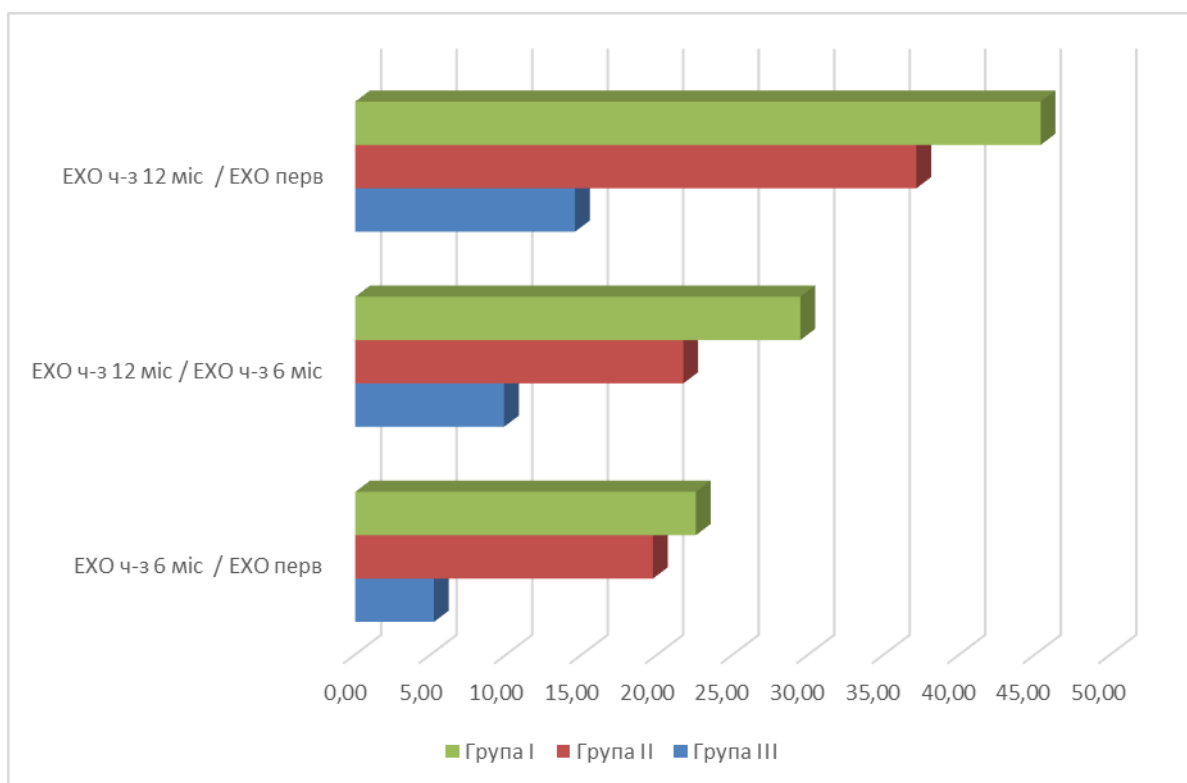


Рис. 8.6 Динаміка відносного зменшення значень показника ехогенності, %

Одним із важливих показників якості життя хворих є оцінка больового синдрому, який можна здійснити за допомогою альгометрії. Збільшення порогового значення больового синдрому свідчить про позитивні зміни у КМС (табл. 8.12).

Таблиця 8.12

Динаміка показника альгометрії (бали)

Група	Первинне	Через 6 міс.	Через 12 міс.
Група I	57,31±2,80	83,4±2,7*	96,5±3,1*
Група II	56,30±2,56	82,2±2,5*	91,6±3,5*
Група III	58,30±2,71	74,7±3,1*	84,6±2,9*

Примітка. * – $p < 0,05$ порівняно з початковим показником.

Оберемо як критерій відношення значення показника альгометрії в наступний період обстеження до значення показника альгометрії в попередній період, а також відношення значення показника альгометрії через 12 міс. лікування до цього ж значення на початку лікування.

Такі відношення обчислимо для кожної групи (табл. 8.13) на основі середніх значень показника альгометрії (див. табл. 8.12).

Таблиця 8.13

Динаміка відносного приросту значень показника альгометрії

Приріст показника	Група I	Група II	Група III
$\frac{\text{АЛЬГОчерез6міс}}{\text{АЛЬГОперв}}$	1,4552	1,46	1,2813
%*	45,52	46	28,13
$\frac{\text{АЛЬГОчерез12міс}}{\text{АЛЬГОчерез6міс}}$	1,1571	1,1144	1,079
%*	15,71	11,44	7,9
$\frac{\text{АЛЬГОчерез12міс}}{\text{АЛЬГОперв}}$	1,6838	1,627	1,3825
%*	68,38	62,7	38,25

Примітка. * – вказано, на скільки відсотків збільшився показник за два періоди, що порівнюються.

У перші 6 міс. ефективність методу лікування в першій та другій групах є однаковою, але значно вищою, ніж у третій групі хворих, у наступні 6 міс. лікування спостерігається значне сповільнення росту показника альгометрії в усіх групах хворих. Оцінивши співвідношення початкового значення показника альгометрії та його значення через 12 міс. лікування, бачимо, що в першій групі хворих відбулося підвищення значення показника альгометрії на 68,38 %, у другій групі – на 62,70 %, а у третій групі значення показника через 12 міс. лікування збільшилося лише на 38,25 %.

Діаграма на рис. 8.7 ілюструє дані з табл. 8.13.

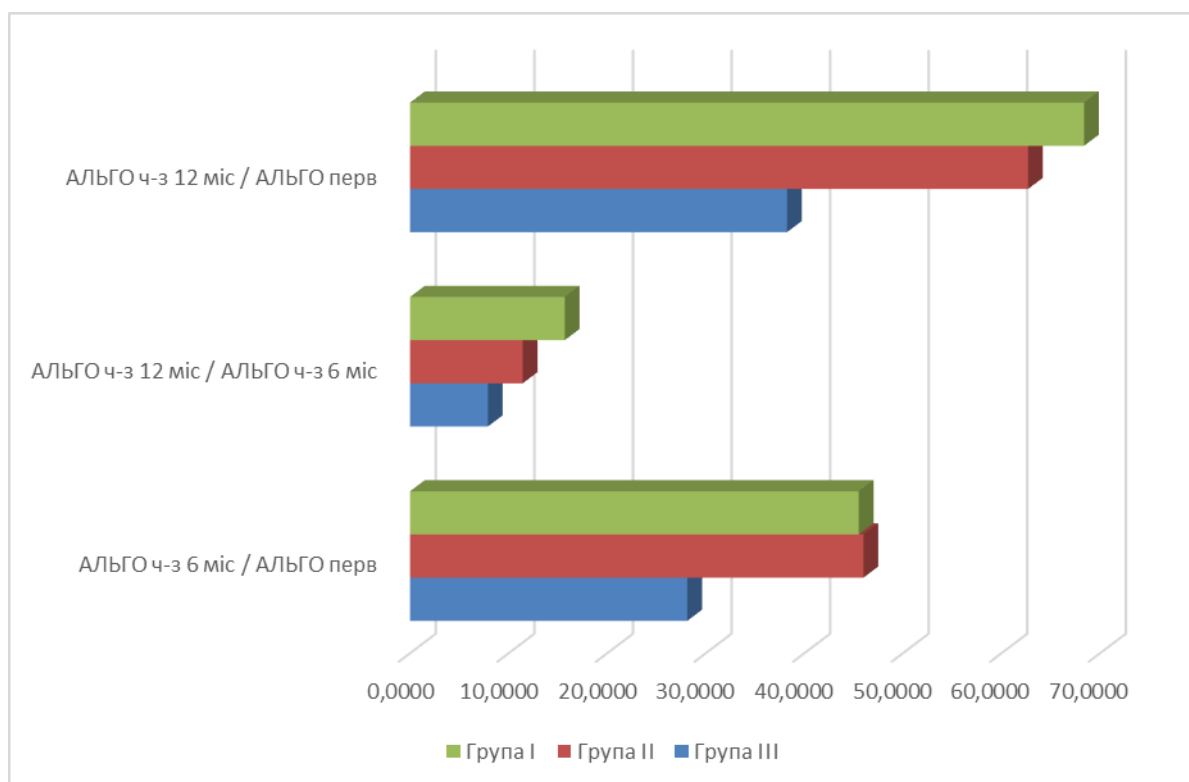


Рис. 8.7 Динаміка відносного приросту значень показника альгометрії у хворих трьох груп, %

Інклінометрія дозволяє встановити межі рухливості суглобів і тому також є важливим показником якості життя хворої людини. Тому ефективність лікування в кожній з груп можна оцінити, обравши як критерій зміни показника інклінометрії. Збільшення значення показника інклінометрії є однією із цілей проведеного лікування. Середні значення показника наведені в табл. 8.14.

Таблиця 8.14

Динаміка інклінометрії на фоні лікування, $M \pm m$

Група	Первинне	Через 6 міс.	Через 12 міс.
Група I	60,07±1,92	76,8±2,1	91,30±2,51
Група II	60,30±1,87	71,2±2,5	82,8±2,6
Група III	62,10±2,05	67,9±1,9	70,80±2,48

Побудуємо критерій як відношення значення показника інклінометрії в наступний період обстеження до значення показника інклінометрії в

попередній період, а також відношення значення показника інклінометрії через 12 міс. лікування до цього ж значення на початку лікування. Такі відношення обчислимо для кожної групи хворих окремо (табл. 8.15) на основі середніх значень показника інклінометрії (див. табл. 8.14).

Таблиця 8.15

Динаміка відносного приросту значень показника інклінометрії

Приріст показника	Група I	Група II	Група III
$\frac{\text{ІНКЛІНОчерез6міс}}{\text{ІНКЛІНОперв}}$	1,2785	1,1808	1,0934
%*	27,85	18,08	9,34
$\frac{\text{ІНКЛІНОчерез12міс}}{\text{ІНКЛІНОчерез6міс}}$	1,1888	1,1629	1,0427
%*	18,88	16,29	4,27
$\frac{\text{ІНКЛІНОчерез12міс}}{\text{ІНКЛІНОперв}}$	1,477	1,4511	1,1401
%*	51,99	37,31	14,01

Примітка. * – вказано, на скільки відсотків збільшився показник за два періоди, що порівнюються.

Як бачимо, у перші 6 міс. темпи росту значення показника інклінометрії в першій групі хворих є найвищими (в 1,5 рази краще, ніж у другій групі, та майже у 3 рази краще, ніж у третій групі), у другій групі є майже в 2 рази вищими у порівнянні з третьою групою.

В наступні 6 міс. лікування темпи росту значення показника знижуються в усіх групах, але в першій та другій групах хворих приріст у 4–4,5 рази вищий, ніж у третій групі. У цілому, за 12 міс. лікування збільшення значення показника інклінометрії у першій групі хворих становило 51,99 %, нижчим виявився приріст даного показника у другій групі (37,31 %), а в третій групі хворих приріст значення показника інклінометрії становив лише 14,01 %. Таким чином, застосування апарата “Huber” у комплексному лікуванні надає суттєві переваги в розвитку обсягу рухів хребта.

Ілюстрація значень з табл. 8.15 представлена на рис. 8.8.

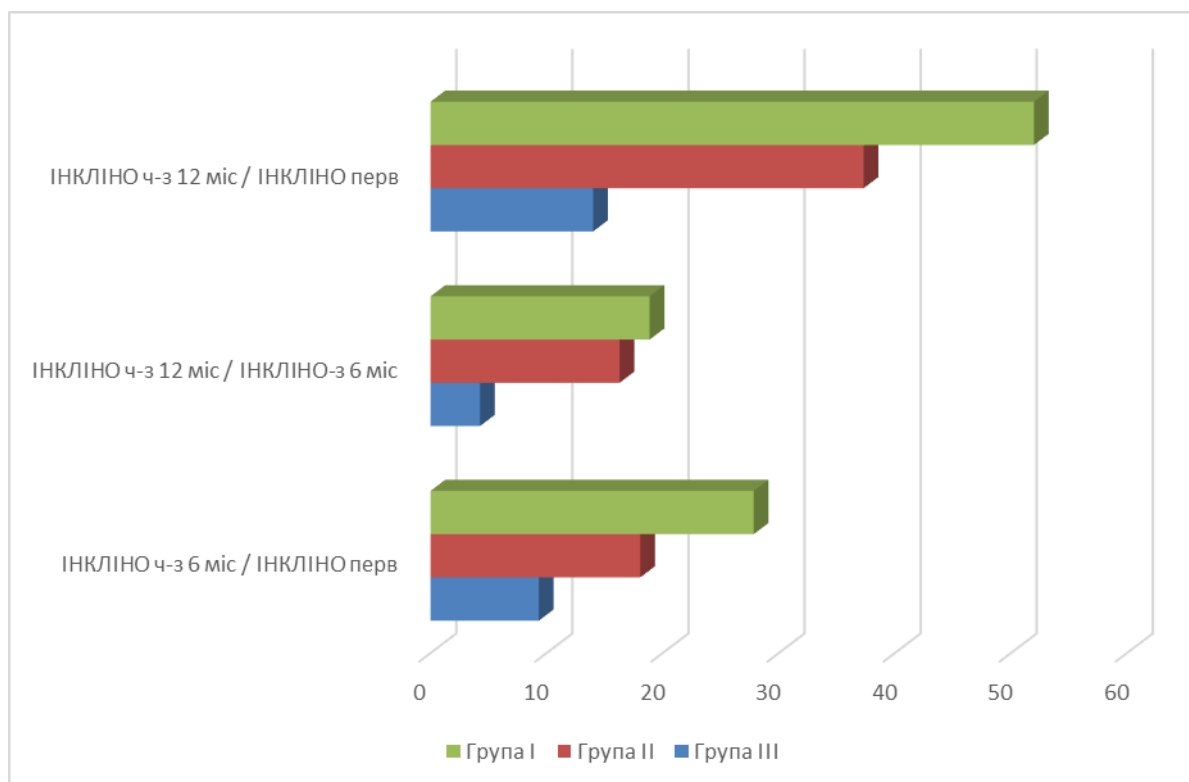


Рис. 8.8 Динаміка відносного приросту значень показника інклінометрії, %

Аналогічно до того, як це було зроблено вище, побудуємо критерій якості лікування хворих на основі значення кута перистості (табл. 8.16): відношення значення кута перистості в наступний період обстеження до значення кута перистості в попередній період, а також відношення значення кута перистості через 12 міс. лікування до цього ж значення на початку лікування.

Таблиця 8.16

Динаміка кута перистості ($^{\circ}$), $M \pm m$

Група	Первинне	Через 6 міс.	Через 12 міс.
Група I	11,56 \pm 0,45	14,60 \pm 0,38*	18,50 \pm 0,41*
Група II	11,35 \pm 0,38	12,40 \pm 0,39	13,50 \pm 0,38*
Група III	11,42 \pm 0,43	12,00 \pm 0,41	12,50 \pm 0,42

Примітка. * – $p < 0,05$ порівняно з початковим показником.

Такі відношення обчислимо для кожної групи хворих окремо (табл. 8.17) на основі середніх значень кута перистості (див. табл. 8.16). У перші 6 міс. ефективність методу лікування за даним критерієм у першій групі є значно вищою, ніж у другій групі (майже в три рази більша), та у порівнянні з третьою

групою майже в п'ять разів вища. В наступні 6 міс. лікування спостерігається така ж тенденція. Оцінивши співвідношення початкового значення кута перистості та його значення через 12 міс. лікування, бачимо, що у першій групі хворих відбулося дуже значне збільшення кута перистості – 60,03 %, у другій групі – на 18,94 %, що в два рази краще, ніж у третій групі.

Таблиця 8.17

Динаміка відносного приросту значень кута перистості

Приріст показника	Група I	Група II	Група III
$\frac{\text{КУТ через 6 міс}}{\text{КУТ перв}}$	1,263	1,0925	1,0508
%*	26,3	9,25	5,08
$\frac{\text{КУТ через 12 міс}}{\text{КУТ через 6 міс}}$	1,2671	1,0887	1,0417
%*	26,71	8,87	4,17
$\frac{\text{КУТ через 12 міс}}{\text{КУТ перв}}$	1,6003	1,1894	1,0946
%*	60,03	18,94	9,46

Примітка. * – вказано, на скільки відсотків збільшився показник за два періоди, що порівнюються.

Діаграма на рис. 8.9 наочно відображає динаміку відносного приросту значень кута перистості.

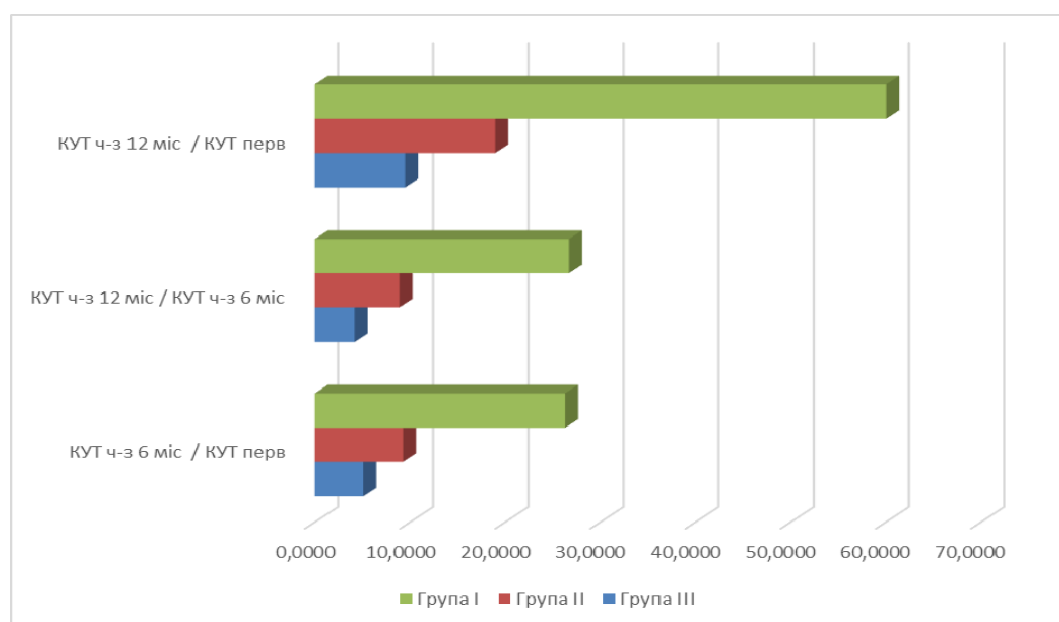


Рис. 8.9 Динаміка відносного приросту значень кута перистості, %

Побудуємо критерій оцінки якості лікування на основі показника динамометрії як відношення значення цього показника в наступний період обстеження до значення показника динамометрії в попередній період, а також відношення значення показника динамометрії через 12 міс. лікування до цього ж значення на початку лікування. На основі середніх значень показника динамометрії (див. табл. 8.18) такі відношення обчислимо для кожної групи хворих окремо (табл. 8.19).

Таблиця 8.18

Динаміка динамометрії (кг), $M \pm m$

Група	Первинне	Через 6 міс.	Через 12 міс.
Група I	10,10±0,68	18,3±0,7*	22,50±0,68*
Група II	11,30±0,57	16,50±0,65*	19,80±0,57*
Група III	11,40±0,75	14,50±0,54	15,30±0,62

Примітка. * – $p < 0,05$ порівняно з початковим показником

Таблиця 8.19

Динаміка відносного приросту значень показника динамометрії

Приріст показника	Група I	Група II	Група III
$\frac{\text{ДИНАМОчерез6міс}}{\text{ДИНАМОперв}}$	1,8119	1,4602	1,2719
%*	81,19	46,02	27,19
$\frac{\text{ДИНАМОчерез12міс}}{\text{ДИНАМОчерез6міс}}$	1,2295	1,2	1,0552
%*	22,95	20,0	5,52
$\frac{\text{ДИНАМОчерез12міс}}{\text{ДИНАМОперв}}$	2,2277	1,7522	1,3421
%*	122,8	75,22	34,21

Примітка. * – вказано, на скільки відсотків збільшився показник за два періоди, що порівнюються.

Як бачимо, у перші 6 міс. темпи росту значення показника динамометрії в першій групі є значними та майже вдвічі більшими за темпи росту показника динамометрії у другій групі, а у порівнянні з третьою групою – втричі більші. У наступні 6 міс. лікування темпи росту значення показника динамометрії сповільнюються в усіх групах хворих, причому у першій та другій групах

хворих ці значення є близькими, а в третій групі темпи росту значення показника динамометрії майже в чотири рази менші, ніж у першій та другій. У цілому, за 12 міс. лікування приріст значення показника динамометрії у першій групі хворих становив 122,77 %, нижчим виявився приріст даного показника у другій групі (75,22 %), а в третій групі хворих приріст значення показника динамометрії дорівнював 34,21 %. Все сказане вище відображено на рис. 8.10.

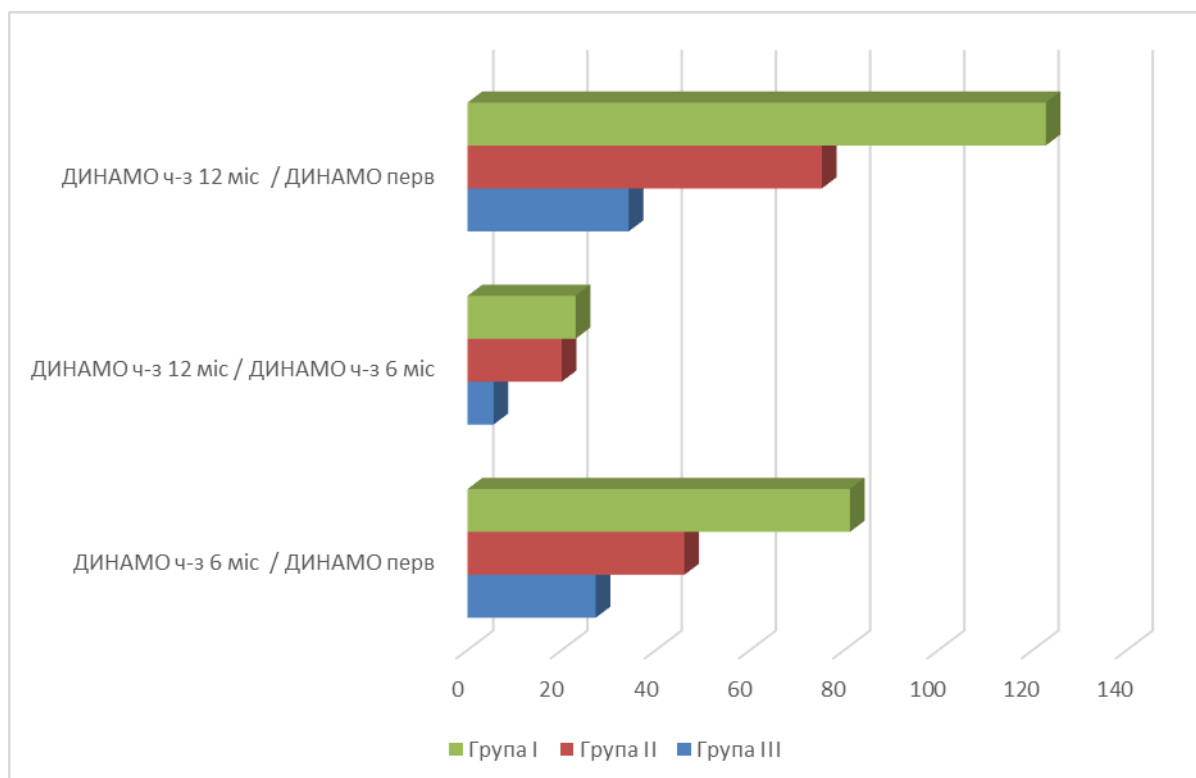


Рис. 8.10 Динаміка відносного приросту значень показника динамометрії, %

Аналогічно до того, як це було зроблено вище, побудуємо критерій якості лікування хворих на основі результатів «тандем-тесту» (табл. 8.20): відношення результатів «тандем-тесту» в наступний період обстеження до результатів «тандем-тесту» в попередній період, а також відношення результатів «тандем-тесту» через 12 місяців лікування до цього ж значення на початку лікування.

Такі відношення обчислимо для кожної групи хворих окремо (табл. 8.21) на основі середніх значень результатів «тандем-тесту» (див. табл. 8.20).

Таблиця 8.20

Динаміка «тандем-тесту» (с) , $M \pm m$

Група	Первинне	Через 6 міс.	Через 12 міс.
Група I	8,34±0,45	11,5±0,51	15,3±0,54*
Група II	8,37±0,42	9,38±0,65	12,2±0,51*
Група III	8,28±0,38	9,05±0,45	10,2±0,43

Примітка. * – $p < 0,05$ порівняно з початковим показником.

Таблиця 8.21

Динаміка відносного приросту значень «тандем-тесту»

Приріст показника	Група I	Група II	Група III
$\frac{\text{ТАНДЕМчерез6міс}}{\text{ТАНДЕМперв}}$	1,3789	1,1207	1,093
%*	37,89	12,07	9,3
$\frac{\text{ТАНДЕМчерез12міс}}{\text{ТАНДЕМчерез6міс}}$	1,3304	1,3006	1,1271
%*	33,04	30,06	12,71
$\frac{\text{ТАНДЕМчерез12міс}}{\text{ТАНДЕМперв}}$	1,8345	1,4576	1,2319
%*	83,45	45,76	23,19

Примітка. * – вказано, на скільки відсотків збільшився показник за два періоди, що порівнюються.

Як бачимо, у перші 6 міс. темпи росту значень показника «тандем-тесту» в першій групі є значно вищими, ніж у другій групі (в три рази більші) та у порівнянні з третьою групою – у чотири рази вищі. В наступні 6 міс. лікування спостерігається сповільнення темпів росту показника «тандем-тесту» у першій групі при його збільшенні у другій та незначному збільшенні у третій групі. Загалом через 12 міс. лікування у першій групі хворих відбулося значне збільшення показника «тандем-тесту» – на 83,45 %, в другій групі – на 45,76 %, що майже в два рази краще, ніж у третій групі. Діаграма на рис. 8.11 наочно відображає динаміку відносного приросту результатів «тандем-тесту».

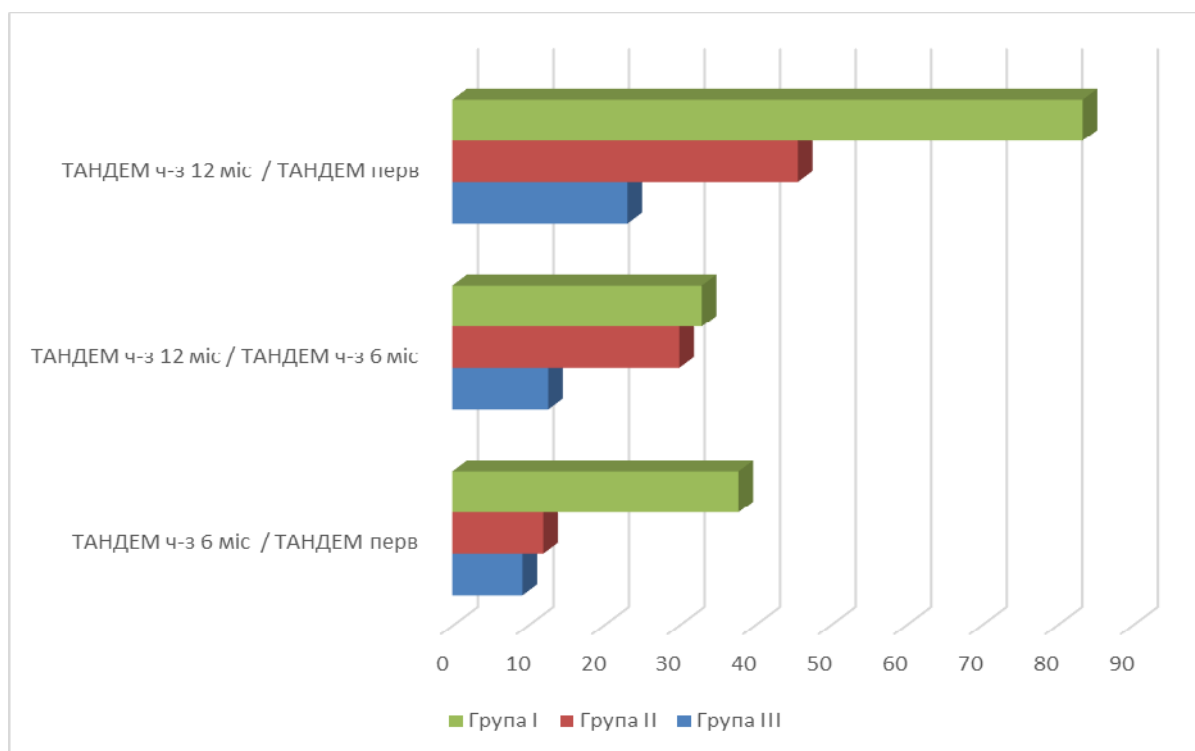


Рис. 8.11 Динаміка відносного приросту результатів «тандем-тесту», %

Тест «встати та піти» є одним з основних методів оцінки стійкості руху хворого. Середні значення показника наведені в табл. 8.22. Зменшення значення результатів тесту «встати та піти» внаслідок лікування свідчить про позитивні зміни в КМС. Тож оберемо як критерій відсоток, на який зменшилося значення результатів тесту «встати та піти» в наступний період обстеження порівняно із значенням результатів тесту «встати та піти» в попередній період, а також відсоток, на який зменшилося значення показника результатів тесту «встати та піти» через 12 міс. лікування порівняно зі значенням показника на початку лікування. Значення критерію обчислимо для кожної групи хворих окремо (табл. 8.23) на основі середніх значень результатів тесту «встати та піти» (див. табл. 8.22).

Таблиця 8.22

Динаміка «встати та піти» (с)

Група	Первинне	Через 6 міс.	Через 12 міс.
Група I	13,30±0,42	10,30±0,38*	8,65±0,37*
Група II	13,20±0,57	11,80±0,34	10,50±0,38*
Група III	13,60±0,48	12,90±0,38	12,10±0,41

Примітка. * – $p < 0,05$ порівняно з початковим показником.

Таблиця 8.23

Динаміка відносного зменшення значень результатів тесту «встати та піти»

Приріст показника	Група I	Група II	Група III
$\frac{ВЙ_{поч} - ВЙ_{ч-з3міс}}{ВЙ_{ч-з3міс}}$	0,2256	0,1061	0,0515
%*	22,56	10,61	5,15
$\frac{ВЙ_{ч-з3міс} - ВЙ_{ч-з6міс}}{ВЙ_{ч-з6міс}}$	0,1602	0,1314	0,062
%*	16,02	13,14	6,2
$\frac{ВЙ_{поч} - ВЙ_{ч-з6міс}}{ВЙ_{ч-з6міс}}$	0,3496	0,2235	0,1103
%*	34,96	22,35	11,03

Примітка. * – вказано, на скільки відсотків зменшився показник за два періоди, що порівнюються.

За даним критерієм бачимо, що найкращими є результати у першій групі хворих протягом перших 6 міс. лікування, у другій групі хворих значення критерію у 2 рази менші, а в третій – у 4 рази менші, ніж у першій (рис.8.12).

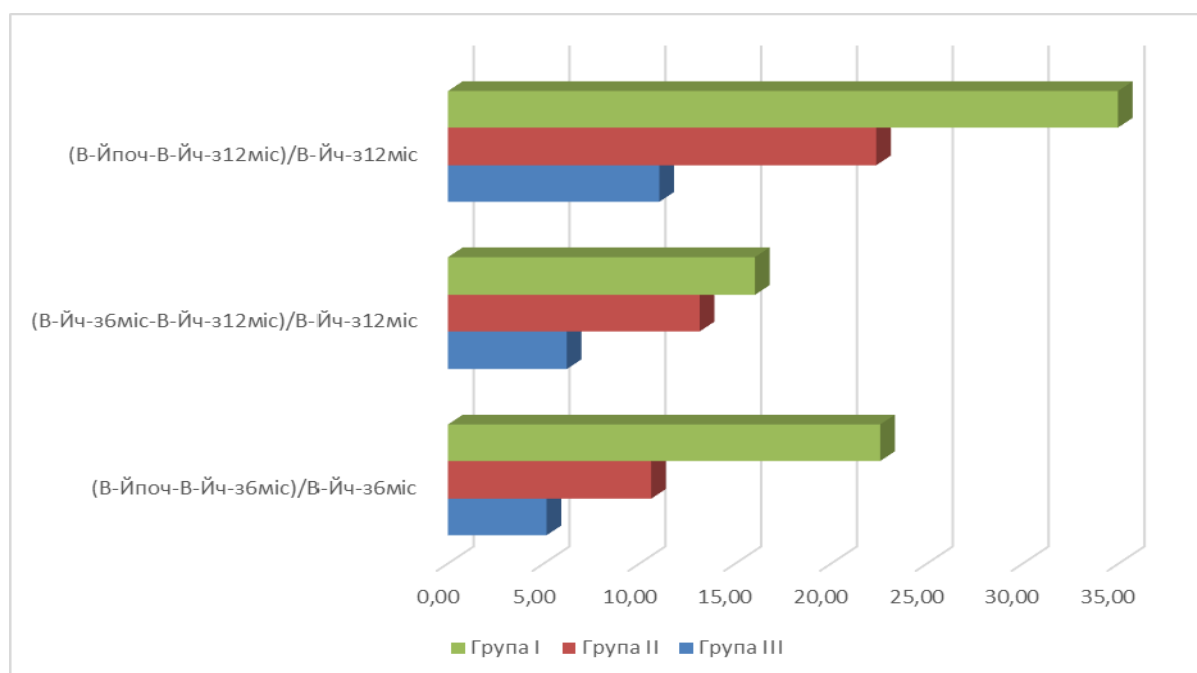


Рис. 8.12 Динаміка відносного зменшення значень результатів тесту «встати та піти», %

Аналогічно до критерію на основі «тандем-тесту», спостерігається зменшення значення критерію в першій групі в наступні 6 міс. лікування та незначне збільшення значення критерію у другій та в третій групах. За результатами лікування протягом 12 міс. значення даного критерію становило 34,96; 22,35 та 11,03 % у кожній групі відповідно. Діаграма на рис. 8.12 наочно ілюструє динаміку значень критерію якості на основі тесту «встати та піти».

Тест «сісти-встати» (С-В) також є важливим в оцінці результатів. Зменшення значення результатів тесту «сісти-встати» під впливом лікування свідчить про позитивні зміни в КМС. Побудуємо критерій оцінки ефективності лікування, джерелом якого будуть результати тесту «сісти-встати» як відсоток, на який зменшилося значення результатів тесту «сісти-встати» в наступний період обстеження порівняно зі значенням показника в попередній період, а також відсоток, на який зменшилося значення результатів тесту «сісти-встати» через 12 міс. лікування порівняно зі значенням показника на початку лікування. Значення критерію обчислимо для кожної групи хворих окремо (табл. 8.25) на основі середніх значень результатів тесту «сісти-встати» (див. табл. 8.24).

Таблиця 8.24

Динаміка тесту «сісти-встати» (с), $M \pm m$

Група	Первинне	Через 6 міс.	Через 12 міс.
Група I	13,50±0,61	11,50±0,51*	8,10±0,62*
Група II	13,43±0,54	12,10±0,53	9,30±0,56*
Група III	13,57±0,62	13,1±0,6	11,50±0,53

Примітка. * – $p < 0,05$ порівняно з початковим показником.

За перші 6 міс. значення результатів тесту «сісти-встати» у першій групі зменшилося на 14,81 %, що в 1,5 рази краще, ніж у другій групі, та у 4,3 рази краще, ніж у третій групі. У наступні 6 міс. темпи зменшення значення результатів тесту «сісти-встати» значно зросли та найкращими були у першій групі хворих. У цілому, через 12 міс. лікування у хворих першої групи показник становив 40 %, що в 1,3 разів краще, ніж у другій групі, та в 2,6 разів краще, ніж у третій групі.

Динаміка відносного зменшення значень
результатів тесту «сісти-встати»

Приріст показника	Група I	Група II	Група III
$\frac{C - B_{\text{поч}} - C - B_{\text{ч-з6міс}}}{C - B_{\text{ч-з6міс}}}$	0,1481	0,099	0,0346
%*	14,81	9,9	3,46
$\frac{C - B_{\text{ч-з6міс}} - C - B_{\text{ч-з12міс}}}{C - B_{\text{ч-з12міс}}}$	0,2957	0,2314	0,1221
%*	29,57	23,14	12,21
$\frac{C - B_{\text{поч}} - C - B_{\text{ч-з12міс}}}{C - B_{\text{ч-з12міс}}}$	0,4	0,3075	0,1525
%*	40	30,75	15,25

Примітка. * – вказано, на скільки відсотків зменшився показник за два періоди, що порівнюються.

Значення запропонованого критерію оцінки якості лікування представлено на діаграмі (рис. 8.13).

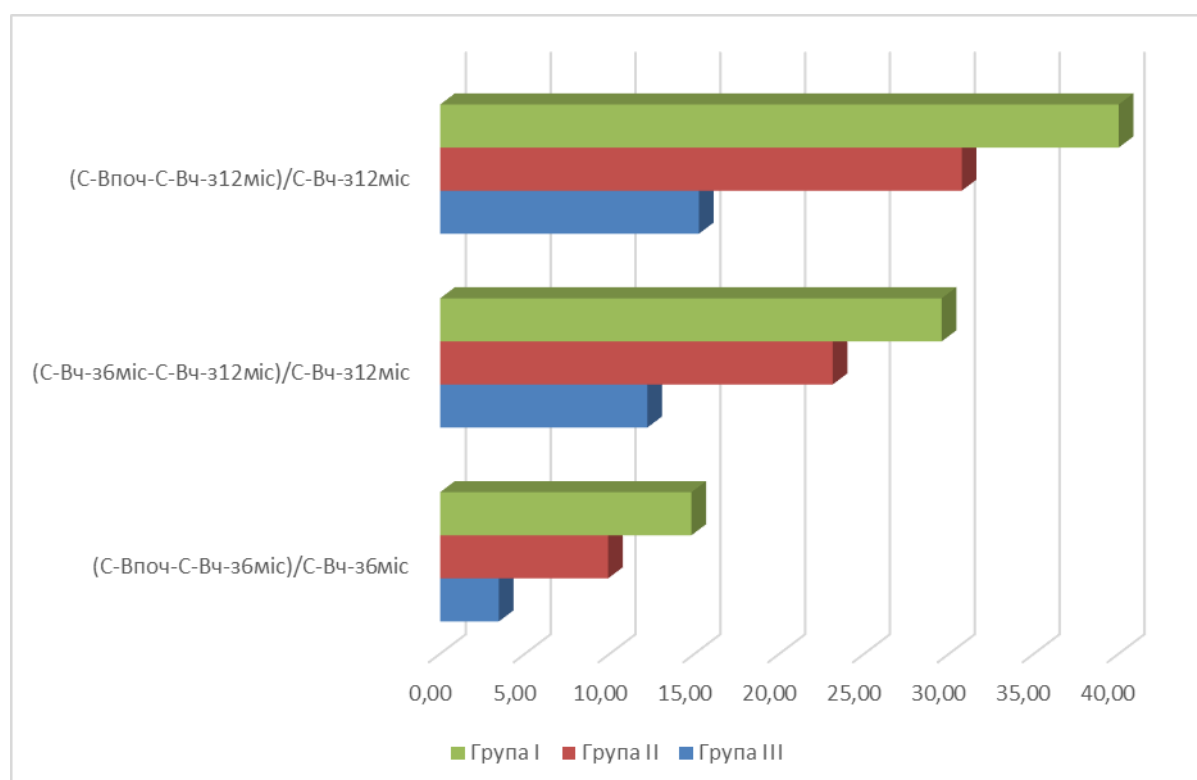


Рис. 8.13 Динаміка відносного зменшення значень результатів тесту «сісти-встати», %

Отже, розроблені показники ефективності дозволяють оцінити ефект від лікування різними методами навіть в умовах різного початкового стану хворих. Використання запропонованих критеріїв ефективності методів лікування дозволить об'єктивніше порівнювати результати лікування хворих різними методами.

8.2 Визначення коефіцієнтів важливості розроблених критеріїв оцінки ефективності лікування жінок у постменопаузі з остеосаркопенією за допомогою методу аналізу ієрархій

Метод аналізу ієрархій (МАІ) є ефективним інструментом в прийнятті рішень, коли необхідно обрати одну з альтернатив для розв'язання певної проблеми, особливо, якщо рішення приймається групою експертів, кожний з яких віддає перевагу певним критеріям в оцінці альтернатив. Засновником методу є Т. Л. Сааті [338], ознайомитися із методикою прийняття рішень за допомогою методу аналізу ієрархій можна в додатку Г.

У попередньому підрозділі 8.1 нами було розроблено та запропоновано критерії, що ґрунтуються на ключових показниках стану здоров'я хворих і дозволяють оцінити ефективність обраного методу лікування. Кожний з цих критеріїв можна застосувати окремо, але вибір критерію залежатиме від особи, яка приймає рішення, тобто від лікаря. По-перше, який з критеріїв найважливіший? А який найменш важливий? Взагалі, як розташувати критерії за ступенем важливості? Але тут, по-друге, виникає інша проблема: з позиції травматолога чи з позиції реабілітолога здійснювати вибір чи оцінювати важливість критеріїв? Саме для розв'язання таких проблем застосовується метод аналізу ієрархій: можна врахувати оцінки і травматолога і реабілітолога та прийняти рішення, в якому будуть враховані думки обох експертів.

Отже, застосовуючи метод аналізу ієрархій, на першому етапі побудуємо ієрархію задачі вибору методу лікування та визначимо елементи кожного рівня (рис. 8.14).

Рівні ієрархії

Рівень 1

Мета

Рівень 2

Експерти

Рівень 3

Критерії

Рівень 3

Альтернативи

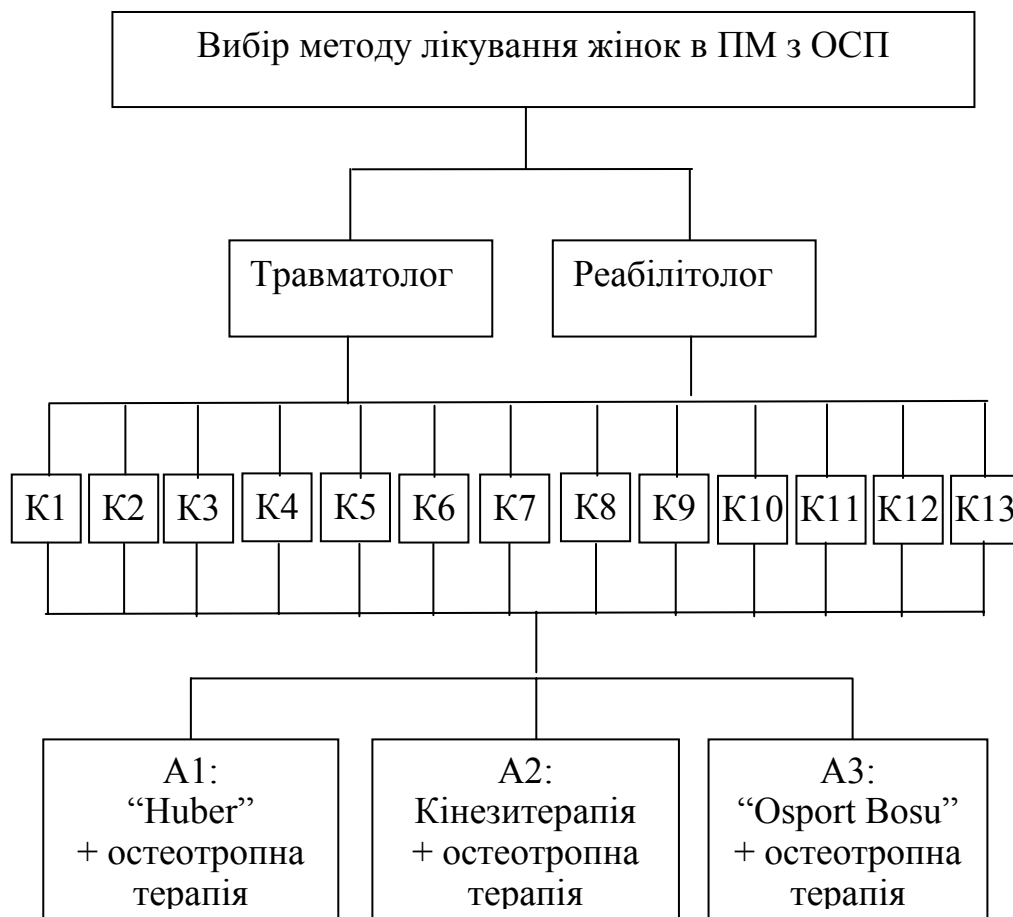


Рис. 8.14 Структура ієрархії задачі вибору методу лікування

Зауважимо, що мета – вибір методу лікування – посідає головне місце – це перший рівень ієрархії; експерти розміщуються на другому рівні ієрархії – це лікар-травматолог та лікар-реабілітолог; критерії (K1–K13) – на третьому, це відносне збільшення значень показника 25(OH)D, відносне зменшення значень показника СТх, відносне збільшення значень показника ОРР, відносне збільшення значень показника ОК, відносне збільшення значень показника BMD L1–L4, відносне зменшення значень показника ехогенності, відносне збільшення значень показника альгометрії, відносне збільшення значень показника інклінометрії, відносне збільшення значень показника кута перистості, відносне збільшення значень показника динамометрії, відносне збільшення значень результатів «тандем-тесту» відносне зменшення значень результатів тесту «встати та піти», відносне зменшення значень результатів

тесту «сісти-встати»; альтернативи (методи лікування “Huber” + метаболіти, кінезитерапія + метаболіти, метаболіти) – на четвертому, останньому, рівні ієрархії.

Перейдемо до парних порівнянь, зауважуючи, що кожний з експертів проводить порівняння окремо згідно із загальною метою, але спираючись на власний досвід та надаючи перевагу критеріям, які, з його точки зору, є важливішими, ніж інші. У табл. 8.26, 8.27 наведені парні порівняння тринадцяти критеріїв, складені на основі шкали Сааті (табл. Г.1, додаток Г), за допомогою яких визначається кращий метод лікування.

Таблиця 8.26

Парні порівняння критеріїв оцінки ефективності лікування
з точки зору лікаря-травматолога

Показник	25(OH)D	СТх	OPG	BMD L1–L5	Альгометрія	Інклінометрія	Кут перистості	динамометрія	«тандем-тест»	«встати та піти»	«сісти-встати»	ОК	Ехогенність
25(OH)D	1	8	3	2	9	7	7	9	8	9	9	5	9
СТх	1/8	1	1/6	6	1	8	5	1/3	1/3	1/3	1/3	1/4	8
OPG	1/3	6	1	2	7	5	5	7	6	7	7	3	8
BMD L1–L5	1/2	1/6	1/6	1	7	6	7	8	7	8	7	1	7
Альгометрія	1/9	1	1/7	1/7	1	2	1/5	1/3	2	2	2	1/5	1/5
Інклінометрія	1/7	1/8	1/5	1/6	1/2	1	1	1/2	1/2	1/2	1/2	1/3	2
Кут перистості	1/7	1/5	1/5	1/7	5	1	1	5	3	3	3	1/3	3
Динамометрія	1/9	3	1/7	1/8	3	2	1/5	1	1/2	1	1	1/4	8
«Тандем-тест»	1/8	3	1/6	1/7	1/2	2	1/3	2	1	2	3	1/3	1
«Встати та піти»	1/9	3	1/7	1/8	1/2	2	1/3	1	1/2	1	1	1/4	1
«Сісти-встати»	1/9	3	1/7	1/7	1/2	2	1/3	1	1/3	1	1	1/4	1
Ехогенність	1/9	1/8	1/8	1/7	5	1/2	1/3	1/8	1	1	1	1/5	1
ОК	1/5	4	1/3	1	5	3	3	4	3	4	4	1	5

Парні порівняння критеріїв оцінки ефективності лікування
з точки зору лікаря-реабілітолога

Показник	25(OH)D	СТх	OPG	BMD L1-L5	альгометрія	інклінометрія	кут перистості	динамометрія	«тандем-тест»	«встати та піти»	«сісти-встати»	ОК	Ехогенність
25(OH)D	1	3	1	1	1/3	1/3	1	1	1	1	1	3	1
СТх	1/3	1	1/3	1/2	1/9	1/8	1/9	1/9	1/9	1/9	1/9	1	1/8
OPG	1	3	1	1/3	1/7	1/6	1/7	1/9	1/8	1/7	1/7	1	1/2
BMD L1-L5	1	2	3	1	1/3	1/3	1/3	1/5	1/3	1/3	1/3	1	1
альгометрія	3	9	7	3	1	1	1/2	1/3	1/6	1/6	1/6	9	2
Інклінометрія	3	8	6	3	1	1	1/2	1/2	1/7	1/7	1/6	9	3
кут перистості	1	9	7	3	2	2	1	1	1	1	1	9	2
Динамометрія	1	9	9	5	3	2	1	1	1/4	1/4	1/3	9	3
«тандем-тест»	1	9	8	3	6	7	1	4	1	1	1	9	4
«встати та піти»	1	9	7	3	6	7	1	4	1	1	1	9	4
«сісти-встати»	1	9	7	3	6	6	1	3	1	1	1	9	4
ехогенність	1	8	2	1	1/2	1/3	1/2	1/3	1/4	1/4	1/4	5	1
ОК	1/3	1	1	1	1/9	1/9	1/9	1/9	1/9	1/9	1/9	1	1/5

Далі наведено коефіцієнти важливості критеріїв (пріоритети критеріїв) за даними парних порівнянь кожного з експертів (табл. 8.28). Детальний опис процедури перевірки узгодженості суджень та обчислення пріоритетів критеріїв представлено у додатку Д.

Як бачимо, оцінка важливості критеріїв з точки зору лікаря-травматолога та лікаря-реабілітолога суттєво різняться, але МАІ дає можливість визначити значущість критеріїв оцінки ефективності лікування з одночасним урахуванням вимог обох експертів (табл. 8.28). На основі цієї таблиці отримуємо вектор пріоритетів критеріїв двох експертів (табл. 8.29).

Таблиця 8.28

Значущість критеріїв з позиції лікаря-травматолога та лікаря-реабілітолога

З позиції травматолога		З позиції реабілітолога	
25(OH)D	0,2892	«тандем-тест»	0,1636
OPG	0,1957	«встати та піти»	0,1619
BMD L1-L5	0,1238	«сісти-встати»	0,1565
OK	0,1057	кут перистості	0,1151
кут перистості	0,0492	динамометрія	0,0965
СТх	0,0438	інклінометрія	0,0661
«тандем-тест»	0,0366	альгометрія	0,0649
динамометрія	0,0352	25(OH)D	0,0554
«встати та піти»	0,0272	ехогенність	0,0428
«сісти-встати»	0,0266	BMD L1-L5	0,0338
альгометрія	0,0253	OPG	0,0181
інклінометрія	0,0216	OK	0,0138
Ехогенність	0,0202	СТх	0,0117

Таблиця 8.29

Значущість критеріїв з урахуванням вимог травматолога та реабілітолога одночасно

Критерій	Рейтинг
25(OH)D	0,1663
«тандем-тест»	0,1017
кут перистості	0,0989
«встати та піти»	0,0872
BMD L1-L5	0,0850
«сісти-встати»	0,0848
OPG	0,0782
динамометрія	0,0766
альгометрія	0,0532
OK	0,0501
інклінометрія	0,0496
ехогенність	0,0386
СТх	0,0297

Результати, отримані вже на цьому етапі, дають нові знання щодо рейтингу критеріїв, які можна використовувати для обрання певного критерія як оцінки ефективності лікування (табл. 8.30).

Але за допомогою обчислених пріоритетів критеріїв можна однозначно обрати найкращу альтернативу. Для цього необхідно зібрати інформацію про оцінки альтернатив за кожним критерієм. У табл. 8.30 кожна альтернатива (метод лікування у кожній групі хворих) має свою оцінку за кожним з тринадцятьох критеріїв – на скільки процентів змінилося значення обраного показника ефективності у кращу сторону, причому як остаточна оцінка методу лікування обирається значення критерія на останній період вимірювання у порівнянні з початковим станом.

Таблиця 8.30

Оцінка методів лікування за критеріями ефективності лікування

Критерії	Оцінки альтернатив, %		
	Група I	Група II	Група III
25(OH)D	193,28	191,53	169,69
СТх	34,98	24,76	17,23
OPG	68,42	50,86	26,27
BMD L1–L5	8,319	7,358	2,82
Ехогенність	45,38	37,15	14,56
Альгометрія	68,38	62,7	38,25
Інклінометрія	51,99	37,31	14,01
Кут перистості	60,03	18,94	9,46
Динамометрія	122,77	75,22	34,21
«Тандем-тест»	83,45	45,76	23,19
«Сісти-встати»	40,00	30,75	15,25
«Встати та піти»	34,96	22,33	11,03
ОК	40,00	30,75	15,25

На основі значень показників ефективності лікування різними методами із табл. 8.30 та на основі вектора пріоритетів критеріїв двох експертів побудуємо лінійну згортку тринадцятьох критеріїв за формулою (Д.1, додаток

Д) для кожної альтернативи та обчислимо значення цієї лінійної згортки (див. додаток ГГ):

$$f_1 = 76,75413;$$

$$f_2 = 62,48497;$$

$$f_3 = 43,73705.$$

Знайдені значення є кількісною оцінкою ефективності кожного методу лікування та дають можливість ухвалити рішення щодо вибору альтернативи – методу лікування: кращим є той метод лікування, у якого оцінка f_j ($j=1, 2, 3$) приймає найбільше значення.

Отже, максимальною є оцінка f_1 , тому за сукупністю тринадцятьох критеріїв з урахуванням вимог двох експертів – лікаря-травматолога і лікаря-реабілітолога, оптимальною є перша альтернатива – лікування у першій групі хворих – “Huber” + метаболіти, наступним за ефективністю є метод лікування у другій групі – кінезитерапія + метаболіти, найменш ефективним виявилось лікування у третій групі хворих.

8.3 Парето-оптимальність у задачі вибору методу лікування за системою розроблених критеріїв оцінки ефективності лікування

Італійський математик В. Парето ще наприкінці XIX ст. звернув увагу на те, що обираючи одну із альтернатив у задачі вибору, особа, яка приймає рішення, зазвичай оцінює альтернативи не за одним критерієм, а за кількома критеріями, оскільки саме так можна з різних точок зору проаналізувати всі альтернативи. Таким чином, виникає задача багатокритеріального вибору. Однак природа цієї задачі суттєво відрізняється від задачі, де альтернативи оцінюються лише за одним критерієм, оскільки серед обраних критеріїв можуть бути такі, що вступають у протиріччя між собою. Наприклад, щоб подолати одну і ту ж відстань за умови мінімальних витрат пального, потребується один

тип керування транспортним засобом, а за умови мінімізації часу – зовсім інший тип керування, а яким має бути керування з урахуванням цих двох критеріїв одночасно? Загальна постановка задачі багатокритеріального вибору та поняття її розв'язку, а також основні підходи до її розв'язання представлені у Додатку Е. Розгорнуто ознайомитися з теорією багатокритеріальної оптимізації можна, наприклад в [354 – 356].

У підрозділі 8.1 нами було розроблено та запропоновано критерії, що ґрунтуються на ключових показниках стану здоров'я хворих і дозволяють оцінити ефективність обраного методу лікування за умови різного початкового стану пацієнта та різних методик кількісного вимірювання цих показників. Але важко віддати перевагу якомусь одному з цих критеріїв, тому застосуємо методи розв'язання задач багатокритеріального вибору.

Отже, *мета* – обрати найкращий метод лікування, *альтернативи* (варіанти розв'язків) – методи лікування у трьох групах: група I – “Huber” + метаболіти, група II – кінезитерапія + метаболіти, група III – метаболіти; *критерії оцінки альтернатив* – відносний приріст значень показників 25(OH)D, OPG, ОК, BMD L1–L4, альгометрії, інклінометрії, кута перистості, динамометрії, результатів «тандем-тесту», а також відносне зменшення значень показника СТх, ехогенності, результатів тесту «встати та піти», результатів тесту «сісти-встати» (див. підрозд. 8.1). Зауважимо, що всі критерії обчислюються у відсотках, що вищим є значення критерію, то кращі результати лікування.

Кожна альтернатива має свою оцінку за кожним критерієм (див. табл. 8.30), причому як остаточна оцінка методу лікування обирається значення критерію на останній період вимірювання у порівнянні з початковим станом.

Таким чином, маємо задачу багатокритеріального оцінювання виду (E.1) *multiple criteria evaluation* – з максимізацією тринадцяти критеріїв.

Відобразимо оцінки альтернатив у критеріальному просторі (рис. 8.15) Осі на діаграмі рис. 8.15 відповідають розробленим критеріям, для кожної альтернативи (методу лікування у групах I, II і III) відображено значення

показників ефективності (критеріїв) за даними табл. 8.30. Оскільки поставлена задача потребує максимізації кожного критерію, то що далі назовні знаходяться значення, то краще.

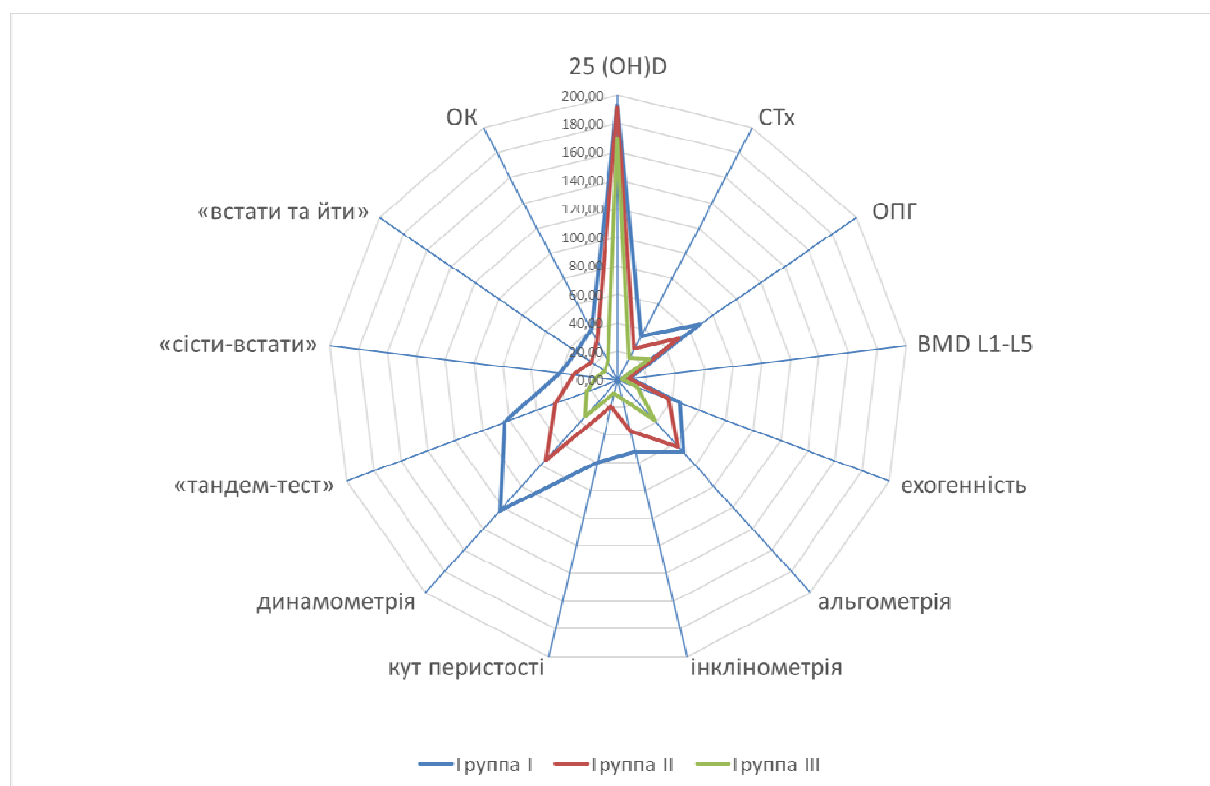


Рис. 8.15 Оцінки методів лікування за всіма критеріями, %

Очевидно, що значення у групі I за всіма критеріями є найкращими, тобто виконується ознака E.1 і множина парето-оптимальних оцінок складається із однієї точки у тринадцятивимірному просторі, з чого слідує виконання ознаки E.2 і те, що множина парето-оптимальних розв'язків також складається із одного елемента – розв'язку номер один. Тобто метод лікування у групі I – “Huber” + метаболіти є оптимальним за Парето за сукупністю тринадцятьох критеріїв.

Загальні підсумки до розділу 8:

1. Отже, застосування методів системного аналізу та теорії багатокритеріальної оптимізації дозволило розробити критерії оцінки ефективності лікування, які побудовані на основі найважливіших показників здоров'я у жінок в ПМ з ОСП і дають можливість порівнювати зміни стану здоров'я у хворих з різним початковим станом та реалізувати комплексний підхід у оцінці ефективності лікування з урахуванням усіх запропонованих критеріїв.

2. Застосування методу аналізу ієрархій дало змогу визначити коефіцієнти важливості побудованих критеріїв лікаря-травматолога, з точки зору лікаря-реабілітолога та, що найважливіше, визначити коефіцієнти важливості побудованих критеріїв з урахуванням вимог двох експертів одночасно.

3. Знайдені коефіцієнти важливості використовуються для отримання кількісної оцінки методу лікування з урахуванням усіх тринадцятьох критеріїв у вигляді лінійної згортки, згідно з якими найкращою є оцінка першої альтернативи – методу лікування в першій групі хворих – “Huber” + метаболіти, наступним за ефективністю є метод лікування у другій групі – кінезитерапія + метаболіти, найменш ефективним виявилось лікування у третій групі хворих.

4. Застосування багатокритеріального оцінювання дозволило оцінити альтернативні методи лікування в критеріальному просторі та встановити, що парето-оптимальним рішенням є метод лікування у першій групі хворих.

Таким чином, у розділі 8 було здійснено комплексний системний підхід багатокритеріального оцінювання, на основі якого встановлено, що найефективнішим є метод комплексного лікування та реабілітації “Huber” + метаболіти вітаміну D + деносумаб.

Результати досліджень, наданих у цьому розділі, представлені у таких публікаціях:

1. Ignatiev AM, Turchin NI, Ermolenko TA. Evaluation of osteosarcopenia treatment effectiveness in postmenopausal women. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020;10(4):56-62.

2. Turchin NI. Optimization of complex therapy and rehabilitation of the musculoskeletal system in osteosarcopenia and vitamin D deficiency in postmenopausal women. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020;10(1):27-38.

3. Игнатъев АМ, Турчин НИ. Комплексная терапия и реабилитация саркопении в постменопаузе. Актуальні проблеми транспортної медицини. 2020;4(62):79-87.

4. Игнатъев АМ, Турчин НИ, Ермоленко ТА, Манасова ГС, Прутиян ТЛ. Эффективность терапии метаболитами витамина D структурно-функциональных изменений костной ткани у женщин с артериальной гипертензией, ожирением и дефицитом витамина D. *Georgian Medical News*. 2020;6 (303):93-7.

5. Ignatiev AM, Turchin NI, Ermolenko TA, Prutiian TL. Efficiency of Application of “Huber” Apparatus in Complex Treatment of Osteoporosis. World Congress on osteoporosis, osteoarthritis and musculoskeletal diseases, WCOIOF-ESCEO, 2019; April 4–7, Paris, France; p. 946

6. Ignatiev AM, Turchin NI, Prutiyan TL. Influence of denosumab on the RANKL/RANK/OPG system and vitamin d level in postmenopausal women. World Congress on osteoporosis, osteoarthritis and musculoskeletal diseases, WCO IOF-ESCEO, 2020; April 2–4, Barcelona.

РОЗДІЛ 9

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

«Здорове старіння» (healthy aging) – нова глобальна стратегія Всесвітньої організації охорони здоров'я, спрямована на зниження захворюваності, збереження життєвої активності та благополуччя в старшому віці [1].

В Україні спостерігаються демографічні зміни, типові для популяції зі збільшенням осіб старшого і похилого віку, особливо жінок. У 2030 р., згідно з прогнозом, 50 % жіночого населення будуть жінки після 50 років, тобто у структурі жіночого населення збільшиться частка жінок у постменопаузі. Ця тенденція до збільшення кількості жінок у ПМ є справедливою і для розподілу працівників за статтю та віком на всіх підприємствах, у тому числі на роботах зі шкідливими факторами виробничого середовища [21].

Збільшення зазначеної категорії робітниць зумовлено й постарінням жіночого населення, й більш раннім настанням гіпофункції яєчників у жінок, які працюють під впливом ШФВ, а також змінами у трудовому законодавстві України щодо підвищення пенсійного віку. Доведено, що робота в умовах ШФВ сприяє більш ранньому настанню менопаузи. Шкідливі фактори виробництва виступають у ролі провокуючого і модифікуючого чинника, каталізатора природних інволютивних процесів та призводять до передчасного старіння органів і систем, у тому числі кістково-м'язової системи [25].

За даними Центру контролю захворюваності (CDC, США), саркопенія визнана одним з п'яти основних факторів ризику захворюваності, інвалідизації, втрати незалежності, погіршення якості життя і смертності у осіб після 65 років [2]. Поширеність СП у популяції варіює від 4,3 до 73,3 % [3, 5]. Постуральна недостатність має високу соціальну значущість, тому що більшість хворих становлять особи працездатного віку, і цей дезадаптуючий симптомокомплекс значно погіршує якість їхнього життя, обмежує професійну діяльність [2].

Постменопаузальна остеосаркопенія, розвиток якої зумовлено генетичними факторами, зміною складу тіла, низькою фізичною активністю, дефіцитом естрогенів і вітаміну D, призводить до зниження м'язової маси, сили, функціональних можливостей, що в поєднанні з коморбідністю реалізується збільшенням частоти переломів, інвалідизації та смертності [12]. Саркопенічне і остеосаркопенічне ожиріння – найбільш несприятливі складні метаболічні порушення, розвиток яких асоціюється з високим рівнем коморбідності, кардіоваскулярного ризику і смертності [13]. Відмічається 8-кратне підвищення ризику метаболічного синдрому, артеріальної гіпертензії та дисліпідемії [14]. Підтримка активного способу життя сприяє подовженню життя в даній групі пацієнтів за рахунок зниження подальшої втрати кісткової та скелетно-м'язової маси, усунення ризику тромбозу глибоких вен, серцево-судинних ускладнень, захворювань легенів і, як наслідок, загибелі пацієнта.

Остеопороз визнаний ВООЗ одним із провідних хронічних неінфекційних захворювань, оскільки вельми поширений у популяції, а його наслідки – низькоенергетичні переломи – характеризуються високим рівнем коморбідності, летальності та інвалідності [31].

Сьогодні ОП залишається однією з основних проблем охорони здоров'я. Висока і постійно зростаюча поширеність ОП, значна вартість лікування захворювання і асоційованих з ним переломів, розвиток больового синдрому, деформацій, а також втрата працездатності визначають медико-соціальну і економічну актуальність вивчення даної проблеми [33, 34].

Існує й інша причина зниження мінеральної щільності кісткової тканини – остеомалаяція, яка також супроводжується падінням міцності кісткових структур і зростанням ризику переломів у міру розвитку процесу [15–17]. При цьому, незважаючи на однаковий клінічний результат (переломи), морфоструктурні, етіологічні та патогенетичні характеристики ОП і ОМ розрізняються якісно [18, 19].

Проблемою сьогодні залишається неможливість визначити точну поширеність ОМ серед осіб старшого віку не лише в Україні, а й у всьому світі

у зв'язку з безсимптомним перебігом та помилковим встановленням діагнозу не ОМ, а ОП. У клінічній практиці метод двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії не дозволяє проводити диференційну діагностику між ОП і ОМ. У результаті пацієнтам незалежно від причин зниження кісткової маси встановлюється діагноз «остеопороз» і проводиться антиостеопоротичне лікування. Подібний підхід є патогенетично і клінічно не обґрунтованим і може завдати шкоди пацієнтові [18, 20]. Про недооцінювання реального розповсюдження та необхідність ранньої діагностики ОМ йдеться ще у дослідженнях Hordon L. D. і Peacock M. (1990), де 78 пацієнтам з переломом шийки стегнової кістки проводили гістоморфометричне дослідження біоптатів шийки стегнової кістки. За результатами дослідження гістологічні зміни були виявлені у 58 осіб [74].

Для виключення діагностичної помилки перед призначенням лікування конкретному пацієнту необхідно провести диференційно-діагностичні заходи, що визначають причину зниження МЩКТ. У зв'язку з тим, що біопсія, яка застосовується для діагностики ОМ, це інвазивна маніпуляція, актуальним є розробити метод неінвазивної діагностики ОМ.

Таким чином, структурно-функціональний стан кісткової і скелетно-м'язової тканини є біомаркером здорового старіння, а лікування та реабілітація ОСП – частина антивікової стратегії. Це підкреслює клінічну та соціальну значущість ОСП, необхідність вивчення даного стану, факторів ризику, пошук предикторів, профілактики, ефективного лікування і реабілітації [20, 26].

Тому актуальними є розробка схеми комплексних лікувально-реабілітаційних заходів, спрямованих на підвищення функціональних можливостей кістково-м'язової системи та профілактику постуральних порушень при остеосаркопенії у жінок в постменопаузі, що працюють під впливом несприятливих факторів виробничого середовища. Це має стратегічне значення для запобігання ризику розвитку виробничого травматизму, втрати працездатності та інвалідності. Усе вищезазначене визначає наукову, практичну та соціальну значущість даної роботи.

Метою дослідження була оптимізація терапії і реабілітації при саркопенії та зниженні мінеральної щільності кісткової тканини з урахуванням патогенетичних особливостей остеопорозу та остеомаліяції у жінок в ПМ, що працюють у шкідливих умовах виробництва.

Для реалізації поставлених мети та завдань дослідження проводили у два етапи. На першому етапі проведено клініко-лабораторне, інструментальне, функціональне, морфологічне обстеження, вивчали частоту та фактори ризику розвитку ОП, частоту ДВД та НВД, особливості фосфорно-кальцієвого обміну, кісткового ремоделювання у жінок в ПМ з ОСП із урахуванням особливостей умов праці.

На другому етапі проводили терапію і реабілітацію, а також оцінку ефективності комбінованої терапії метаболітами вітаміну D і деносуабом із застосуванням фізичної реабілітації (багатофункціональний апарат “Huber”, кінезитерапія, балансувальна платформа півсфера “Osport Bosu”) при остеосаркопенії на МЦКТ і визначали маркери кісткового ремоделювання, функціональні можливості кістково-м’язової системи: м’язову масу і силу, стійкість, координацію рухів, функціональні обмеження, фізичну працездатність при ОСП у жінок в ПМ, що працюють під впливом ШФВ.

Денситометрія (УЗД) проведена 1300 жінкам – працівникам МГК Півдня України у віці від 50 до 64 років (середній вік $(59,60 \pm 6,23)$ року), які працюють під впливом ШФВ. У 455 (35 %) жінок виявлено остеопороз.

Матеріал дисертаційної роботи базується на комплексному динамічному обстеженні 621 жінки у ПМ, з них 455 жінок мали середній вік – $(58,70 \pm 3,05)$ року, тривалість ПМ $(8,4 \pm 2,5)$ року хворіли на ОСП і працювали в умовах дії ШФВ. Контрольна група складалася з 30 практично здорових жінок (середній вік – $(57,9 \pm 1,4)$ року) в ПМ, які не мали скарг, клінічних відхилень з боку кісткової систем, мали нормальну масу тіла і не працювали під дією ШФВ.

Також проведено клініко-лабораторне обстеження 80 жінок віком від 50 до 60 років у ПМ (тривалість ПМ – $(6,2 \pm 2,3)$ року), які працювали в умовах дії хімічних факторів виробництва. В залежності від умов праці досліджували були

поділені на групи: I група – основна група (n=40) – робітниці, які безпосередньо мали контакт зі шкідливими факторами азотної групи на виробництві; II група – порівняння (n=20) – жінки, які не працюють на виробництві зі сполуками азотної групи, однак працюють під впливом дії інших шкідливих факторів виробництва (шум, вібрація, фізичне перенапруження та ін.), III група – контрольна (n=20) – практично здорові жінки того ж віку.

Досліджували гістоморфометричні параметри фрагмента КТ, отриманого під час ендопротезування з приводу перелому шийки стегнової кістки у 56 жінок в ПМ віком ($61,30 \pm 2,74$) року (тривалість ПМ – ($9,3 \pm 2,3$) року). Були виділені такі групи: I група (n=46) – жінки у ПМ, які мають зниження МЦКТ – ОП (за результатами ДЕРА); II група (n=10) – жінки у ПМ без метаболічних розладів КТ.

При порівнянні віку менопаузи у групах дослідження було встановлено, що у робітниць зі ШФВ середній вік менопаузи становив ($46,5 \pm 0,7$) року ($p < 0,05$), що настала достовірно раніше порівняно з жінками контрольної групи – ($48,7 \pm 0,8$) року. Отримані дані свідчать про більш ранній початок менопаузи у жінок I групи внаслідок тривалого впливу на організм робітниць факторів виробничого середовища. Результати дослідження узгоджуються з даними літератури і демонструють, що ШВФ сприяють початку більш ранніх інволютивних змін та впливають на розвиток метаболічних порушень [25].

Аналіз скарг показав у всіх робітниць наявність скарг на болі у м'язах спини, верхніх та нижніх кінцівках, відчуття «тяжкості» між лопатками, наявність болів у кістках таза, передпліччі та хребті (рис. 9.1).

Переважає більшість обстежених жінок скаржилися на психоемоційні порушення – 70,8 %, швидку втомлюваність – 59,3 %; підвищену дратівливість – 51,6 %; болі у м'язах спини, верхніх та нижніх кінцівках, відчуття «важкості» між лопатками – 82,2 %, болі у кістках таза, передпліччя та хребті – 68,6 %. Отже, наведені дані демонструють наявність у більшості частини робітниць больового синдрому в м'язах, кістках і хребті.

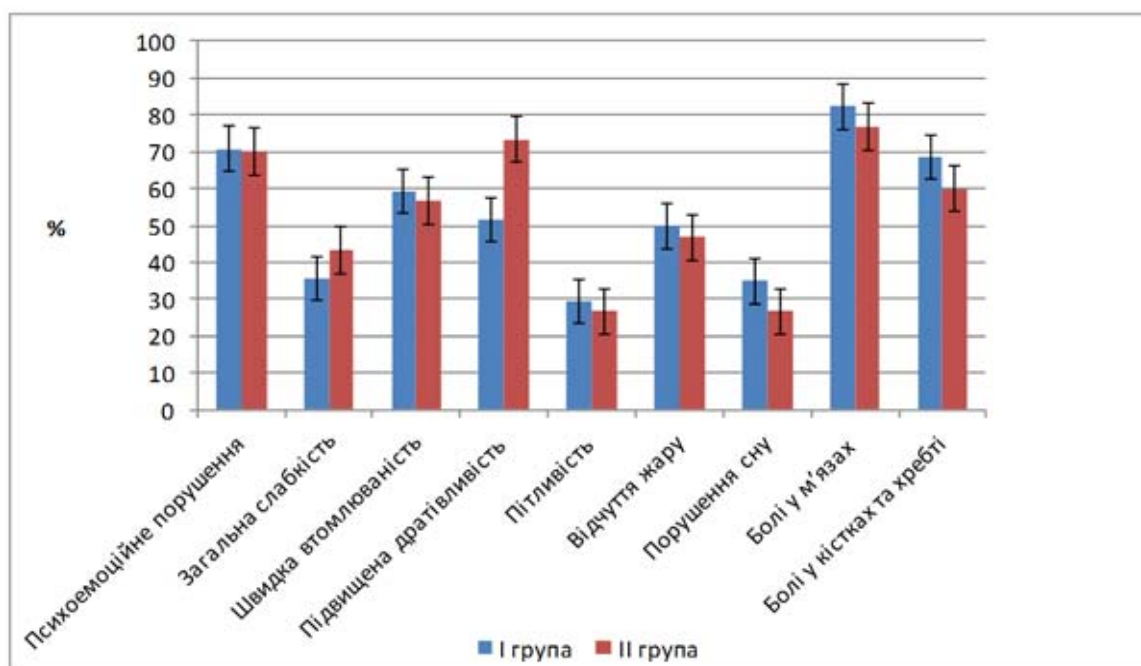


Рис. 9.1 Частота скарг у жінок в постменопаузі з остеосаркопенією

Мінеральна щільність кісткової тканини вважається основною детермінантою міцності кістки і є «золотим стандартом» діагностики ОП та його ускладнень. Однак у клінічній практиці не рідкими є випадками виникнення ОП переломів при нормальних показниках МЦКТ, і навпаки – не в усіх пацієнтів зі зниженими показниками МЦКТ у майбутньому неминуче виникають переломи [30]. У зв'язку з цим для більш обґрунтованого прогнозу ризику перелому необхідно визначати і оцінювати додаткові клінічні фактори ризику.

Виявлений достовірно низький ($p < 0,05$) рівень МЦКТ (за даними Т-критерію) у жінок, які працюють під впливом ШФВ. Це пов'язано з тривалим повторним впливом на організм факторів виробництва, розвитком гострого та хронічного стресу, що призводить до дисбалансу остеотропних гормонів, порушення кісткового ремоделювання, ОП [21].

Дані літератури щодо МЦКТ та ІМТ суперечливі, одні дослідження [39, 95] показують, що достовірно вищі показники МЦКТ мають жінки з ожирінням (ОЖ), тому що жирова тканина справляє протекторний вплив на КТ,

інші демонструють негативний вплив ОЖ на стан МЩКТ, бо жирова тканина не чинить захисного впливу на КТ, а ОЖ й інсулінорезистентність, навпаки, є незалежними факторами ризику ОП та низькоенергетичних переломів [98, 123]. За результатами даного дослідження, встановлений достовірний зв'язок між МЩКТ та ІМТ ($r=-0,592$; $p=0,014$). Отримані результати свідчать, що ОЖ є незалежним фактором ризику в розвитку ОП.

Модель FRAX дозволяє підвищити чутливість прогнозування ризику переломів шляхом включення в алгоритм оцінки додаткових КФР, які мають суттєве значення для окремих груп, що підлягають обстеженню. Так, для осіб, що зайняті на шкідливих та небезпечних роботах, доцільно враховувати вплив ШФВ на організм. Адаптація моделі FRAX з урахуванням факторів виробництва розширить діагностичні можливості FRAX в умовах, коли визначення МЩКТ не завжди є можливим.

Ефективне впровадження моделі FRAX для оцінки ризику переломів у загальносвітову практику зумовлює інтерес для оцінки ефективності її застосування і серед працівників МГК, робота яких пов'язана з негативним впливом шкідливих і небезпечних чинників виробництва на стан кісткової тканини, де ШФВ виступають додатковими незалежними чинниками ризику ОП переломів [21, 25].

Вивчення 10-річної імовірності розвитку основних ОП переломів серед робітників МГК без оцінки МЩКТ показало, що ризик переломів збільшується ($p<0,05$) при наявності усіх КФР у жінок. Кожний із факторів ризику окремо негативно впливає на виникнення переломів незалежно один від одного. Встановлено, що найбільш високий ризик виникнення переломів був серед жінок, що мали перелом в анамнезі. Значне зростання ризику ОП перелому було виявлено і у робітниць, батьки яких мали перелом стегнової кістки, і становив у жінок зі стажем 5–10 років – 6,0 %, а зі стажем більше 20 років – 8,4 % ($p<0,05$), (рис. 9.2).

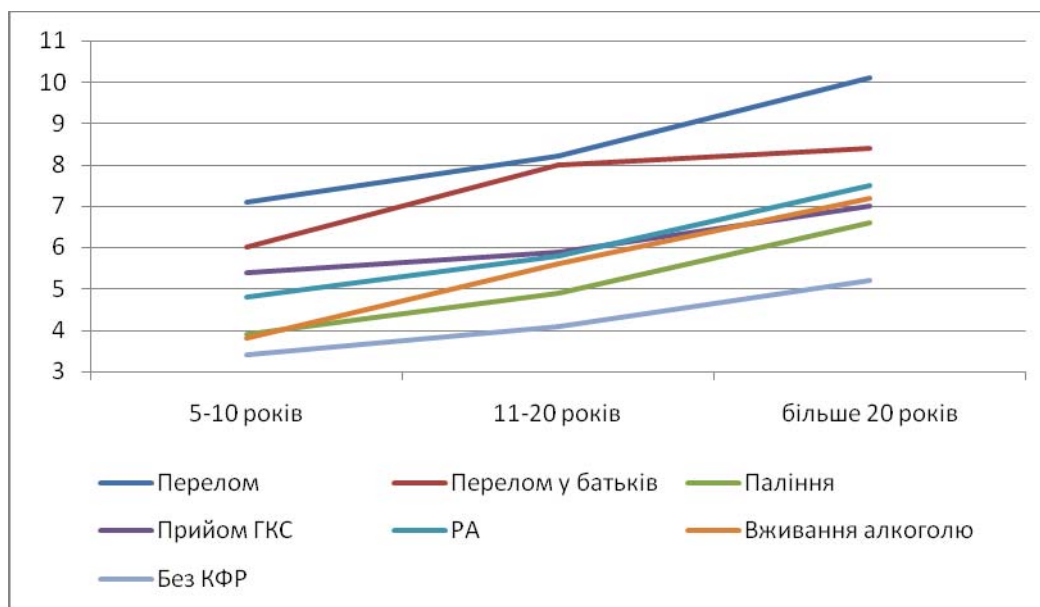


Рис. 9.2 Десятирічна імовірність ризику основних остеопоротичних переломів у жінок морегосподарського комплексу без показників мінеральної щільності кісткової тканини

Кореляційний аналіз КФР ОП зі стажем роботи показав наявність зв'язку між стажем роботи і переломом кісток в анамнезі ($r = -0,732$; $p < 0,001$), стажем роботи і РА ($r = -0,504$; $p < 0,001$), стажем роботи і прийомом ГКС ($r = -0,664$; $p < 0,001$), стажем роботи і наявністю вторинного ОП ($r = -0,501$; $p < 0,001$).

Таким чином, оцінка КФР і показників 10-річного ризику основних ОП переломів дозволила, з урахуванням стажу роботи під впливом ШФВ, виявити параметри FRAX для жінок. Отримані дані свідчать про те, що шкідливі та небезпечні умови праці є незалежним клінічним фактором ризику ОП перелому.

Кореляційний аналіз факторів ризику ОП та показника Т-критерію показав наявність достовірного зв'язку між Т-критерієм і курінням ($r = 0,724$; $p = 0,012$), Т-критерієм і кількістю пологів у анамнезі ($r = 0,745$; $p = 0,001$), Т-критерієм і тривалістю лактації ($r = 0,694$; $p = 0,012$), Т-критерієм і схильністю до падіння ($r = 0,618$; $p = 0,008$), Т-критерієм і наявністю переломів у анамнезі ($r = 0,519$; $p = 0,032$), Т-критерієм і наявністю переломів у матері ($r = 0,604$;

$p=0,017$), Т-критерієм і ШФВ ($r=0,456$; $p=0,011$), стажем роботи у ШФВ ($r=0,724$; $p=0,024$).

Таким чином, встановлено, що ШФВ є незалежними факторами ризику у зниженні МЩКТ.

У робітників, які зайняті на хімічних виробництвах, існує високий ризик розвитку патології печінки. При виробництві сполук азотної групи, у зв'язку з перевищенням гранично допустимої концентрації аміаку в повітрі робочої зони, система детоксикації аміаку різко перевантажена, тому що окрім ендogenous аміаку, необхідна детоксикація і екзогенного, який потрапляє в організм через дихальні шляхи, шкіру, шлунково-кишковий тракт [25]. Ще однією не менш важливою сполукою, яка бере участь у циклі Кребса, є цитрат. Цитрат являє собою субстрат, необхідний для біосинтезу ацетил-КоА, який є обов'язковим вихідним компонентом біосинтезу стероїдів і його похідних, у тому числі вітаміну D як основного регулятора фосфорно-кальцієвого гомеостазу [145, 146].

Враховуючи зворотність більшості реакцій циклу Кребса та перевантаження організму аміаком в умовах виробництва, посилення детоксикації призводить до вилучення з циклу Кребса α -кетоглутарату і енергетичного субстрату НАДН₂ і АТФ, як результат – порушення біосинтезу всіх сполук, які синтезуються з інших субстратів циклу Кребса, в тому числі вітаміну D, для синтезу якого необхідний цитрат, ацетил-КоА, НАДН₂, АТФ (рис. 9.3).

При аналізі рівня 25(OH)D у сироватці крові встановлено поширення дефіциту (ДВД) та недостатності вітаміну D (НВД) у групах дослідження. Зокрема, у жінок, які мають безпосередній контакт зі шкідливими чинниками азотної групи на виробництві, ДВД було виявлено у 82,5 % (тяжкий ДВД – 15,1 %); НВД – 17,5 %; в групі жінок, які не зайняті на виробництві сполук азотної групи: ДВД – 80 % (тяжкий ДВД – 10 %); НВД – 15 %; оптимальний рівень вітаміну D (ОВД) – у 5 %; в групі практично здорових жінок: НВД – 41,7 %; ОВД – 58,6 % (рис. 9.4).

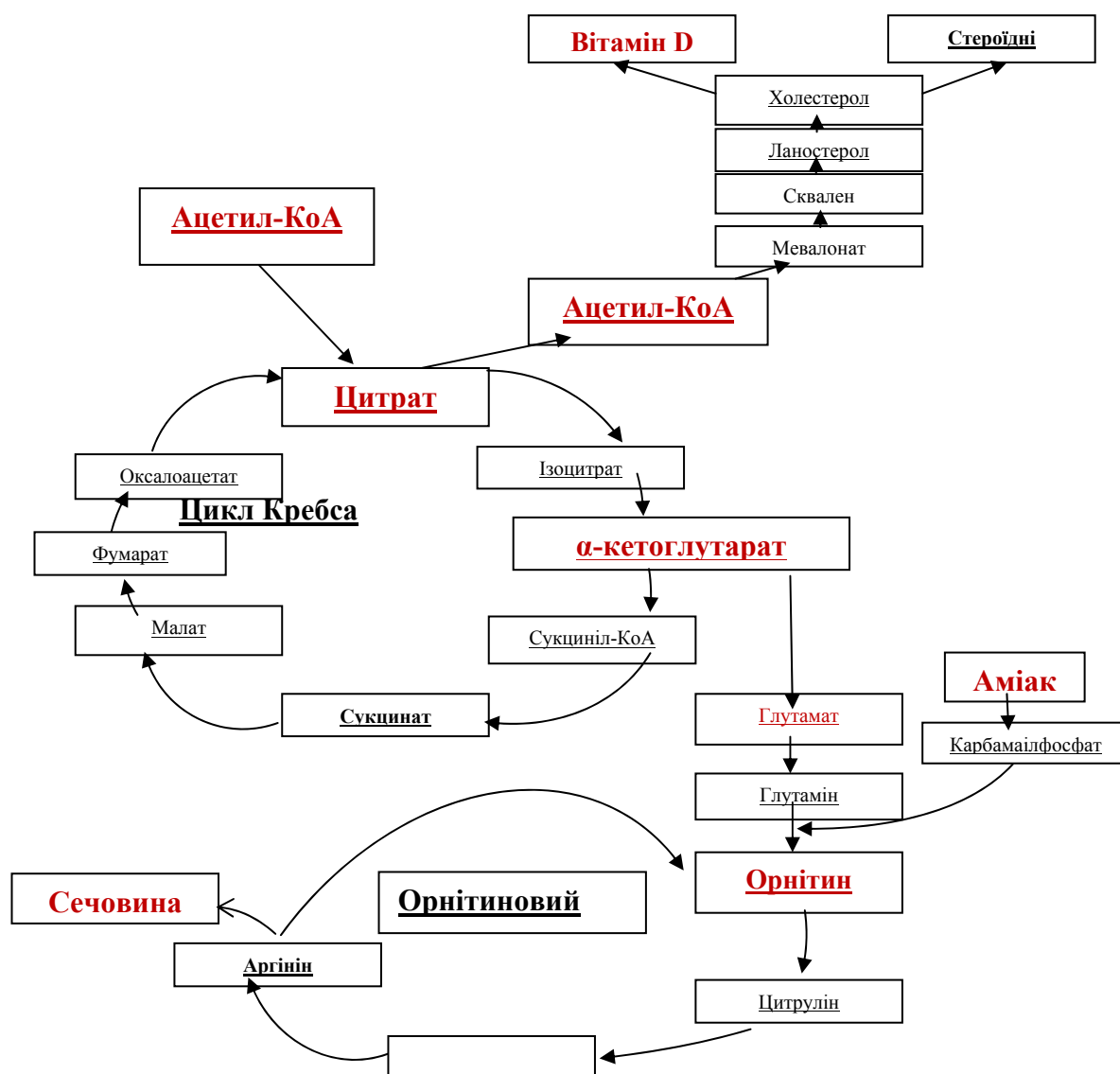


Рис. 9.3 Цикл Кребса і його біохімічний зв'язок з орнітиновим циклом та біосинтезом вітаміну D

Так, при аналізі вираженості цитолітичного синдрому у жінок I групи активність АЛАТ перевищує рівень здорових на 39,1 % ($p < 0,01$); активність АсАТ перевищує рівень на 42,3 % ($p < 0,01$) в порівнянні з групою контролю; ЛДГ перевищує рівень на 43,9 % ($p < 0,01$) в порівнянні зі здоровими. Аналіз показників синдрому холестазу виявив таке: активність ГГТП перевищує рівень на 36,5 % ($p < 0,01$) у здорових; лужна фосфатаза – на 45,8 % ($p < 0,01$) перевищує рівень в порівнянні з групою контролю.

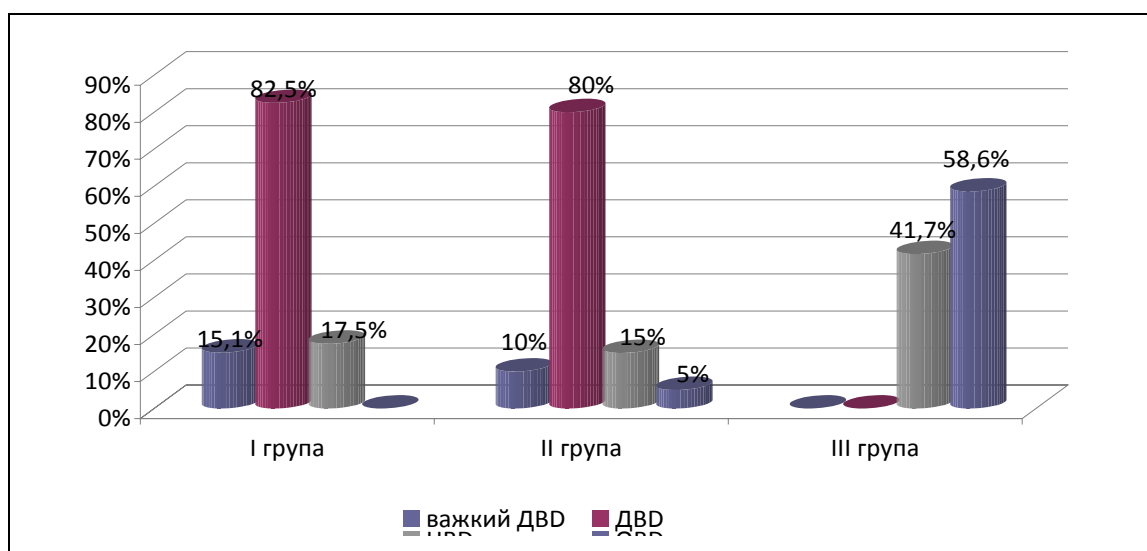


Рис. 9.4 Частота дефіциту та недостатності вітаміну D серед досліджуваних груп

Вміст загального білірубіну на 43,5 % ($p < 0,01$) перевищував рівень у жінок групи контролю. Аналіз вмісту холінестерази показав її зниження на 36,8 % порівняно з групою контролю, що свідчить про зниження білоксинтетичної функції печінки у жінок основної групи. У жінок II групи також були виявлені зміни функціонального стану печінки, але менш виражені та відповідали середнім показникам референтних значень порівняно з контрольною групою. Біохімічні зміни показників II групи в порівнянні з III групою були такими: активність АлАТ на 12,5 % ($p < 0,05$) перевищує рівень здорових; активність АсАТ перевищує рівень на 14,3 % ($p < 0,05$) в порівнянні з групою контролю; ЛДГ перевищує рівень на 16,3 % ($p < 0,05$) в порівнянні зі здоровими; ГГТП перевищує рівень на 7,8 % ($p < 0,05$) у здорових; лужна фосфатаза на 20,8 % ($p < 0,05$) перевищує рівень в порівнянні з групою контролю; загальний білірубін перевищує рівень на 23,5 % ($p < 0,05$) у здорових; холінестераза на 17,7 % ($p < 0,05$) нижче рівня в порівнянні з групою контролю (рис. 9.5, 9.6).

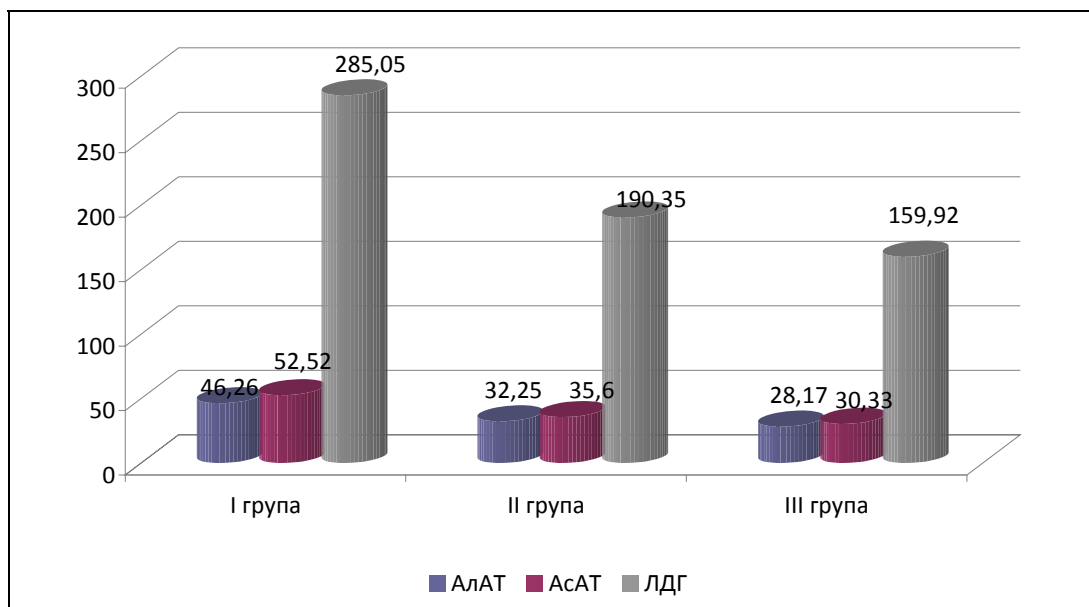


Рис. 9.5 Вираженість цитолітичного синдрому в групах дослідження

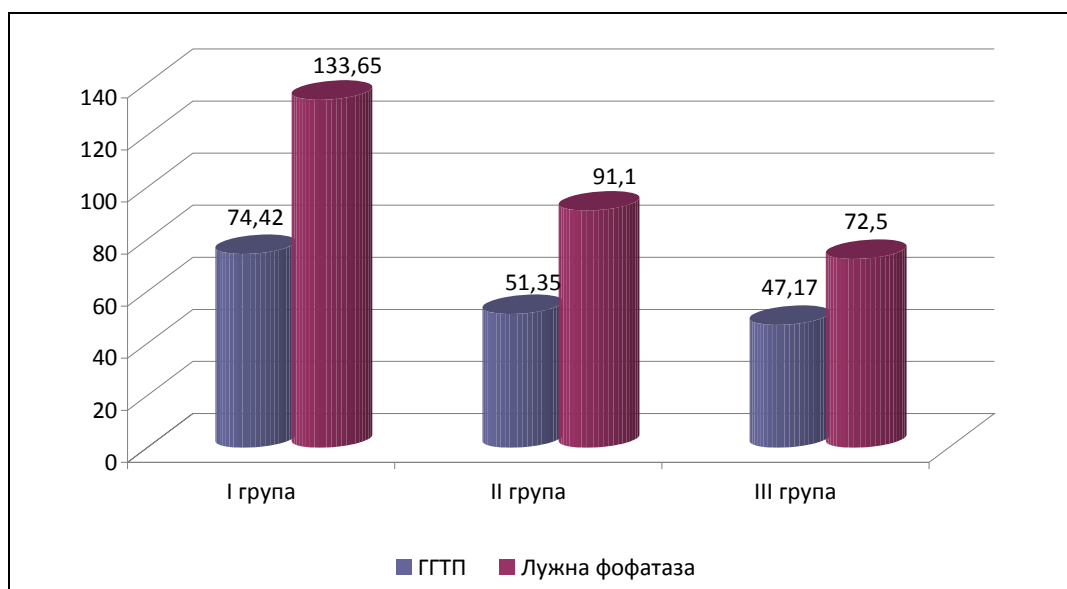


Рис. 9.6 Вираженість холестатичного синдрому в групах дослідження

При проведенні кореляційного аналізу отриманих даних виявлено сильний кореляційний зв'язок між рівнем 25(ОН)D у сироватці крові та холінестеразою ($r=0,85$; $p=0,008$) та негативний прямий зв'язок між рівнем 25(ОН)D у сироватці крові і лужною фосфатазою ($r=-0,74$; $p=0,012$), (рис. 9.7, 9.8).

Рівняння регресії: $y=0,003*x^{+0,283}$

Коефіцієнт кореляції: $r=0,85$, $p=0,008$

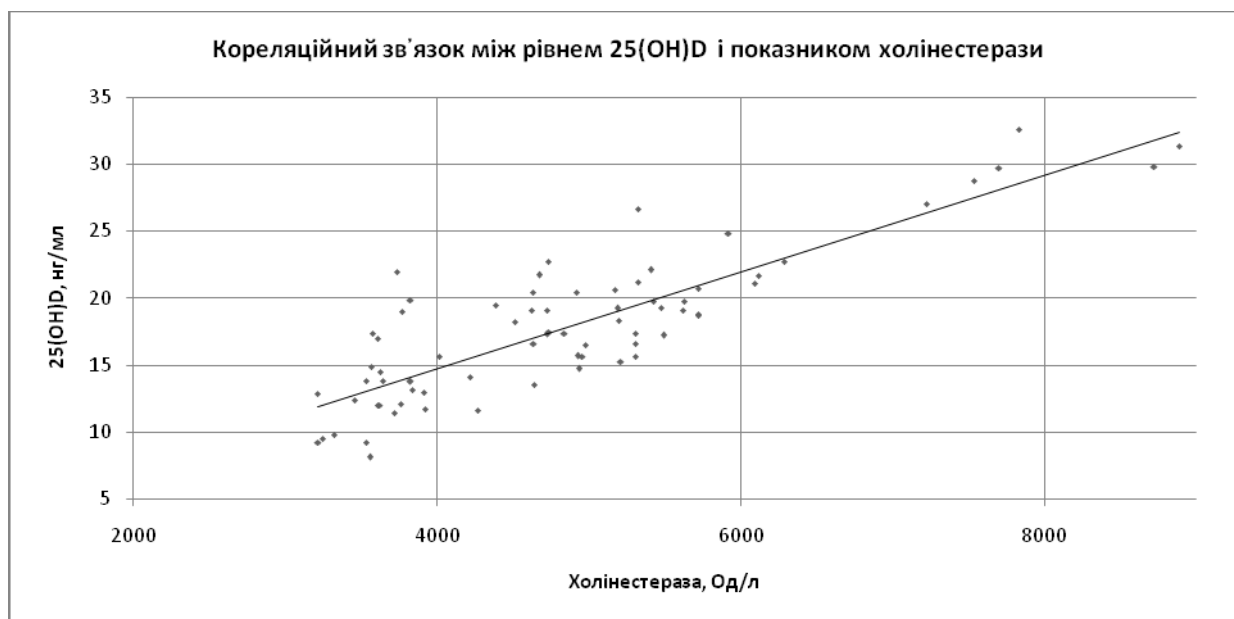


Рис. 9.7 Зв'язок між рівнем 25(OH)D і показником холінстерази

Рівняння регресії: $y = -3,749 * x^{+180,7}$

Коефіцієнт кореляції: $r = -0,74$, $p = 0,012$

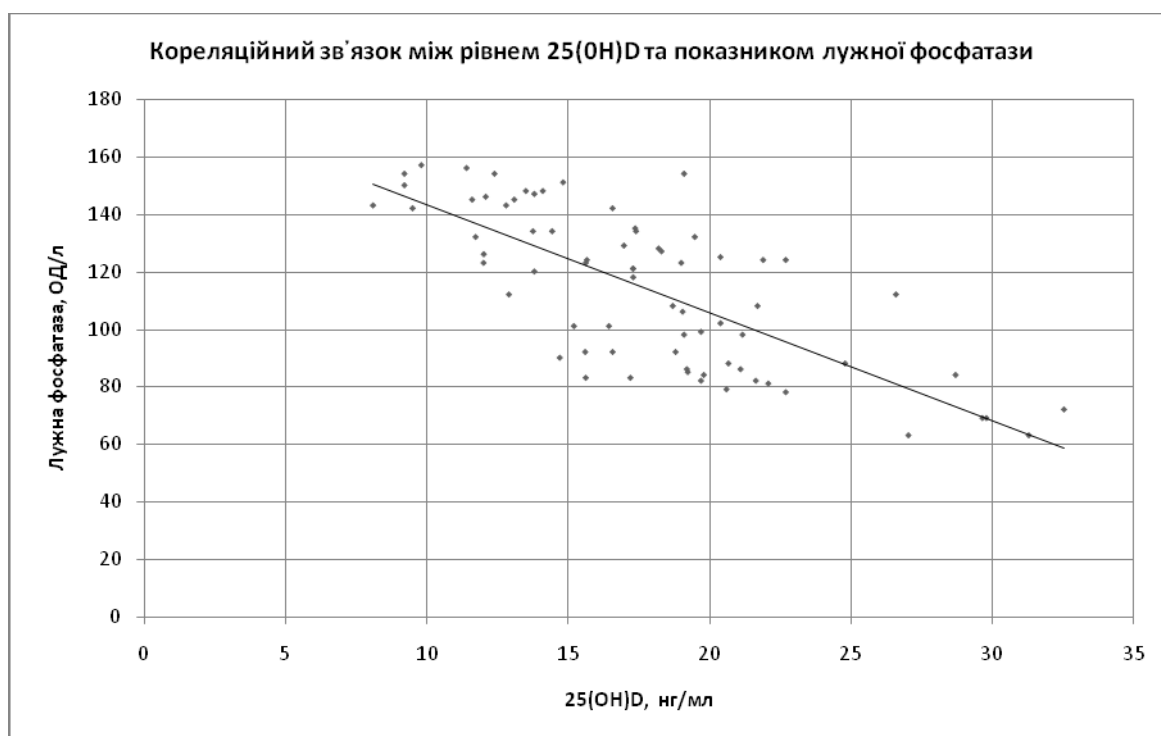


Рис. 9.8 Зв'язок між рівнем 25(OH)D і показником лужної фосфатази

Таким чином, у працівників, зайнятих на хімічному виробництві, вплив шкідливих факторів сприяє активації детоксикаційної функції печінки.

Перенапруження системи детоксикації, активізація компенсаторно-захисних механізмів відбивається змінами біохімічних показників функціонального стану печінки – ознаками цитолізу, холестазу.

Тривалий контакт зі ШФВ сполуками азотної кислоти порушує біосинтез вітаміну D. Виявлений кореляційний зв'язок між рівнем 25(OH)D у сироватці крові й холінестеразою та негативний кореляційний зв'язок між рівнем 25(OH)D у сироватці крові й лужною фосфатазою, що свідчить про єдність механізмів порушення функції печінки і біосинтезу 25(OH)D. Дотепер можлива залежність між функціональним станом печінки осіб, зайнятих на хімічних виробництвах та рівнем вітаміну D у сироватці крові, не досліджувалась.

У зв'язку з відсутністю специфічних клінічних симптомів ОП дістав назву «безмовної» або «прихованої» епідемії [18]. Переломи, зумовлені ОП, призводять до виключення з трудового процесу на тривалий період лікування і подальшої реабілітації осіб працездатного віку. Однак відновлення колишньої працездатності часто так і не досягається в результаті інвалідності, що настала. Соціально-економічні збитки від ускладнень ОП важко оцінити, оскільки вони включають частоту випадків ургентної госпіталізації, кількість днів втрати працездатності, медикаментозне лікування, ендопротезування, виплати інвалідам [32]. Таким чином, актуальною стає своєчасна діагностика ОП, значення якої важко переоцінити, оскільки збереження КТ є більш легким завданням, аніж її відновлення.

Аналіз клінічних факторів ризику розвитку ОП дозволив розробити математичну модель оцінки ступеня тяжкості ОП ($\varphi_{\text{тяж}}$), яка дозволяє з урахуванням додаткових факторів ризику розвитку ОП своєчасно проводити діагностику зниженої МЦКТ і моніторинг ефективності лікування та профілактики. На основі отриманих результатів обстеження проводили кластерний, а потім кореляційний аналіз, де значення кожного показника відзначали методом найменших квадратів і за отриманою формулою

$$\varphi_{\text{тяж}} = 0,7689 \cdot \text{IMT} - 1,163 \cdot 25(\text{OH})D_3 - 10,536 \cdot T\text{-критерій} + 0,21 \cdot \text{ТАГ} + 0,1433 / \text{САТ}$$

оцінювали ступінь тяжкості ($\varphi_{\text{тяж}}$) ураження КТ. Значення $\varphi_{\text{тяж}}$ від 0 до 25

оцінювали як задовільний стан КТ, від 26 до 50 – середній ступінь тяжкості, від 51 до 75 – тяжкий ступінь, а при значенні вище 75 – вкрай тяжкий ступінь.

Кореляційний аналіз показав наявність зв'язку між тяжкістю остеопорозу і ІМТ ($r=0,908$; $p<0,001$); тяжкістю остеопорозу і рівнем $25(\text{OH})\text{D}_3$ у сироватці крові ($r=0,998$; $p<0,001$); тяжкістю остеопорозу і Т-критерієм ($r=0,977$; $p<0,001$) та свідчить про високу інформативність й необхідність використання представлених показників для оцінки ступеня тяжкості остеопорозу (рис. 9.9–9.11).

Запропонований спосіб дозволяє з урахуванням додаткових факторів ризику розвитку ОП оцінювати ступінь тяжкості структурно-функціональних змін КТ у жінок з ОСП, які працюють у ШФВ, дає можливість своєчасно проводити індивідуальне і диференційоване лікування та профілактику ОП, що дозволить значно знизити показники виробничого травматизму, кількість пацієток із втратою працездатності та інвалідністю (Патенти України на винахід № 117887 від 10.10.2018 р. та корисну модель № 125684 від 25.05.2018 р.).

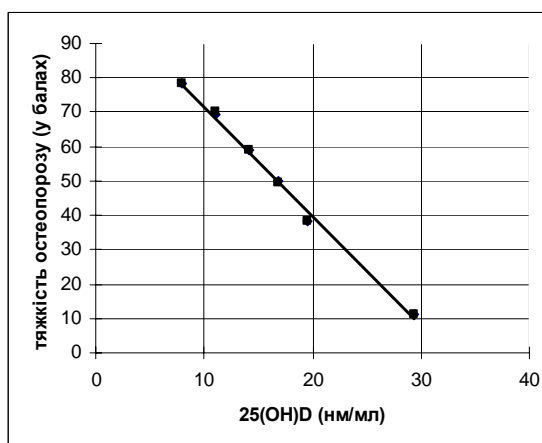
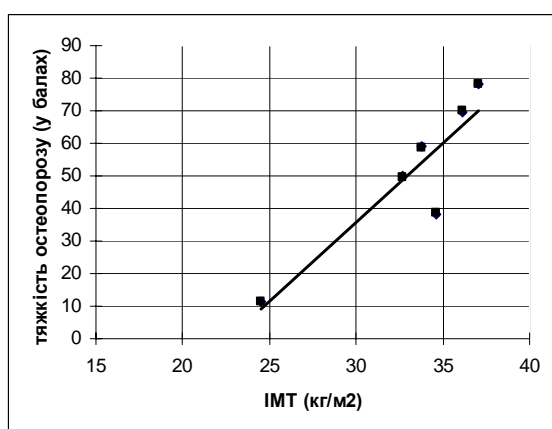


Рис. 9.9 Тяжкість остеопорозу і індекс маси тіла Рис. 9.10 Тяжкість остеопорозу і $25(\text{OH})\text{D}_3$

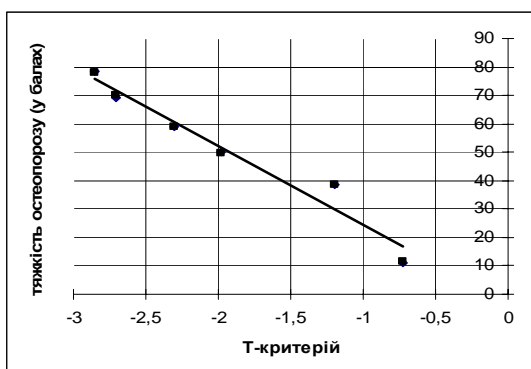


Рис. 9.11 Тяжкість остеопорозу і Т-критерій

Аналіз показника $\phi_{\text{тяж}}$ у жінок в ПМ з ОСП показав, що у 213 (46,8 %) випадках він відповідав середньому ступеню тяжкості ($42,3 \pm 2,3$), у 144 (31,6 %) жінок $\phi_{\text{тяж}}$ був важкого ступеня ($65,8 \pm 2,7$) та у 98 (21,5 %) жінок $\phi_{\text{тяж}}$ вкрай важкого ступеня ($87,4 \pm 2,6$) (рис. 9.12).

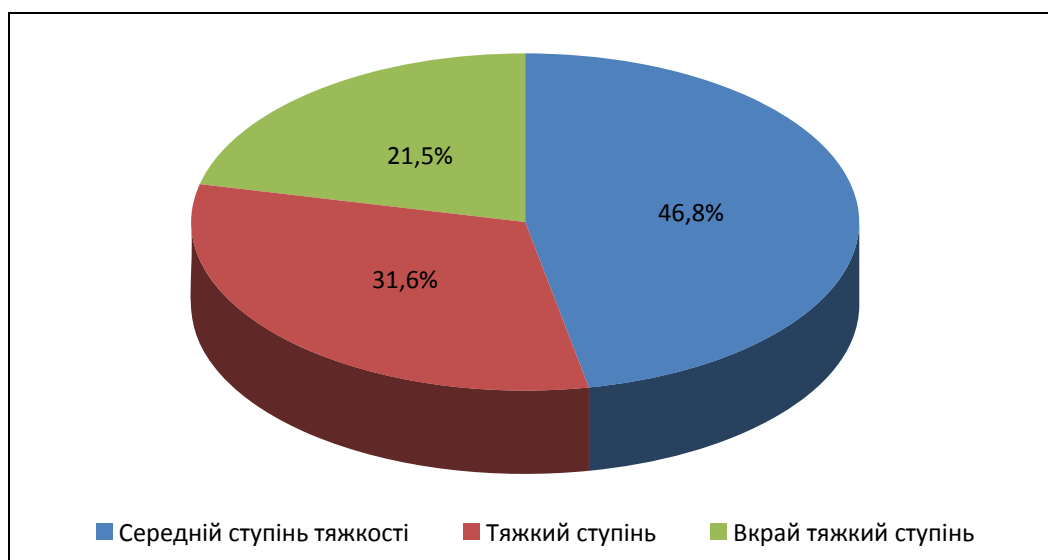


Рис. 9.12 Показники $\phi_{\text{тяж}}$ у жінок з остеосаркопенією

У клінічній практиці втрату кісткової маси пов'язують з розвитком ОП. Однак ОМ – також причина зниження МЩКТ, яка супроводжується зростанням ризику переломів у міру розвитку процесу [15, 16]. У дорослих людей цей процес часто перебігає безсимптомно [18, 55], тому що, як і ОП, ОМ до виникнення перелому являє собою «безмовну хворобу». При цьому, незважаючи на подібний клінічний результат (переломи), морфоструктурні,

етіологічні та патогенетичні характеристики ОП і ОМ розрізняються якісно, і схеми лікування при даних станах будуть різними.

Метод рентгенівської денситометрії (ДЕРА) не дозволяє диференціювати причини зниження МЩКТ (ОП і ОМ) [18, 20]. Метод ДЕРА забезпечує тільки діагностику зниження кісткової маси до заданих в програмному забезпеченні приладу значень, що відповідають ОП або остеопенії, незалежно від патологічного процесу, який викликав це зниження [8], тобто ОП діагностують і у пацієнтів зі зниженням кісткової маси, викликаним ОМ [106]. По суті, ДЕРА є не діагностичним, а прогностичним методом дослідження, який дозволяє оцінити тільки ступінь ризику перелому [107, 108].

Сьогодні діагностика ОМ можлива лише при застосуванні методів морфологічного контролю [82, 111, 112]. Досліджували гістоморфометричні параметри фрагмента КТ, отриманого під час ендопротезування з приводу перелому шийки стегнової кістки у жінок в ПМ. Морфологічні зміни при ОП і ОМ мають спільні ознаки і відмінності. Спільним є стоншення кісткових балок, розширення каналів остеонів, наявність безклітинних ділянок і безклітинних лакун. На відміну від ОП, при ОМ збільшуються ($p < 0,05$) товщина і площа остеїда, менш виразне зменшення оксифілії матриксу, спостерігається більш висока ($p < 0,05$) функціональна активність ядер клітин КТ (ВФА).

У результаті проведеного гістоморфометричного дослідження встановлено, що ступінь дисбалансу між синтезом матриксу і його мінералізацією визначається особливостями розвитку ОП і ОМ. При ОМ збільшуються ($p < 0,05$) товщина остеїда і поверхня КТ, вкрита остеїдом. Функціональна активність остеобластів, а також резорбція КТ достовірно незмінні. Отже, зниження якісних характеристик (міцність) КТ відбувається за рахунок метаболічних порушень. При ОП товщина остеїда зменшується ($p < 0,05$), а площа поверхні, вкрита остеїдом, достовірно не змінюється. Функціональна активність остеобластів знижена ($p < 0,05$), резорбція –

прискорена. В результаті міцність КТ знижується і за рахунок метаболічних змін, і за рахунок порушення балансу на клітинному рівні при перебудові КТ.

У нашому гістоморфометричному дослідженні встановлено, що ознаки ОМ були виявлені у 26,8 % жінок в ПМ. У італійському дослідженні Vallanti P. D. et al. (1987) було проведено гістоморфометричне дослідження біопсії кісток у 45 хворих, із них ознаки ОМ були виявлені у 4,4 % осіб, а 8,9 % мали ознаки ОМ та ОП, що дістало назву «остеопоромалаяції» [75]. У дослідженні Uday S. et al. (2017) встановлено, що гістологічна поширеність ОМ при розтині дорослих європейців зустрічається у 25 % випадків [147].

Для виключення діагностичної помилки перед призначенням лікування пацієнту необхідно провести диференційно-діагностичні заходи, що визначають причину зниження МЩКТ. Однак біопсія, необхідна для діагностики ОМ, є інвазивною маніпуляцією, тому актуальна розробка чітких критеріїв, що визначають необхідність її виконання, або потрібно спрогнозувати значення морфологічного показника через інші, найбільш прості та доступні лабораторні показники або показники за даними рентгенографії, за даними іншого обстеження.

Математичне моделювання широко використовується в різних наукових дослідженнях, у тому числі в медицині. Метою математичного моделювання в медичних дослідженнях є встановлення складних і глибоких взаємозв'язків між певними процесами та явищами, що відбуваються в організмі людини, а також прогнозування значення показників при зміні значень чинників, що впливають на ці показники. Під математичним моделюванням розуміють створення математичних моделей та подальше їхнє дослідження [348].

Особливий інтерес в нашому дослідженні становить можливість спрогнозувати значення морфологічного показника «Висока функціональна активність ядер клітин кісткової тканини» (ВФА) через інші, найбільш прості та доступні лабораторні показники (25(OH)D, СТх, OPG), за даними рентгенографії (BMD), обстеження на апараті “Insight TM” (альгометрія та інклінометрія).

Модель 1 ($R^2=0,9926$) можна записати формулою:

$$B\Phi A = -0,4 \cdot 25(\text{OH})D + 12,38 \cdot \text{CTx} + 6,25 \cdot \text{OPG} + 11,02 \cdot \text{BMD} + 0,149 \cdot \text{Альго} + 0,16 \cdot \text{Інкліно}.$$

Модель 2 ($R^2=0,9892$):

$$B\Phi A = 0,057 \cdot 25(\text{OH})D + 18,46 \cdot \text{CTx} + 10,2 \cdot \text{OPG} + 15,05 \cdot \text{BMD}.$$

Модель 3 ($R^2=0,9891$), яка за значенням R^2 майже не відрізняється від моделі 2:

$$B\Phi A = 17,9 \cdot \text{CTx} + 10,5 \cdot \text{OPG} + 16,5 \cdot \text{BMD}.$$

Побудовані моделі 1, 2 та 3 максимально відтворюють первинні показники «Високої функціональної активності ядер клітин кісткової тканини» та можуть бути рекомендовані для практичного застосування (рис. 9.13).

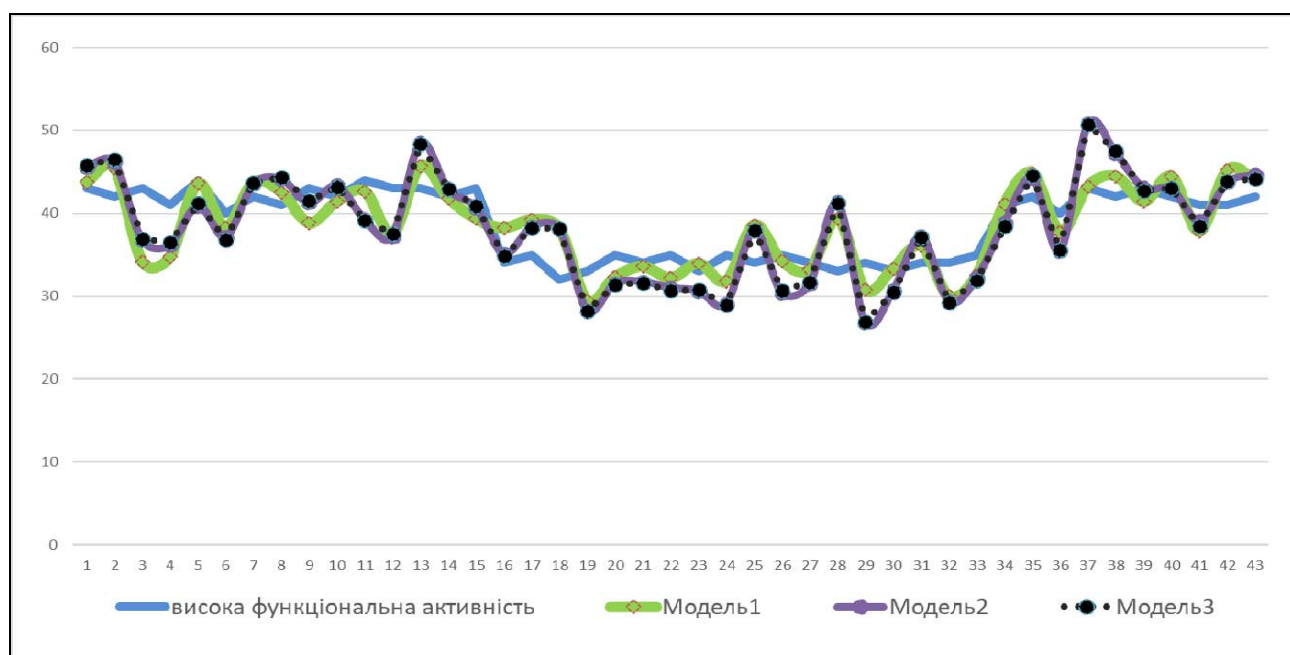


Рис. 9.13 Значення показника високої функціональної активності: первинні та розраховані за допомогою моделей 1–3

Таким чином, створено математичну модель, яка дозволяє прогнозувати значення морфологічного показника «Висока функціональна активність ядер клітин кісткової тканини» при остеомалаяції та остеопорозі через інші – найбільш прості та доступні лабораторні показники (25(OH)D, CTx, OPG), за даними рентгенівської денситометрії та обстеження на апараті “Insight TM” (альгометрія та інклінометрія або за даними CTx, OPG, BMD), (модель 3).

D-гормон відіграє ключову роль у регуляції кальцієвого та кісткового гомеостазу шляхом стимуляції абсорбції кальцію у кишечнику, його реабсорбцію в дистальних канальцях нирок, пригнічення гена транскрипції ПТГ у парацитоподібних залозах і кальцитоніну в щитоподібній залозі [73].

У робітниць, що працюють під впливом ШФВ, виявлено високу частоту ДВД (91,2 %) та НВД (7,5 %), що достовірно вище ($p < 0,05$) порівняно з жінками в ПМ, які не працюють під впливом ШФВ. Результати дослідження демонструють наявність порушень фосфорно-кальцієвого обміну у жінок з ОСП, що працюють під впливом ШФВ, та свідчать про наявність дисбалансу в системі гормональної регуляції кальцієвого гомеостазу, де ПТГ і вітамін D відіграють вирішальну роль. Виявлено достовірне ($p < 0,05$) підвищення рівня ПТГ та достовірно ($p < 0,05$) низький рівень 25(OH)D у жінок з ОСП, зайнятих в умовах шкідливого виробництва. Встановлена залежність між змінами в фосфорно-кальцієвому обміні та виробничим стажем роботи ($p < 0,05$).

Дослідження показників фосфорно-кальцієвого обміну виявило достовірне ($p < 0,05$) підвищення рівня загального та іонізованого кальцію у сироватці крові робітниць, що працюють на шкідливому виробництві, порівняно з жінками, які не працюють під впливом ШФВ. Вміст загального та іонізованого кальцію був достовірно вищим ($p < 0,01$) у робітниць з ОМ порівняно з жінками з ОП та контрольної групи. Рівень фосфору у робітниць з ОМ знижений ($p < 0,01$) порівняно з жінками з ОП та контрольною групою.

За даними літератури, низький рівень вітаміну D та підвищений ПТГ чинять стимулювальний вплив на кісткову резорбцію, сприяють клітинній диференціації клітин-попередників Ок зі збільшенням пулу кальцію в сироватці крові та посиленням реабсорбції кальцію в дистальних ниркових канальцях [105]. Однак наявність гіперкальціємії не пригнічує активність ПТГ, що дозволяє припустити вплив на підвищену секрецію ПТГ додаткових механізмів. Серед таких факторів можна припустити наявність ДВД, який призводить до розвитку вторинного гіперпаратиреоїдизму, а також підвищення активності симпатoadреналової системи як результат тривалої дії факторів виробництва на організм [108].

У робітниць, що працюють під впливом ШФВ, спостерігалась зміна концентрації кальцію залежно від стажу роботи. Встановлено, що при стажі роботи 10–19 років рівень загального та іонізованого кальцію був вищим порівняно з жінками, що не працюють під впливом ШФВ. Зі збільшенням стажу роботи концентрація кальцію (загального та іонізованого) мала тенденцію до зниження (рис. 9.14, 9.15).

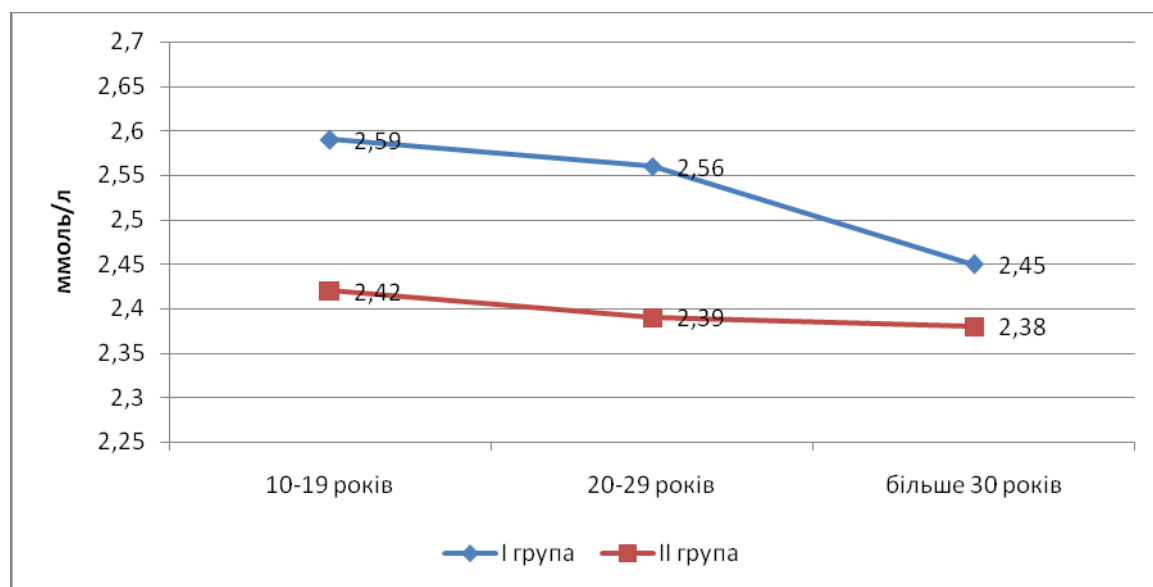


Рис. 9.14 Рівень загального кальцію в групах дослідження залежно від стажу роботи

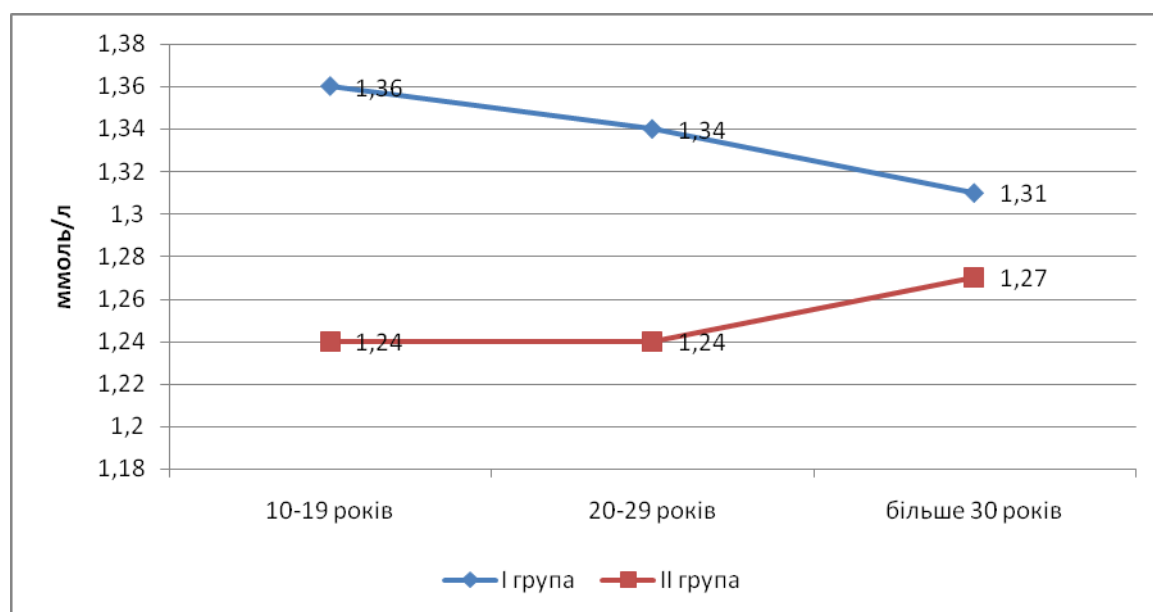


Рис. 9.15 Рівень кальцію іонізованого в групах дослідження залежно від стажу роботи

Не виявлено достовірних ($p > 0,05$) відмінностей між концентрацією фосфору у робітниць з ОМ порівняно з жінками з ОП при стажі роботи 10–19 років. Однак встановлено зниження ($p < 0,05$) рівня фосфору у робітниць з ОМ порівняно з жінками з ОП при збільшенні виробничого стажу роботи більше 30 років. Виявлено достовірне ($p < 0,05$) підвищення рівня ПТГ у жінок з ОСП, зайнятих в умовах шкідливого виробництва (рис. 9.16).

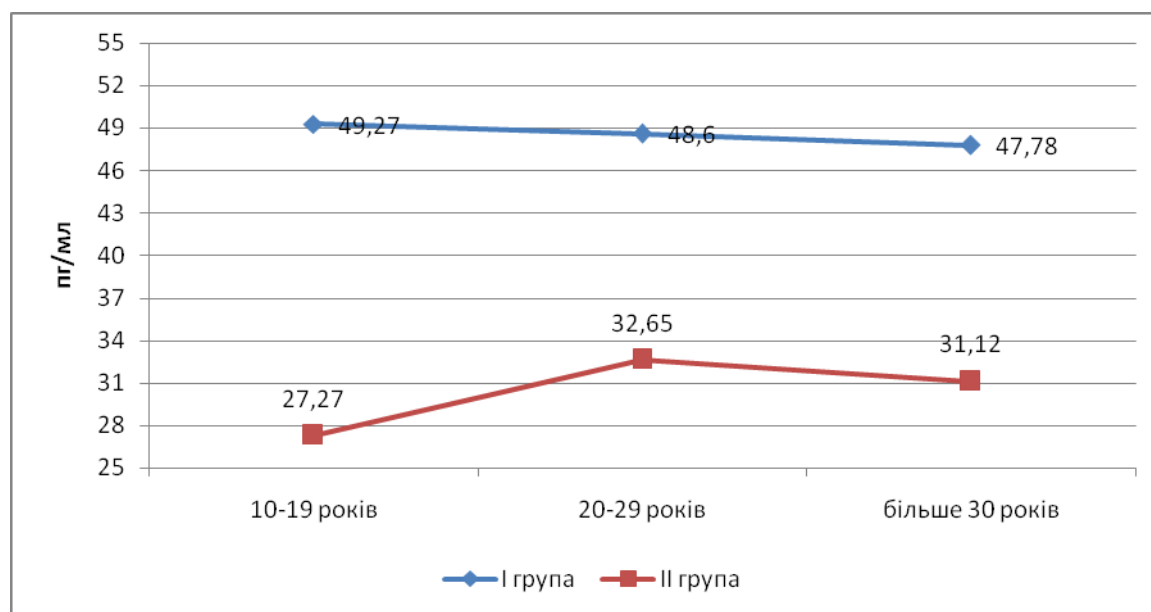


Рис. 9.16 Рівень паратгормону в групах дослідження залежно від стажу роботи

Результати дослідження демонструють наявність порушень фосфорно-кальцієвого обміну у жінок з ОСП, що працюють під впливом ШФВ, та свідчать про наявність дисбалансу в системі гормональної регуляції кальцієвого гомеостазу, де ПТГ і вітамін D відіграють вирішальну роль. Виявлено достовірне ($p < 0,05$) підвищення рівня ПТГ та достовірно ($p < 0,05$) низький рівень 25(OH)D у жінок з ОСП, зайнятих в умовах шкідливого виробництва (рис. 9.17).

Найбільш частою причиною і ОП, і ОМ є ДВД. Результати нашого дослідження узгоджуються з даними літератури. Відомо, що ДВД призводить до прогресуючої втрати МЩКТ і дефектів мінералізації [20]. Біохімічний аналіз досліджуваних показників крові показав достовірно високі показники ПТГ ($p < 0,02$) та достовірно низькі показники 24,25-дигідроксिवітаміну D у сироватці крові ($p < 0,02$) [56].

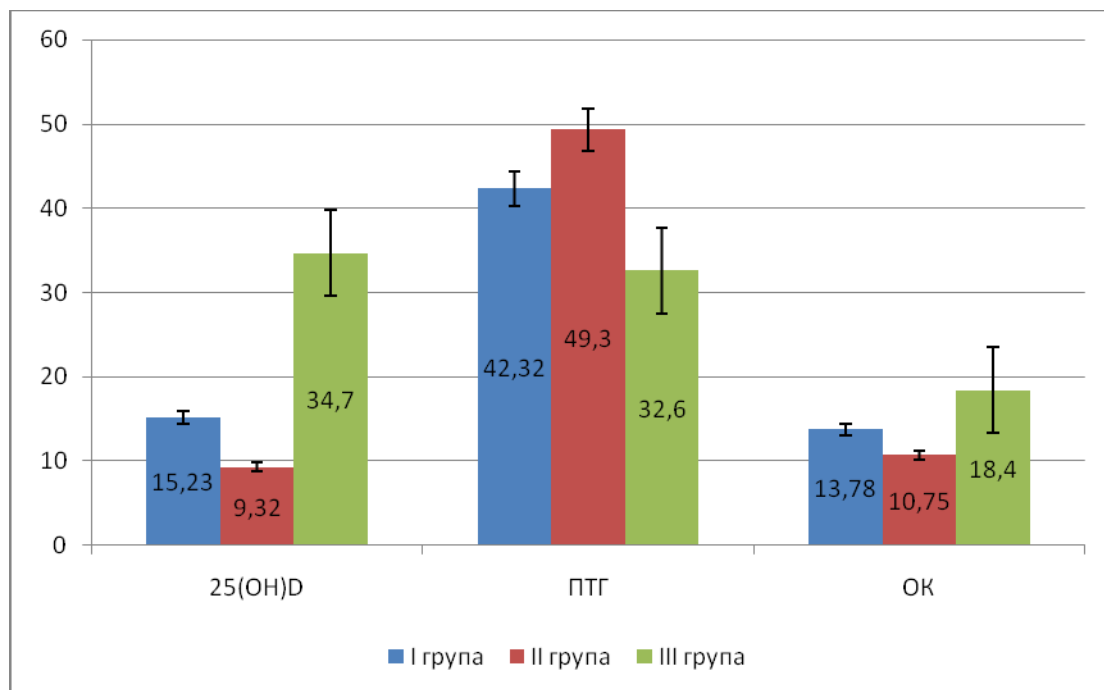


Рис. 9.17 Рівень 25-гідроксिवітаміну D, паратгормону, остеокальцину в групах дослідження

Рівень 25(OH)D був знижений у групі жінок з ОП і в групі жінок з ОМ порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$). Рівні ПТГ, ОК були підвищені ($p < 0,05$) в обох групах порівняно з контрольною групою. Звертає на себе увагу більше зниження 25(OH)D і більше підвищення ($p < 0,05$) ПТГ у групі ОМ в порівнянні з ОП (див. рис. 9.17)

Маркер кісткової резорбції СТх був підвищений ($p < 0,05$) в обох групах дослідження порівняно з групою контролю. Рівень ОРГ був знижений ($p < 0,05$), (рис. 9.18).

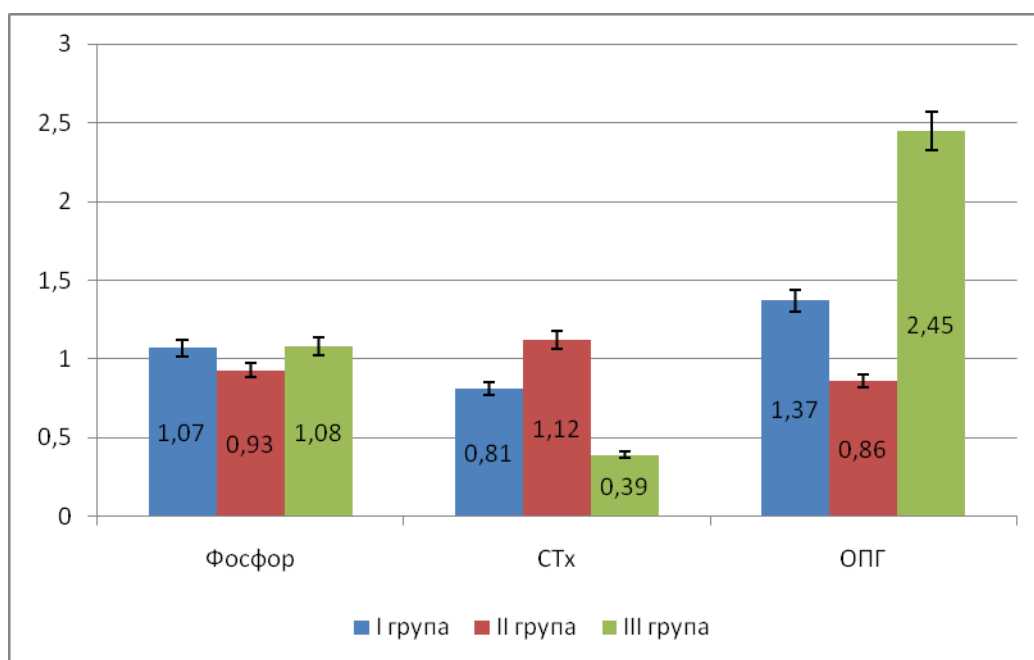


Рис. 9.18 Рівень фосфору, С-телопептиду колагену I типу, остеопротегерину в групах дослідження

Таким чином, у жінок в ПМ з ОМ, в порівнянні з жінками в ПМ з ОП, виявлено більш низький ($p < 0,05$) рівень вмісту 25(OH)D та ОПГ, значуще вищі ($p < 0,05$) зміни структурно-функціонального стану КТ, біохімічних маркерів резорбції. Функціональні показники стану кістково-м'язової системи в порівнянні між групами нижчі ($p < 0,05$) у пацієток з ОМ.

Більш виражена резорбція КТ була виявлена у групі жінок, що працюють під впливом ШФВ ($p < 0,05$). Проведений кореляційний аналіз дозволяє вважати, що рівень СТх має вплив на рівень 25(OH)D ($r = -0,671$; $p = 0,012$). Цей зв'язок можна виразити у вигляді лінійної регресії (рис. 9.19). За значенням $R^2 = 0,586$ можна сказати, що це рівняння регресії достатньо відображає залежність рівня СТх від рівня 25(OH)D ($R^2 > 0,5$). Аналіз дозволяє вважати, що рівень 25(OH)D має достовірний прямий помірний вплив на рівень ОК, про що свідчить індекс детермінації ($r = 0,544$; $p = 0,011$), (рис. 9.20). За значенням $R^2 = 0,2999$ можна стверджувати, що це рівняння регресії не є придатним для відображення залежності рівня 25(OH)D та рівня ОК, оскільки $R^2 < 0,5$.

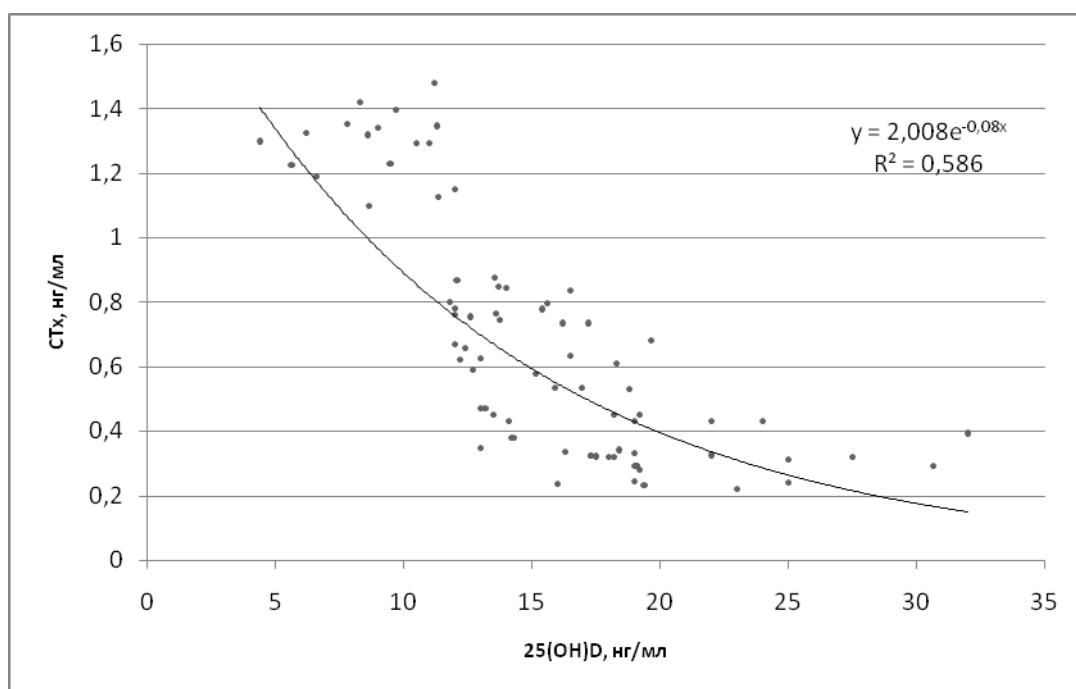


Рис. 9.19 Регресія залежності рівня С-термінального телопептиду та рівня 25-гідроксिवітаміну D у жінок, що працюють під впливом шкідливих факторів виробництва

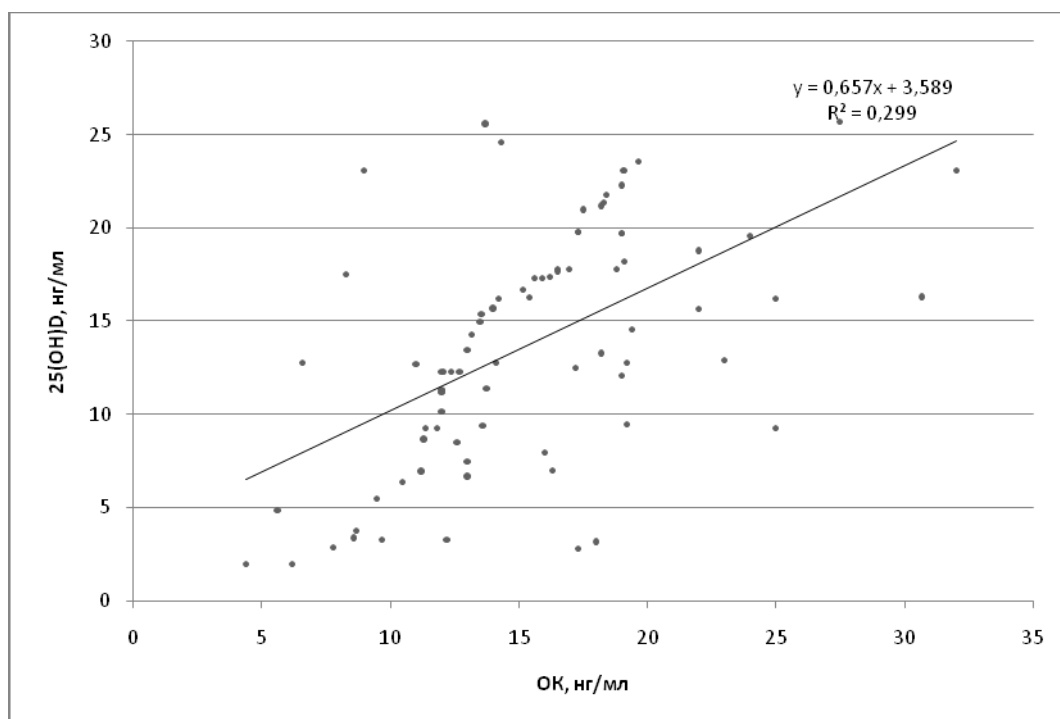


Рис. 9.20 Регресія залежності рівня 25-гідроксिवітаміну D та остеокальцину у жінок, що працюють під впливом шкідливих факторів виробництва

Проведений кореляційний аналіз дозволяє вважати, що рівень 25(OH)D має достовірний прямий сильний вплив на рівень OPG у обстежених жінок, про що свідчить індекс детермінації ($r=0,674$; $p=0,025$) (рис. 9.21). За значенням $R^2=0,4547$ можна стверджувати, що це рівняння регресії достатньо відображає залежність рівня 25(OH)D та рівня OPG ($R^2=0,5$).

Кореляційний аналіз дозволяє вважати, що рівень СТх має достовірний обернений сильний вплив на рівень OPG у обстежених жінок, про що свідчить коефіцієнт кореляції ($r=-0,773$; $p=0,001$), (рис. 9.22). За значенням $R^2=0,5969$ можна стверджувати, що це рівняння регресії достатньо відображає залежність рівня СТх та рівня OPG ($R^2>0,5$).

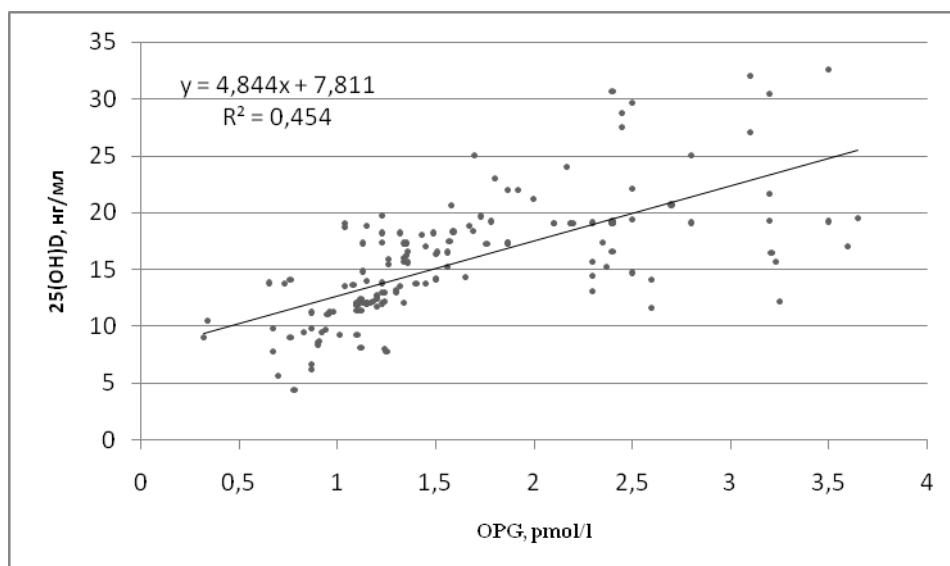


Рис. 9.21 Регресія залежності рівня 25-гідроксिवітаміну D від остеопротегерину у жінок, що працюють під впливом шкідливих факторів виробництва

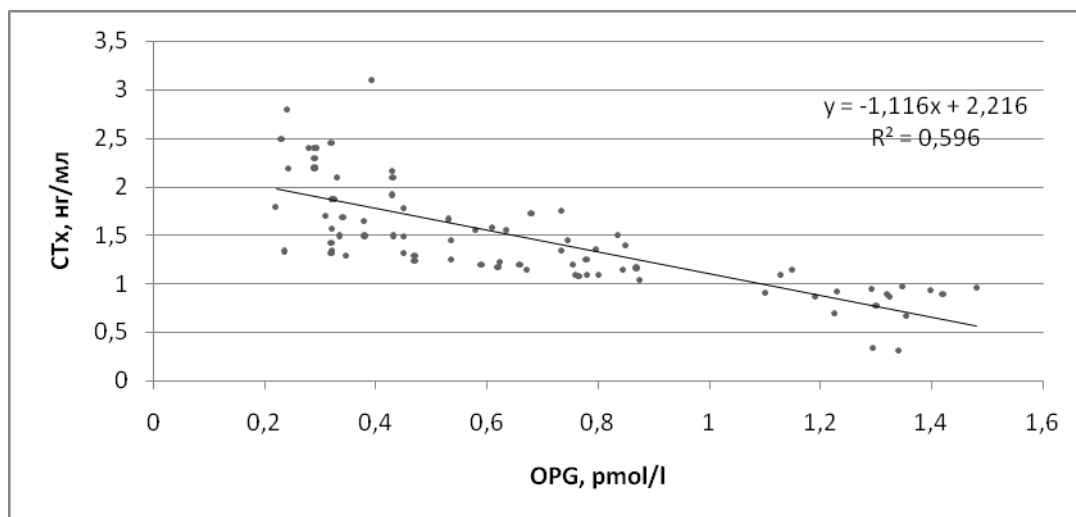


Рис. 9.22 Регресія залежності рівня СТх від остеопротегерину у жінок, що працюють під впливом шкідливих факторів виробництва

Проведений аналіз дозволяє вважати, що ОК має достовірний прямий помірний вплив на рівень OPG у обстежених жінок, про що свідчить індекс детермінації ($r=0,548$; $p=0,008$), (рис. 9.23). Однак за значенням $R^2=0,246$ можна стверджувати, що це рівняння регресії не є придатним для відображення залежності ОК та OPG, оскільки $R^2 < 0,5$.

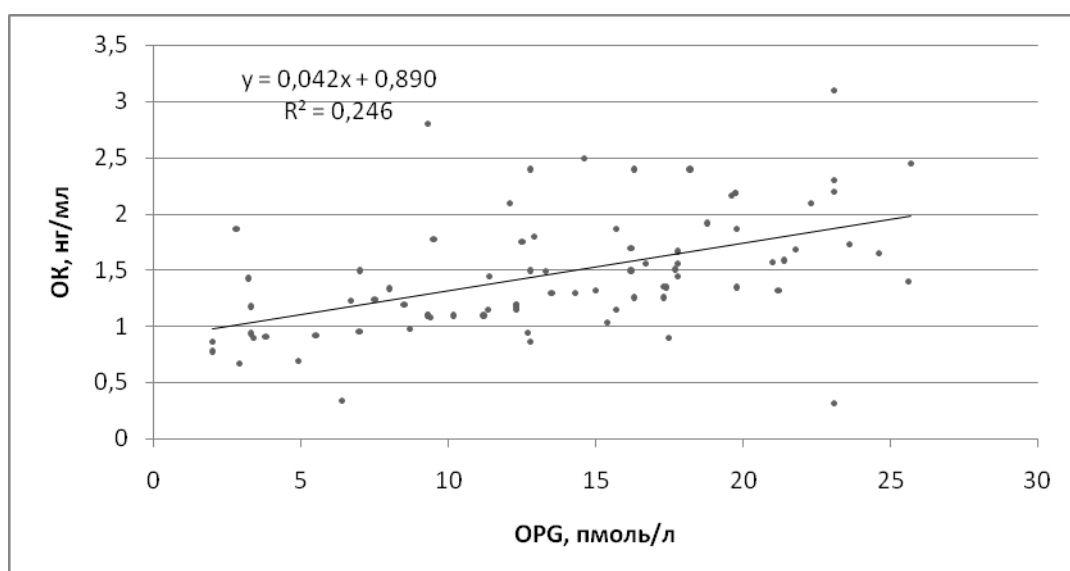


Рис. 9.23 Регресія залежності рівня остеокластів від остеопротегерину у жінок, що працюють під впливом шкідливих факторів виробництва

Виявлена достовірна залежність рівня OPG від стажу роботи у шкідливих умовах виробництва ($r=-0,695$; $p=0,001$). Зокрема, виявлено негативний достовірний зв'язок між рівнем OPG та тривалістю ПМ ($r=-0,435$; $p=0,003$), рівнем OPG та ІМТ ($r=-0,504$; $p=0,012$). Встановлено кореляційні зв'язки між маркерами КТ (резорбції та формування) та рівнем 25(OH)D і OPG. Отримані результати демонструють вплив ДВД на розвиток дисбалансу в системі RANKL/OPG з посиленням остеокластогенезу – активацією резорбції КТ та пригніченням її формування ($p<0,05$), що є дуже важливим для розробки методик лікування структурно-функціональних змін КТ у жінок в ПМ з ОСП на тлі ДВД. У робітниць встановлений достовірний зв'язок між рівнем OPG і маркером кісткової резорбції CTx ($r=-0,773$; $p=0,001$), рівнем OPG і рівнем 25(OH) D ($r=0,674$; $p=0,005$), рівнем OPG і T-критерієм ($r=0,601$; $p=0,002$). Згідно з даними літератури та отриманими результатами власних досліджень, OPG має важливе значення у молекулярній регуляції ремоделювання КТ.

Таким чином, у жінок в ПМ виявлено порушення процесів кісткового ремоделювання з переважанням кісткової резорбції на тлі сповільненого формування КТ ($p<0,05$). Причому достовірно ($p<0,05$) виражені зміни виявлені у жінок, які працюють під впливом ШФВ, що свідчить про негативний вплив факторів виробництва на кісткове ремоделювання.

Виявлений дисбаланс у системі остеокластогенезу проявляється достовірним ($p<0,05$) зниженням рівня OPG у жінок. Однак достовірно нижчі показники OPG реєструвалися у жінок, що працюють на шкідливому виробництві.

Оцінка впливу стажу роботи у ШФВ на стан МЦКТ у робітниць показала достовірно ($p<0,05$) нижчі показники МЦКТ (за даними T-критерію) порівняно з жінками, які не працюють під впливом шкідливих факторів виробничого середовища.

Аналіз структурно-функціональних змін кістково-м'язової системи при остеомаліяції і остеопорозі в постменопаузі показав, що показник BMD neck був знижений у групах дослідження в порівнянні з контрольною групою ($p<0,05$).

За даними Т-критерію неск і Z-критерію неск МЦКТ була знижена в обох групах ($p < 0,05$). Причому BMD неск, Т-критерій неск і Z-критерій неск були більше знижені ($p < 0,05$) у групі пацієток з ОМ в порівнянні з групою ОП (рис. 9.24).

Кореляційний аналіз з метою дослідження впливу рівня 25(OH)D на значення Т-критерію показав наявність достовірного прямого сильного зв'язку, про що свідчить коефіцієнт детермінації ($r = 0,656$; $p = 0,001$) (рис. 9.25). За значенням $R^2 = 0,509$ можна стверджувати, що це рівняння регресії достатньо відображає залежність рівня 25(OH)D від Т-критерію ($R^2 > 0,5$).

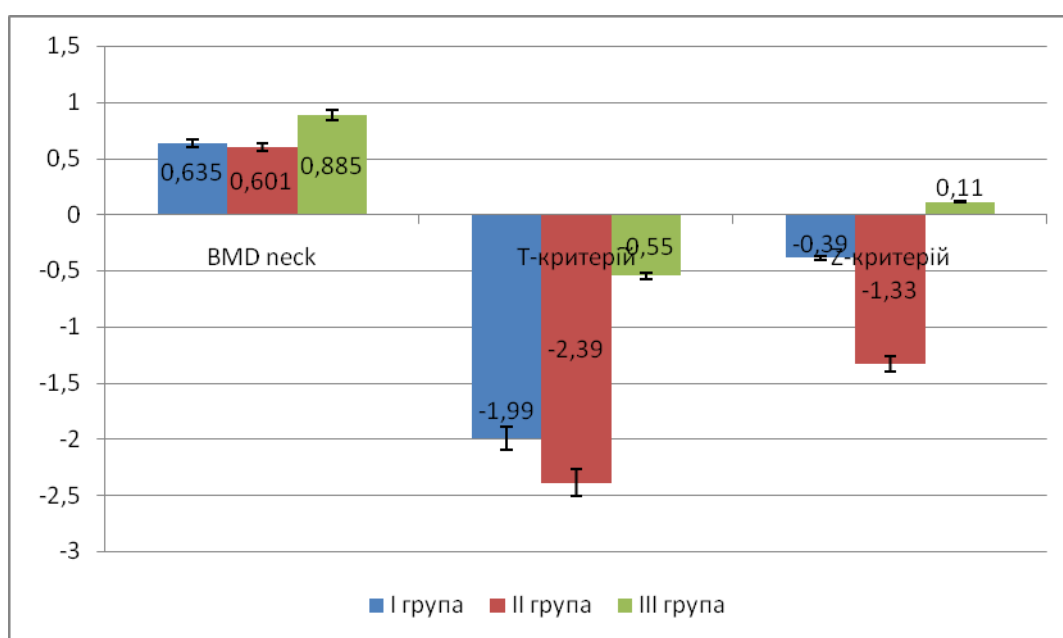


Рис. 9.24 Стан мінеральної щільності кісткової тканини (рентгенівська денситометрія)

Проведений кореляційний аналіз дозволяє вважати, що рівень OPG має достовірний прямий сильний вплив на Т-критерій у обстежених жінок, про що свідчить кореляційний індекс ($r = 0,601$; $p = 0,012$), (рис. 9.26). За значенням $R^2 = 0,4857$ можна стверджувати, що це рівняння регресії достатньо відображає залежність рівня OPG та Т-критерію ($R^2 = 0,5$).

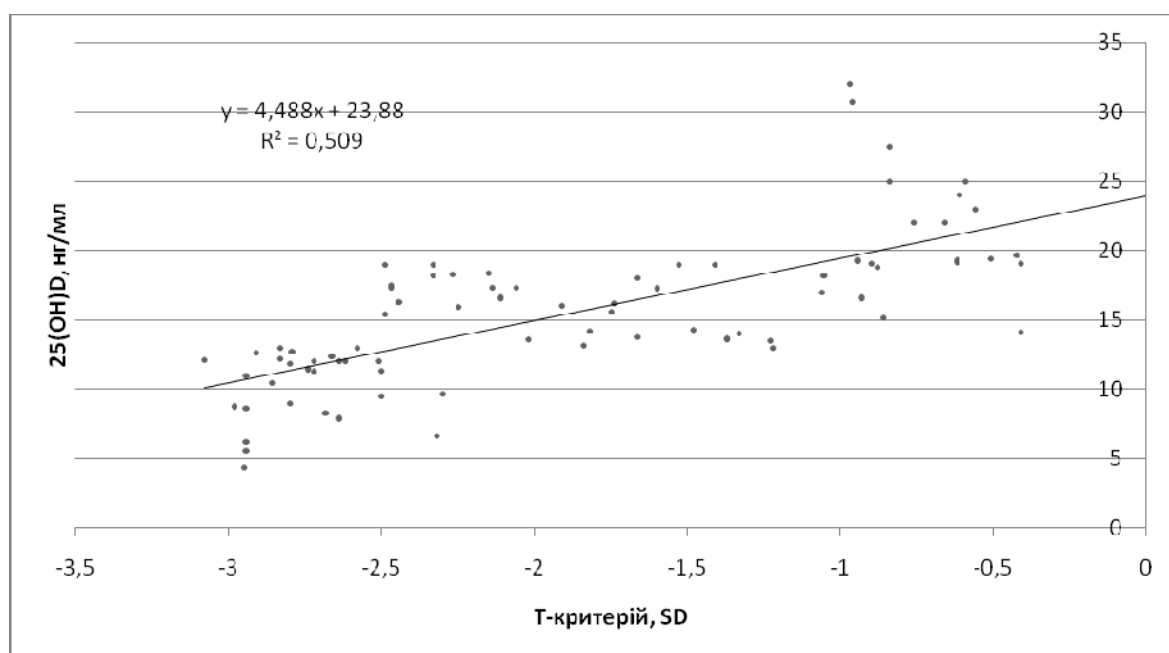


Рис. 9.25 Регресія залежності рівня 25-гідроксивітаміну D та Т-критерію у жінок, що працюють під впливом шкідливих факторів виробництва

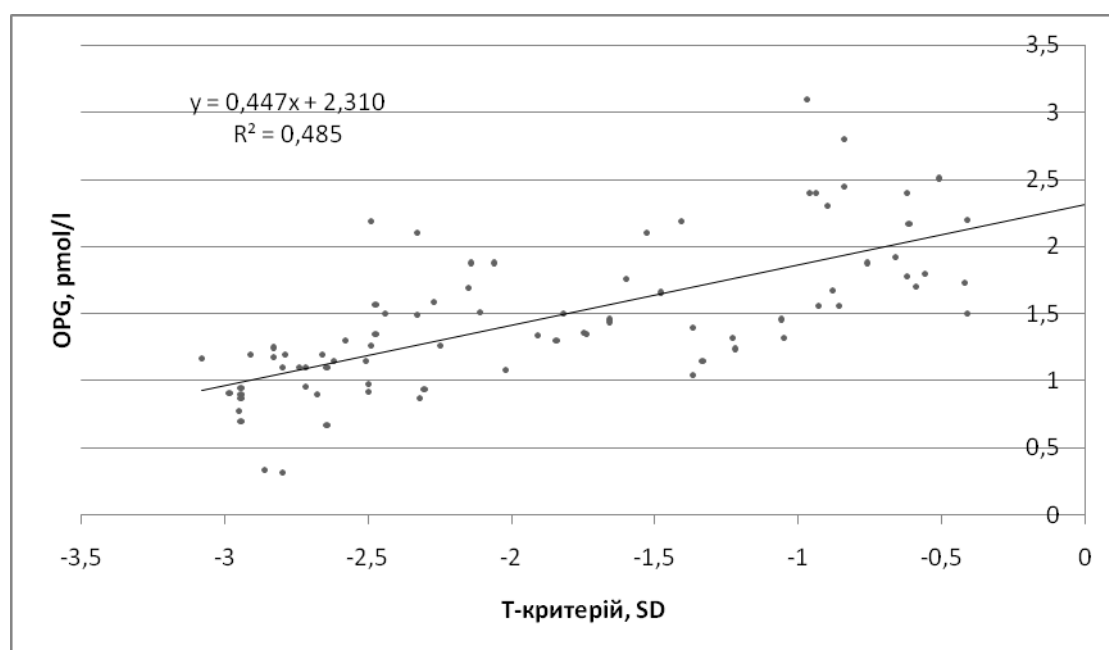


Рис. 9.26 Регресія залежності рівня остеопротегерину та Т-критерію у жінок, що працюють під впливом шкідливих факторів виробництва

Отже, у робітниць зареєстровано знижену МЦКТ ($p < 0,01$). Однак у жінок, які працюють під впливом ШФВ, частота ОП більша ($p < 0,05$) порівняно з жінками, які не зайняті на роботах зі шкідливими факторами. Встановлено, що ШФВ є незалежними факторами ризику щодо зниження МЦКТ.

Встановлено, що вітамін D також відіграє важливу роль у метаболічних процесах в м'язовій і кістковій тканині. Так, зниження його рівня на 10 нг/мл призводить до збільшення частоти розвитку СП у 1,5 рази протягом наступних 5 років. У нашому дослідженні аналіз рівня 25(OH)D і показників УЗ-дослідження *m. quadriceps femoris* також показав тісний зв'язок: ширина м'яза ($r = 0,608$; $p = 0,012$), кут перистості ($r = 0,715$; $p = 0,001$), ехогенність м'яза ($r = -0,760$; $p = 0,006$). Згідно з отриманими даними, основним фактором ризику падінь жінок у ПМ з ОСП є м'язова слабкість. Зниження м'язової сили і розвиток стійкої м'язової слабкості асоціюються з дефіцитом вітаміну D. Інформація про м'язовий склад може бути зібрана шляхом кількісної оцінки ехогенності м'язів. Pillel S. et al. виявили значну кореляцію між ехогенністю M-US і інтерстиціальної фіброзної тканини, досягнуту при біопсії м'язів собак [38]. Показано, що процеси атрофування корелюють з підвищеним накопиченням внутрішньом'язового жиру і волокнистої тканини, що призводить до більш високої ультразвукової ехогенності [119, 120].

Аналіз УЗ-параметрів стану скелетної м'язової тканини продемонстрував, що ехогенність м'язової тканини має тісний зв'язок з показниками динамометрії ($r = -0,75$; $p = 0,05$), корелює з Frax All ($r = 0,53$; $p = 0,05$), Frax hip ($r = 0,51$; $p = 0,05$), має значний зв'язок з шириною м'яза ($r = 0,78$; $p = 0,05$) і майже повну кореляцію з кутом перистості ($r = 0,99$; $p = 0,05$); кут перистості тісно пов'язаний з динамометрією ($r = 0,66$; $p = 0,05$), ширина м'яза має значний зв'язок з кутом перистості ($r = 0,85$; $p = 0,05$). М'язова архітектоніка визначається кутом перистості та дає інформацію про м'язову силу: що більше кут перистості, то вище скоротливі можливості м'яза, що підвищує його силові характеристики.

Ехогенність *m. quadriceps femoris* у жінок з ОП була меншою, ($p < 0,05$), ніж у пацієток з ОМ, і це було значуще вище, ніж у контрольній групі. При порівнянні показників в групі ОП і у групі ОМ: ширина *m. quadriceps femoris*, кут перистості були знижені ($p < 0,05$) у групі ОМ, а ехогенність *m. quadriceps femoris* була підвищена ($p < 0,05$) також у групі ОМ (рис. 9.27). Ширина *m. quadriceps femoris* при ОП була більшою ($p < 0,05$), ніж у групі з ОМ; кут перистості *m. quadriceps femoris* був відповідно більшим у групі ОП, порівняно з ОМ ($p < 0,05$), і був також меншим порівняно з групою контролю ($p < 0,05$).

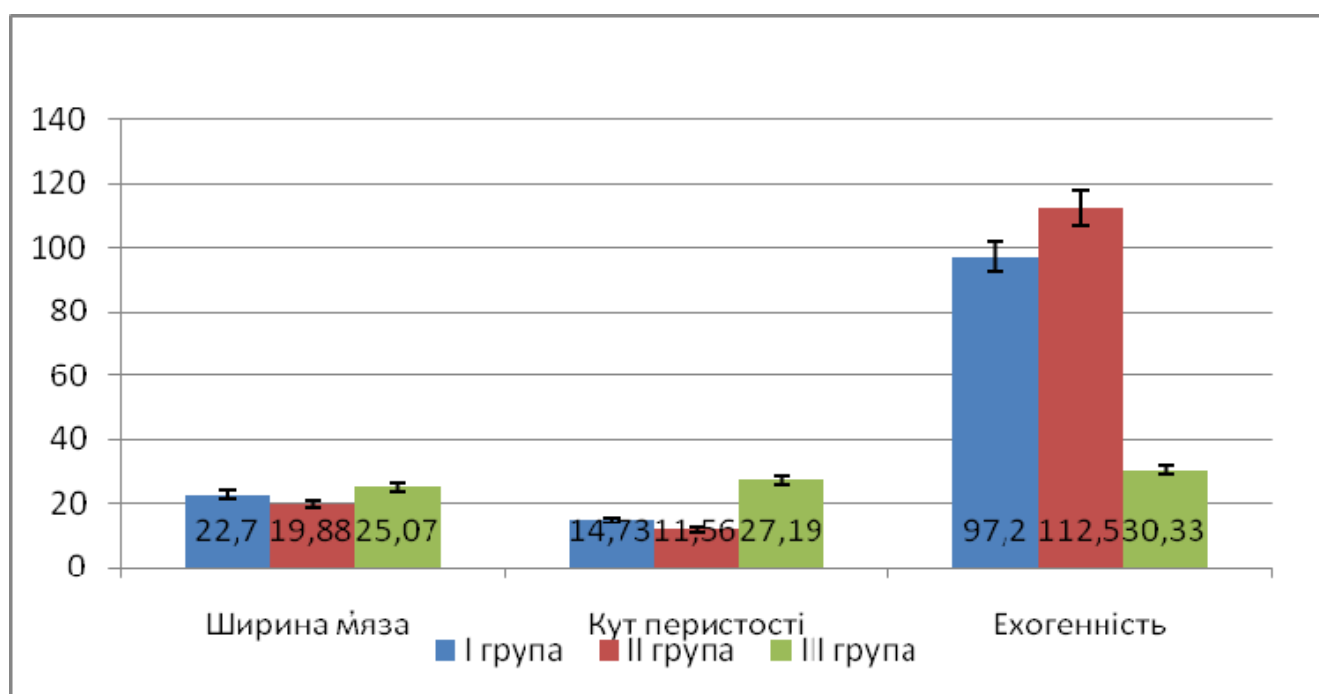


Рис. 9.27 УЗ-дослідження *m. quadriceps femoris*

Виявлений зв'язок між рівнем BMD neck і ехогенністю *m. quadriceps femoris* ($r = -0,522$; $p = 0,001$) (рис. 9.28), що свідчить про те, що постменопаузальна СП призводить до зниження м'язової маси, сили, функціональних можливостей, а також до зниження МЦКТ, що підвищують ризик падінь і низькоенергетичних переломів.

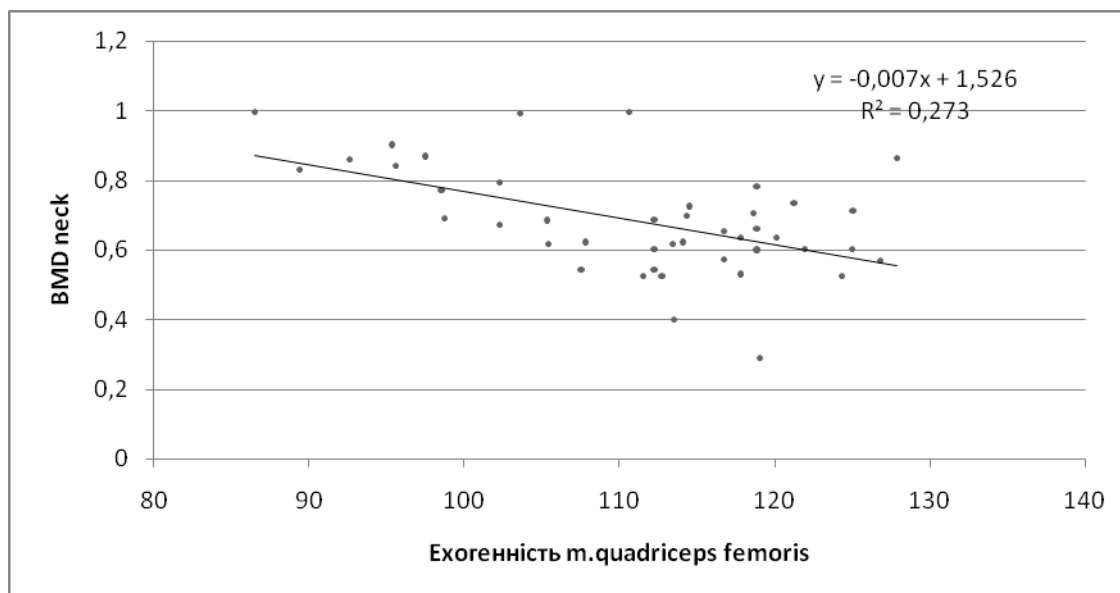


Рис. 9.28 Рівень BMD neck і ехогенність *m. quadriceps femoris*

Найбільш вивченим наслідком СП є підвищення смертності: метааналіз 17 досліджень показав, що ризик смерті в 4 рази вищий у пацієнтів із СП і ризик зниження функціональних можливостей м'язів або інвалідності в 3 рази вищий, ніж в осіб того ж віку без даного синдрому [9]. Це визначає клінічну і соціальну значущість СП, необхідність ретельного вивчення даного стану, пошук її предикторів.

Функціональні показники стану кістково-м'язової системи: електроміографія, альгометрія, термографія, інклінометрія і варіабельність серцевого ритму (адаптація до фізичних навантажень) – в групах пацієток з ОП і ОМ були значуще знижені ($p < 0,05$) порівняно з показниками жінок контрольної групи, а також в порівнянні між групами нижчі ($p < 0,05$) у пацієток з ОМ (рис. 9.29).

Дефіцит вітаміну D (ДВД), недостатність вітаміну D (НВД) – фактори ризику в розвитку СП (зниження м'язової сили, координації рухів тіла в просторі, часу реакції, функціональної рухливості), компоненти якого підвищують ризик падінь і низькоенергетичних переломів [74–76].

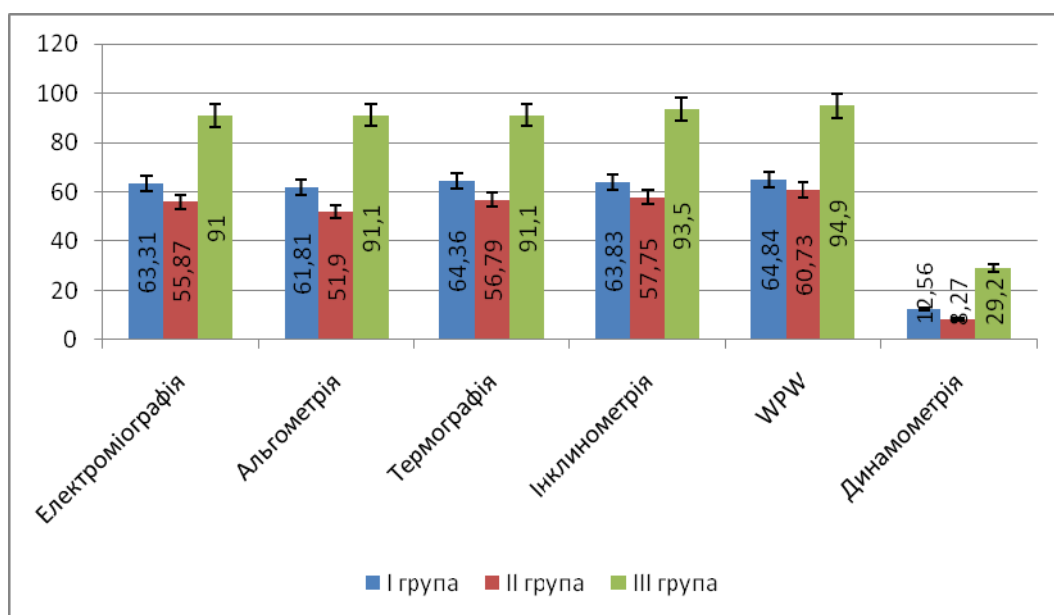


Рис. 9.29 Показники “Insight TM7 і динамометрії

Баланс між вітаміном D і ПТГ ($r=-0,575$; $p=0,004$) є ключовим регулятором м'язової сили, ПТГ здатний модулювати роботу м'язової тканини через збільшення внутрішньоклітинного кальцію. Встановлено, що вітамін D відіграє важливу роль у метаболічних процесах у МТ, впливає на силу м'яза і його скоротливі можливості: електроміографія ($r=0,937$; $p=0,001$), альгометрія ($r=0,926$; $p=0,002$) (рис. 9.30), термографія ($r=0,922$; $p=0,003$), інклінометрія ($r=0,920$; $p=0,004$), динамометрія ($r=0,936$; $p=0,001$).

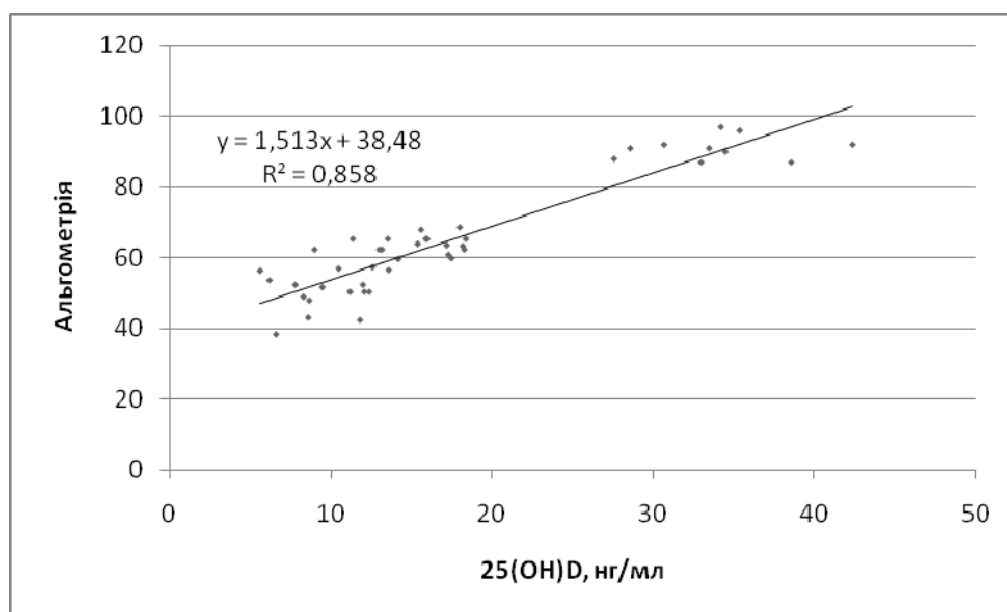


Рис. 9.30 Рівень 25(OH)D і показник альгометрії

Порушення координації і Frax All ($r=-0,67$; $p=0,05$), рівновага і Frax All ($r=0,64$; $p=0,05$), Frax hip ($r=0,54$; $p=0,05$), ризик падінь і Frax All ($r=0,62$; $p=0,05$), Frax hip ($r=0,50$; $p=0,05$) можуть бути використані у прогнозі падінь, їхній профілактиці, для призначення своєчасного обстеження, комплексної корекції та профілактики переломів, динамометрія і Frax All ($r=-0,77$; $p=0,05$), Frax hip ($r=-0,70$; $p=0,05$) показала високу інформативність щодо прогнозування ризику переломів, ехогенність м'язової тканини і Frax All ($r=0,53$; $p=0,05$), Frax hip ($r=0,51$; $p=0,05$).

Тривала дія ШФВ на організм робітників призводить до розвитку професійної та професійно зумовленої патології, в тому числі і патології КМС (ОП). Дефіцит вітаміну D є фактором ризику розвитку синдрому м'язової слабкості (зниження м'язової сили, координації рухів тіла в просторі, часу реакції, функціональної рухливості), компоненти якого підвищують ризик падінь і низькоенергетичних переломів. Ультразвуковий вимір параметрів м'язів є інструментом для ранньої діагностики і моніторингу лікування СП. Функціональні тести стану скелетно-м'язової тканини мають високу інформативність в плані прогнозування ризику переломів.

Вітамін D чинить пряму дію на процеси кісткового ремоделювання і МЦКТ у жінок з ОСП. Корекція ДВД і НВД забезпечує патогенетичний підхід в лікуванні структурно-функціональних змін кісткової тканини, сприяє приросту МЦКТ і покращує процеси кісткового ремоделювання. За даними літератури, застосовують кілька режимів дозування та призначення вітаміну D: щоденне, щотижневе та щомісячне, оскільки вони приводять до однакових концентрацій 25(OH)D у сироватці крові. Однак, на думку експертів, кращим режимом призначення вважається саме щоденний прийом у зв'язку з біологічною роллю вітаміну, його періоду напіврозпаду, а також результатами рандомізованих клінічних досліджень щодо небажаних ефектів (падінь та переломів) при призначенні високих доз препаратів [143].

Відповідно до Міжнародних методичних рекомендацій щодо лікування і профілактики дефіциту вітаміну D серед населення країн Центральної Європи,

корекцію дефіциту вітаміну D рекомендовано проводити нативним препаратом вітаміну D холекальцидолом [139]. Однак у жінок в ПМ з ОСП, що працюють в умовах шкідливого виробництва, досягти повного забезпечення всього шляху біосинтезу вітаміну D не уявляється можливим у зв'язку з конкуруючим впливом шкідливих факторів виробництва (аміаку, карбаміду, фізичного перенапруження, монотонних рухів тощо) на етапи біосинтезу вітаміну D в печінці та нирках. Крім того, жінки, які брали участь у дослідженні, знаходилися в періоді постменопаузи. Відомо, що дефіцит естрогенів призводить до зниження активності 1α -гідроксилази, недостатність якої, навіть при достатньому надходженні в організм, призводить до зниження рівня активної форми вітаміну D (D-гормону, або кальцитріолу). Тому з метою максимального забезпечення організму вітаміном D, додатково до рекомендованої схемою корекції нами був застосований активний метаболіт вітаміну D (альфакальцидол).

З метою оцінки ефективності комбінованої терапії метаболітами вітаміну D на структурно-функціональний стан КТ та СМТ у жінок в ПМ із ОСП та ДВД проведено корекцію ДВД. Призначали холекальциферол в дозі 4000 МО 1 раз на добу до нормалізації оптимального рівня 25(OH)D з подальшою підтримуючою терапією 1000–2000 МО протягом року та альфакальцидол по 1 мкг 1 раз на добу протягом року (Патенти України на винахід № 116961 від 25.05.2018 р. та корисну модель № 119928 від 10.10.2017 р.).

Комплексне призначення нативного препарату вітаміну D холекальциферолу та його активного метаболіту альфакальцидолу чинить позитивну ($p < 0,05$) остеотропну дію на стан кісткової тканини і кістковий метаболізм, на скелетно-м'язову систему у жінок в ПМ з ОСП, що працюють в несприятливих умовах виробничого середовища. Аналіз впливу комбінованого прийому альфакальцидолу та холекальциферолу на рівень 25(OH)D показав достовірне підвищення його рівня від вихідного ($p < 0,05$). У жінок, які при первинному обстеженні мали дефіцит вітаміну D, середній показник достовірно збільшився ($p < 0,05$) через 6 міс. та через 12 міс. ($p < 0,05$), а у жінок у яких встановлено недостатність, середній рівень 25(OH)D також достовірно

підвищився ($p < 0,003$) через 6 міс. та через 12 міс. ($p < 0,001$), у жінок на тлі проведеного лікування відмічався оптимальний рівень забезпеченості організму вітаміном D (рівень 25 (ОН)D більше 30 нг/мл). Протягом усього курсу лікування в обстежених жінок не спостерігалось достовірного підвищення показників загального та іонізованого кальцію ($p > 0,05$) в сироватці крові, що розцінювалося як безпечність у призначенні заявленої комбінації препаратів вітаміну D. Відсутність патогенетичної корекції дефіциту вітаміну D призводить до прогресивного зниження мінеральної щільності кісткової тканини ($p < 0,05$), дисбалансу процесів кісткоутворення.

Результати досліджень демонструють ефективність бісфосфонатів у запобіганні втраті кісткової маси, нормалізації показників кісткового обміну, зменшенні больового синдрому, зниженні ризику переломів і поліпшенні якості життя хворих [133, 134]. Біофосфонати – це лікарські засоби, унікальні за своєю дією, за рахунок властивості тривалий час кумулюватися у КТ, у зв'язку з чим ризик виникнення переломів у пацієнтів із ОП переломами, згідно з даними літератури, залишається низьким навіть після припинення терапії [193, 195]. Однак пацієнтам з ОМ проводили лікування препаратами даної групи протипоказано. Лікування БФ є патогенетично і клінічно не обґрунтованим і може завдати шкоди пацієнтові [194].

Деносумаб – повністю людське моноклональне антитіло, що є високоспецифічним інгібітором ліганду рецептора активатора ядерного фактора κ B (RANKL), який, в свою чергу, служить потужним цитокіном кісткової резорбції. Препарат був розроблений як таргетний засіб для лікування ОП. Зв'язуючись з RANKL, деносумаб імітує дію OPG, ендогенного інгібітора RANKL. Зв'язування деносумабу з RANKL запобігає взаємодії останнього з рецептором RANK на остеокластах. Цим деносумаб запобігає утворенню, активації і виживанню остеокластів і демонструє властивості антирезорбтивного препарату. Як наслідок, відбувається виражене і стійке зниження маркерів кісткової резорбції, підвищення МЩКТ і зниження ризику переломів [205]. Крім RANKL, остеобласти секретують інший білок – OPG, який є природним інгібітором RANKL. Завдяки OPG,

підтримується баланс ремоделювання КТ. Це приводить до збільшення кісткової маси і міцності як кортикальної, так і трабекулярної кістки [206, 207].

У проведенному дослідженні виявлено достовірну залежність рівня OPG від стажу роботи у шкідливих умовах виробництва ($r=-0,695$; $p=0,001$). Зокрема, виявлено негативний достовірний зв'язок між рівнем OPG та тривалістю ПМ ($r=-0,435$; $p=0,003$), рівнем OPG та ІМТ ($r=-0,504$; $p=0,012$). Встановлено кореляційні зв'язки між маркерами КТ (резорбції та формування) та рівнем 25(OH)D і OPG. Отримані результати демонструють вплив ДВД на розвиток дисбалансу в системі RANKL/OPG з посиленням остеокластогенезу – активацією резорбції КТ та пригніченням її формування ($p<0,05$), що є дуже важливим для розробки методик лікування структурно-функціональних змін КТ у жінок в ПМ з ОСП на тлі ДВД. У робітниць встановлений достовірний зв'язок між рівнем OPG і маркером кісткової резорбції CTx ($r=-0,773$; $p=0,001$), рівнем OPG і рівнем 25(OH) D ($r=0,674$; $p=0,005$), рівнем OPG і T-критерієм ($r=0,601$; $p=0,002$). Згідно з даними літератури та отриманими результатами власних досліджень, OPG має важливе значення у молекулярній регуляції ремоделювання КТ.

Виявлений дисбаланс у системі остеокластогенезу проявляється достовірним ($p<0,05$) зниженням рівня OPG у жінок. Однак достовірно нижчі ($p<0,05$) показники OPG реєструвалися у жінок, що працюють на шкідливому виробництві. Проведений кореляційний аналіз дозволяє вважати, що рівень OPG має достовірний прямий сильний вплив на T-критерій у обстежених жінок ($r=0,601$; $p=0,012$), у ПМ жінок з ОМ, в порівнянні з ПМ жінками з ОП, виявлено більш низький ($p<0,05$) рівень 25(OH)D та OPG, значуще вищі ($p<0,05$) зміни структурно-функціонального стану КТ, біохімічних маркерів резорбції. Функціональні показники стану кістково-м'язової системи в порівнянні між групами нижчі ($p<0,05$) у пацієток з ОМ.

Таким чином, корекція дефіциту вітаміну D, застосування деносумабу і при ОП, і при ОМ є патогенетично і клінічно обґрунтованим. При проведенні комплексного лікування метаболітами вітаміну D і деносумабом; метаболітами

вітаміну D й ібандронову кислоту жінок у ПМ з ОП і СП відмічається зниження ($p < 0,05$) маркера кісткової резорбції СТх, підвищення ($p < 0,05$) маркера кісткоутворення ОК в обох групах, що свідчить про ефективність проведеної терапії. На тлі лікування через 6 і 12 міс. спостерігалось підвищення ($p < 0,05$) рівня OPG у всіх досліджуваних групах. Однак терапія з включенням деносумабу приводила до достовірно більшого підвищення ($p < 0,01$) рівня ОПГ в порівнянні з терапією, яка включає ібандронову кислоту. На тлі лікування через 6 і 12 міс. спостерігалось підвищення ($p < 0,05$) маркера кісткоутворення ОК, СТх був знижений ($p < 0,05$) у досліджуваних групах. Проте швидкість кісткоутворення була значуще вищою ($p < 0,01$) у пацієток, які отримували комплексне лікування з включенням деносумабу в порівнянні з пацієтками, в лікуванні яких застосовували ібандронову кислоту. Також отримані результати свідчать про те, що ефективність лікування деносумабом ОП і ОМ висока ($p < 0,01$) протягом усього періоду терапії, яким би тривалим він не був. При цьому препарат має добрий профіль безпеки.

Кістка являє собою динамічну систему, яка здатна реагувати на різні механічні стимули, в тому числі фізичні вправи. Роль гіподинамії та гіпокінезії в розвитку ОП підтверджена численними клінічними дослідженнями [277, 278]. М'язова слабкість, порушення координації рухів, що виникають на тлі зниженої фізичної активності, є факторами, які підвищують ризик падінь та розвитку низькоенергетичних переломів [279, 280].

У роботах фізіолога Бернштейна Н. А. висвітлені основні теоретичні положення щодо механізмів регуляції положення тіла в просторі та рівноваги. Вагоме значення приділяється поняттю БЗЗ у фізіології рухів та основним трьома типами механізмів управління поступальним балансом: рефлексії (автоматичні відповіді нервової системи), синергії (класи рухів) та стратегії (складні рухи, які виконуються свідомо або несвідомо для отримання необхідного результату) [326].

Про функціональне управління балансом повідомляється і в роботах Peterka R. J. Функціональне управління балансом розглядається як система

управління оберненого зв'язку, в якій інтеграція різних джерел інформації сенсорної орієнтації є одним із компонентів загальної системи. На думку автора, стабільність рівноваги досягається за рахунок створення відповідних імпульсів від суглобів, які у разі відхилення одразу коригують положення тіла. Такий баланс забезпечується відповідними системами (соматосенсорною, пропріоцептивною, зоровою та вестибулярною) [327].

У проведеному дослідженні лікування і реабілітації жінок у ПМ з ОСП використовували багатофункціональний апарат "Huber" і остеотропну терапію. Система БЗЗ дозволяє: калібрувати робоче зусилля відповідно до максимального досягнення мети тренування; візуалізацію зусилля на екран для саморегулювання рухової активності; індикацію попадання в цільову зону; незалежне вимірювання зусиль для лівої і правої половини тулуба; об'єктивне вимірювання координації рухів і зусилля; підвищення мотивації людини, вимірювання ЧСС у вправі, величин зусилля і координації зліва і справа. В результаті проведеного лікування функціональні тести: «тандем-тест», «встати та піти», «сісти-встати» показали позитивний ефект ($p < 0,05$) в обох групах. Проте в другій групі пацієток ефект терапії був вище ($p < 0,05$) в порівнянні як з вихідними даними, так і з результатами першої групи, що пов'язано з тренуваннями на багатофункціональному тренажері "Huber" з використанням стабілометрії і стабілотренінгу для корекції порушень рівноваги і стійкості. Отримані результати узгоджуються з даними літератури [136, 306, 315, 316], де показано наявність позитивного взаємозв'язку між рівнем 25(OH)D в сироватці крові та функціонуванням нижніх кінцівок, силою проксимальної групи м'язів і здатністю виконувати фізичні дії. Результати досліджень, в ході яких вдалося досягти в учасників середнього рівня вітаміну D у сироватці крові > 30 нг/мл, продемонстрували значне зниження частоти падінь і пов'язаних з ними кісткових переломів. Зниження показника переломів у дослідженнях переважно зумовлено зниженням частоти падінь.

У групі жінок з остеосаркопенією, в якій проводили остеотропну терапію і реабілітацію з включенням багатофункціонального комплексу "Huber";

півсфери “Osport Bosu”, оцінка координації показала значне ($p > 0,05$) збільшення часу утримання рівноваги у пацієнтів через 6 і 12 міс. на 70 % ($p < 0,05$) в порівнянні з групою, яка проводила реабілітацію з включенням півсфери “Osport Bosu”.

Показники функціонального стану хребта: NSF index, Algometry, ROM, EMG, Thermal, PWP монотонно збільшувалися у всіх групах дослідження, але достовірне підвищення даних параметрів було в I групі ($p < 0,05$), що свідчить про більш ефективне поліпшення біомеханічного і неврологічного стану хребта за допомогою комплексу вправ, запропонованих на апараті “Huber”. Також відзначена позитивна динаміка даних часу утримання рівноваги у пацієнтів I групи.

Отримані результати часу утримання рівноваги вказують на те, що індивідуальне і дозоване виконання складно-координаційних завдань на апаратному комплексі “Huber” сприяє поліпшенню координаційних здібностей пацієнта. Результати проведеного лікування показали збільшення досліджуваних показників у всіх групах спостереження ($p < 0,05$). Однак найкращий приріст ($p < 0,05$) МЦКТ був відзначений в групі пацієнтів, де для корекції СФЗ КМС застосовували багатофункціональний апаратний комплекс “Huber”.

При застосуванні остеотропної терапії та реабілітації з включенням багатофункціонального комплексу “Huber”, кінезитерапії результати проведеного лікування показали збільшення досліджуваних показників у всіх групах спостереження ($p < 0,05$). Однак найкращий приріст МЦКТ був відзначений в групі пацієнтів, де для корекції СФЗ КМС застосовували багатофункціональний апаратний комплекс ($p < 0,05$). Показники функціонального стану хребта: NSF index, Algometry, ROM, EMG, Thermal, PWP монотонно збільшувалися у всіх групах дослідження, але достовірне підвищення даних параметрів було в I групі ($p < 0,05$), що свідчить про більш ефективне поліпшення біомеханічного і неврологічного стану хребта за допомогою комплексу вправ, запропонованих на апараті “Huber”. Також

відзначена позитивна динаміка даних часу утримання рівноваги у пацієнтів І групи. Отримані результати часу утримання рівноваги вказують на те, що індивідуальне і дозоване виконання складно-координаційних завдань на апаратному комплексі “Huber” сприяє поліпшенню координаційних здібностей пацієнта.

Комплексне використання фізичної реабілітації (багатофункціональний тренажер “Huber”) у поєднанні з медикаментозною терапією (вітамін D, деносумаб) сприяє більш ефективному підвищенню ($p < 0,05$) функціональних можливостей скелетно-м'язової системи: м'язової сили, стійкості, координації рухів, знижує функціональні обмеження; сприяє більш ефективному лікуванню структурно-функціональних порушень КТ.

Дозоване і адекватне фізичне навантаження є ефективним методом профілактики і лікування структурно-функціональних змін кістково-м'язової системи. Комплекс запропонованих лікувальних вправ на багатофункціональному апаратному комплексі “Huber” забезпечує індивідуальний підхід до кожного пацієнта в залежності від вихідного стану МЦКТ, наявності або відсутності переломів у анамнезі; дозволяє в інтегрованому вигляді оцінювати і контролювати точність виконання фізичних вправ з урахуванням часу, простору і прикладених зусиль у пацієнтів з остеопорозом ($p < 0,05$), що свідчить про більш ефективне поліпшення біомеханічного і неврологічного стану хребта за допомогою комплексу вправ, запропонованих на апараті “Huber”. Також відзначена позитивна динаміка даних часу утримання рівноваги у пацієнтів з ОП і ОМ. Отримані результати часу утримання рівноваги вказують на те, що індивідуальне і дозоване виконання складно-координаційних завдань на апаратному комплексі “Huber” сприяє поліпшенню координаційних здібностей пацієнта.

Для об'єктивної оцінки ефективності лікувально-реабілітаційних заходів використовували методи системного аналізу: розроблені показники (критерії) ефективності методів лікування та реабілітації, які дозволили об'єктивно

порівнювати результати лікування хворих різними методами (схемами) й оцінити ефективність терапії [358].

Вибір методу лікування посідає головне місце – це перший рівень ієрархії; експерти розміщуються на другому рівні ієрархії – це лікар-травматолог і лікар-реабілітолог; критерії (K1–K13) – на третьому, це відносне збільшення значень показника 25(OH)D, відносне зменшення значень показника СТх, відносне збільшення значень показника OPG, відносне збільшення значень показника ОК, відносне збільшення значень показника BMD L1–L4, відносне зменшення значень показника ехогенності, відносне збільшення значень показника альгометрії, відносне збільшення значень показника інклінометрії, відносне збільшення значень показника кута перистості, відносне збільшення значень показника динамометрії, відносне збільшення значень результатів «тандем-тесту», відносне зменшення значень результатів тесту «встати та піти», відносне зменшення значень результатів тесту «сісти-встати»; альтернативи (методи лікування “Huber” + метаболіти вітаміну D, деносумаб, кінезитерапія + метаболіти вітаміну D, деносумаб; балансувальна платформа півсфера “Osport Bosu” + метаболіти вітаміну D, деносумаб) – на четвертому, останньому, рівні ієрархії (рис. 9.31).

Застосування методів системного аналізу та теорії багатокритеріальної оптимізації дозволило розробити критерії оцінки ефективності лікування, які побудовані на основі найважливіших показників здоров'я у жінок в ПМ з ОСП і дають можливість порівнювати зміни стану здоров'я в осіб з різним початковим станом та реалізувати комплексний підхід в оцінці ефективності лікування (табл. 9.1).

Застосування методу аналізу ієрархій дозволило визначити коефіцієнти важливості побудованих критеріїв з точки зору лікаря-травматолога і лікаря-реабілітолога та, що найважливіше, визначити коефіцієнти важливості побудованих критеріїв з урахуванням вимог двох експертів одночасно.

Рівні ієрархії

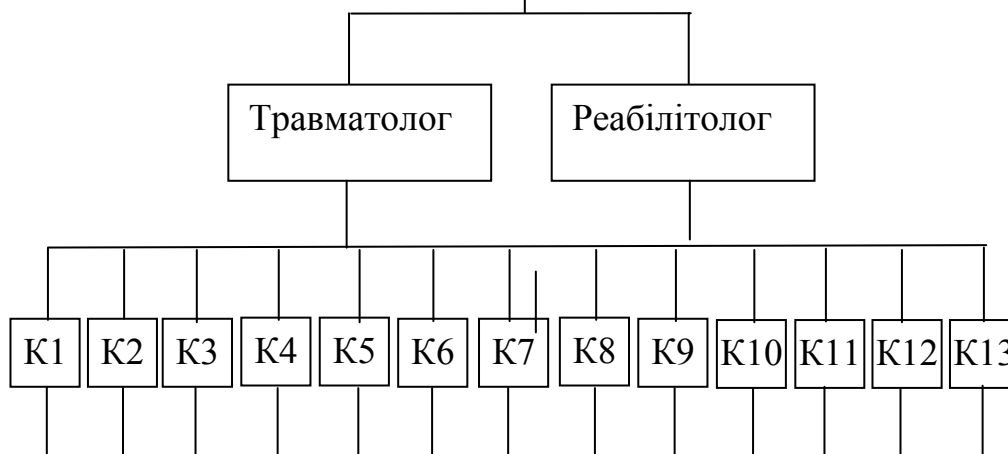
Рівень 1

Мета



Рівень 2

Експерти



Рівень 3

Критерії



Рівень 3

Альтернативи

Рис. 9.31 Структура ієрархії задачі вибору методу лікування жінок у постменопаузі з остеосаркопенією

Критерії оцінки ефективності лікування

Значущість критеріїв з позиції лікаря-травматолога		Значущість критеріїв з позиції лікаря-реабілітолога	
25(OH)D	0,2892	«Тандем-тест»	0,1636
OPG	0,1957	«Встати та піти»	0,1619
BMD L1–L5	0,1238	«Сісти-встати»	0,1565
OK	0,1057	Кут перистості	0,1151
Кут перистості	0,0492	Динамометрія	0,0965
СТх	0,0438	Інклінометрія	0,0661
«Тандем-тест»	0,0366	Альгометрія	0,0649
Динамометрія	0,0352	25 (OH)D	0,0554
«Встати та піти»	0,0272	Ехогенність	0,0428
«Сісти-встати»	0,0266	BMD L1–L5	0,0338
Альгометрія	0,0253	OPG	0,0181
Інклінометрія	0,0216	OK	0,0138
Ехогенність	0,0202	СТх	0,0117

На основі комплексного системного підходу багатокритеріального оцінювання було встановлено, що найефективнішим є метод лікування “Huber” + остеотропна терапія.

Таким чином, застосування багатофункціонального апарата “Huber” у комплексі з остеотропною терапією (деносумаб + метаболіти вітаміну D) сприяє більш ефективному підвищенню функціональних можливостей КМС: м’язової сили, рівноваги, координації рухів, знижує функціональні обмеження, сприяє більш ефективному лікуванню структурно-функціональних змін КТ, підвищенню МЦКТ (рис. 9.32).

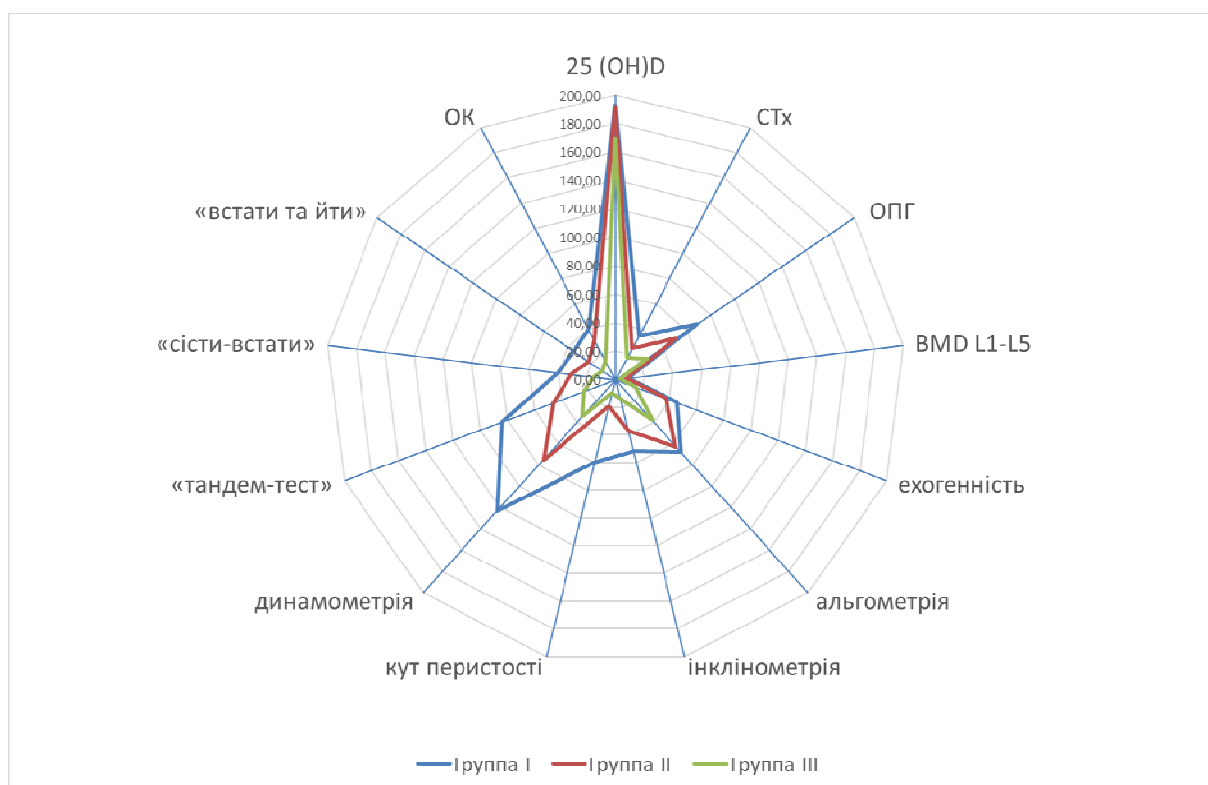


Рис. 9.32 Оцінка ефективності лікування за сукупністю обраних критеріїв

Принциповою відмінністю пропонованої методики є можливість одночасного впливу на весь опорно-руховий апарат пацієнта, що сприяє динамічному відновленню структурно-функціонального стану м'язової системи. Це дозволяє зміцнити м'язи, поліпшити координацію, провести корекцію порушених рухів, що насамкінець сприяє запобіганню падінням і виникненню переломів.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено нове розв'язання проблеми підвищення ефективності терапії та реабілітації при остеосаркопенії з урахуванням патогенетичних особливостей остеопорозу і остеомаліції у жінок в постменопаузі, які працюють у шкідливих умовах виробництва, шляхом обґрунтування вибору стратегії лікування та реабілітації, удосконалення методів прогнозування, ранньої діагностики остеосаркопенії, аналізу та оцінки коморбідності, визначення критеріїв прогнозування і оцінки ефективності терапії та реабілітації.

1. У жінок в постменопаузальному періоді, що працюють під впливом шкідливих факторів виробництва, зниження мінеральної щільності кісткової тканини встановлено у 85 %, частота остеопорозу становила 35 %.

Десятирічна імовірність розвитку остеопоротичних переломів у жінок, визначена за допомогою моделі "FRAX" без оцінки мінеральної щільності кісткової тканини, збільшується при наявності усіх клінічних факторів ризику. Фактори ризику остеопоротичних переломів: переломи кісток в анамнезі і ризик переломів ($r=0,732$; $p<0,001$), ревматоїдний артрит і ризик переломів ($r=0,504$; $p<0,001$), прийом глюкокортикоїдів і ризик переломів ($r=0,664$; $p<0,001$), наявність вторинного остеопорозу і ризик переломів ($r=0,501$; $p<0,001$), індекс маси тіла і ризик переломів ($r=-0,602$; $p<0,001$).

Фактори ризику остеопоротичних переломів при визначенні мінеральної щільності кісткової тканини: Т-критерій та куріння ($r=-0,724$; $p=0,012$), кількість пологів у анамнезі ($r=-0,745$; $p=0,001$), тривалість лактації ($r=-0,694$; $p=0,012$), схильність до падіння ($r=-0,618$; $p=0,008$), наявність переломів у анамнезі ($r=-0,519$; $p=0,032$), стаж роботи в умовах шкідливих факторів виробництва ($r=-0,724$; $p=0,024$).

Кожний із факторів ризику впливає на виникнення переломів незалежно один від одного. Шкідливі та небезпечні умови праці є незалежним фактором ризику остеопоротичного перелому.

2. М'язова адинамія в постменопаузі спричинює зміни складу м'язової тканини, зміни складу тіла, що характеризується значним збільшенням накопичення внутрішньом'язового жиру і сполучної тканини та призводить до більш високої ультразвукової ехогенності: показники ехогенності м'язової тканини та динамометрія ($r=-0,75$; $p=0,05$), з шириною м'яза ($r=0,78$; $p=0,05$) і з кутом перистості ($r=0,99$; $p=0,05$). М'язова архітектоніка визначається кутом перистості та дає інформацію про м'язову силу: що більше кут перистості, то вище скоротливі можливості, що підвищує її силові характеристики: кут перистості та динамометрія ($r=0,66$; $p=0,05$), ширина м'яза та кут перистості ($r=0,85$; $p=0,05$). Ширина *m. quadriceps femoris*, кут перистості були знижені ($p<0,05$), а ехогенність *m. quadriceps femoris* була більш підвищеною ($p<0,05$) при остеомалаяції, ніж при остеопорозі.

3. Постменопаузальна саркопенія, розвиток якої зумовлений низькою фізичною активністю, дефіцитом естрогенів і вітаміну D, шкідливими факторами виробництва, призводить до зниження м'язової маси, сили, функціональних можливостей, а також до зниження мінеральної щільності кісткової тканини, що в поєднанні з коморбідністю пацієнтів підвищують ризики падінь і низькоенергетичних переломів: порушення координації і Frax All ($r=-0,67$; $p=0,05$), стійкість і Frax All ($r=0,64$; $p=0,05$), Frax hip ($r=0,54$; $p=0,05$), ризик падінь і Frax All ($r=0,62$; $p=0,05$), Frax hip ($r=0,50$; $p=0,05$), динамометрія і Frax All ($r=-0,77$; $p=0,05$), Frax hip ($r=-0,70$; $p=0,05$), ехогенність м'язової тканини і Frax All ($r=0,53$; $p=0,05$), Frax hip ($r=0,51$; $p=0,05$).

4. Дефіцит вітаміну D був виявлений у 91,3 % робітниць, що працюють під впливом шкідливих факторів виробництва, у тому числі тяжкий дефіцит вітаміну D – у 32,9 %, недостатність вітаміну D – у 7,5 %, оптимальний рівень вітаміну D – у 1,2 %. Дефіцит вітаміну D, недостатність вітаміну D – фактори ризику в розвитку остеосаркопенії в постменопаузі. Баланс між вітаміном D і паратгормоном ($r=-0,575$; $p=0,004$) є ключовим регулятором м'язової сили. Вітамін D відіграє важливу роль у метаболічних процесах в м'язовій тканині, впливає на силу м'язів та скоротливі можливості: вітамін D і електроміографія

($r=0,937$; $p=0,001$), альгометрия ($r=0,926$; $p=0,002$), термографія ($r=0,922$; $p=0,003$), інклінометрія ($r=0,920$; $p=0,004$), динамометрія ($r=0,936$; $p=0,001$).

Вітамін D стимулює активність остеобластів, процеси мінералізації кісткової тканини: 25(OH)D і СТх ($r=-0,671$; $p<0,01$), 25(OH)D і Т-критерій ($r=0,656$; $p<0,01$), що сприяє зниженню ризику падінь і переломів.

5. Морфологічні зміни при остеопорозі й остеомаліції мають спільні ознаки і відмінності. Спільним є стоншення кісткових балок, розширення каналів остеонів, наявність безклітинних ділянок і безклітинних лакун. На відміну від остеопорозу, при остеомаліції збільшуються товщина і площа остеїда в 2,2 рази ($p<0,05$), менш виразне зменшення оксифілії матриксу, спостерігається більш висока ($p<0,05$) функціональна активність клітин кісткової тканини. При остеопорозі більша поверхня кісткової тканини вкрита лакунами резорбції – на 30,7 % ($p<0,05$) порівняно з остеомаліцією. При остеопорозі зменшувалась кількість клітин з високою та проміжною функціональною активністю ядер на 18,8 % ($p<0,05$) та 10,0 % ($p<0,05$) відповідно, порівняно з остеомаліцією, при цьому збільшувалась кількість клітин з низькою функціональною активністю ядер у 2,1 рази ($p<0,05$). При остеомаліції якісні характеристики (міцність) кісткової тканини знижуються за рахунок метаболічних порушень, при остеопорозі – за рахунок і метаболічних змін, і порушення балансу на клітинному рівні при перебудові кісткової тканини.

6. Остеопороз і остеомаліція характеризуються зниженням мінеральної щільності кісткової тканини і супроводжуються зниженням міцності кісткової тканини та зростанням ризику низькоенергетичних переломів. При остеомаліції структурно-функціональні зміни кісткової тканини (BMD neck, Т-критерій neck і Z-критерій neck) були знижені ($p<0,05$) більше, ніж при остеопорозі; структурно-функціональні зміни скелетно-м'язової системи значуще вищі ($p<0,05$), а також більш високий ($p<0,05$) рівень паратгормону, нижчий ($p<0,05$) рівень 25(OH)D, ніж при остеопорозі. Морфоструктурні

характеристики остеопорозу і остеомаляції розрізняються якісно і остеомаляція діагностується лише при використанні методів морфологічного контролю.

Створено математичну модель, яка дозволяє прогнозувати значення морфологічного показника «Висока функціональна активність ядер клітин кісткової тканини» при остеомаляції через інші, найбільш прості та доступні лабораторні показники (С-телопептид колагену I типу, остеопротегерин) та даними рентгенівської денситометрії мінеральної щільності кісткової тканини (BMD).

7. Запропонована ефективна комбінована терапія, що включає метаболіти вітаміну D, таргетний препарат деносумаб (ендогенний інгібітор RANKL) і фізичну реабілітацію (багатофункціональний апарат “Huber”, кінезитерапія, балансувальна платформа півсфера “Osport Bosu”) при саркопенії та зниженні мінеральної щільності кісткової тканини у жінок в постменопаузі, що працюють в умовах дії шкідливих факторів виробництва. Застосування ефективної ($p < 0,05$) фізичної реабілітації з диференційованим підходом до вибору індивідуальних фізичних вправ (багатофункціональний апарат “Huber” з біологічним зворотним зв’язком) спрямовано на відновлення постурального балансу, що дозволяє в інтегрованому вигляді оцінювати і контролювати точність виконання фізичних вправ з урахуванням часу, простору і прикладених зусиль у жінок в постменопаузі з остеосаркопенією.

8. Застосування методів системного аналізу та теорії багатокритеріальної оптимізації дозволило розробити критерії оцінки ефективності лікування, які побудовані на основі найважливіших показників здоров’я у жінок в постменопаузі з остеосаркопенією і дають можливість порівнювати зміни стану здоров’я у осіб з різним початковим станом та реалізувати комплексний підхід в оцінці ефективності лікування. Застосування методу аналізу ієрархій дозволило визначити коефіцієнти важливості побудованих критеріїв з точки зору лікаря-травматолога, лікаря-реабілітолога та, що найважливіше, визначити коефіцієнти важливості побудованих критеріїв з урахуванням вимог двох

експертів одночасно. На основі комплексного системного підходу багатокритеріального оцінювання було встановлено, що найефективнішим є метод лікування “Huber” + остеотропна терапія.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для прогнозування, профілактики та ранньої діагностики остеосаркопенії усім жінкам у постменопаузі, що працюють зі шкідливими факторами виробничого середовища, при влаштуванні на роботу або при проходженні повторних медичних оглядів необхідно:

- оцінювати всі фактори ризику остеосаркопенії;
- проводити скринінгову ультразвукову денситометрію;
- визначати рівень 25(OH)D, OPG, CTx у сироватці крові;
- проводити функціональні тести стану скелетно-м'язової тканини (порушення координації, стійкість, ризик падінь, динамометрія), які є предикторами падінь;

– ультразвукове вимірювання параметрів м'язів (ехогенність, ширина м'яза і кут перистості) дає інформацію про м'язову силу, її скоротливі можливості, є інструментом ранньої діагностики і моніторингу лікування саркопенії.

2. Рекомендовано використовувати метод неінвазивної діагностики ОМ, математичну модель, яка дозволяє прогнозувати значення морфологічного показника «Висока функціональна активність ядер клітин кісткової тканини» при ОМ через доступні лабораторні показники (CTx, OPG) та за даними рентгенівської денситометрії: модель $R^2=0,9891$, $VFA=17,9 \cdot CTx + 10,5 \cdot OPG + 16,5 \cdot BMD$.

Побудована модель максимально відтворює первинні показники «Високої функціональної активності ядер клітин кісткової тканини».

3. Рекомендовано використовувати для корекції ДВД та НВД комплексне призначення холекальциферолу (4000 МО 1 раз на добу до нормалізації оптимального рівня 25(OH)D з подальшою підтримуючою дозою 1000–2000 МО) та альфакальцидолу (1 мкг 1 раз на добу) протягом 12 міс. у постменопаузальних жінок, що працюють під впливом ШФВ.

4. З метою підвищення функціональних можливостей кістково-м'язової системи, зниження ризику падінь і низькоенергетичних переломів, зменшення

кількості випадків виробничого травматизму у ПМ жінок з остеосаркопенією рекомендовано використовувати фізичну реабілітацію з диференційованим підходом до вибору індивідуальних фізичних вправ (багатофункціональний апарат “Huber” з БЗЗ) у комбінації з остеотропною терапією: метаболіти вітаміну D холекальциферол (4000 МО 1 раз на добу до нормалізації оптимального рівня 25(OH)D з подальшою підтримуючою дозою 1000–2000 МО) та альфакальцидол (1 мкг 1 раз на добу) і деносумаб (ендогенний інгібітор RANKL) 2 рази на рік.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. World report on aging and health. WHO, 2016
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186463/10/9789244565049_rus.pdf
2. Burton LA, Sumukadas D. Optimal management of sarcopenia. *Clin Interv Aging*. 2010 Sep 7;5:217-28. doi: 10.2147/cia.s11473. PMID: 20852669; PMCID: PMC2938029.
3. Povoroznyuk V, Dzerovych N, Povoroznyuk R. Sarcopenia in ukrainian older women. *Innov Aging*. 2017 Jun 30;1(Suppl 1):198. doi: 10.1093/geroni/igx004.751. PMCID: PMC6242477.
4. Beaudart C, Zaaria M, Pasleau F, Reginster JY, Bruyère O. Health Outcomes of Sarcopenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2017 Jan 17;12(1):e0169548. doi: 10.1371/journal.pone.0169548. PMID: 28095426; PMCID: PMC5240970.
5. Morley JE, Anker SD, von Haehling S. Prevalence, incidence, and clinical impact of sarcopenia: facts, numbers, and epidemiology-update 2014. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2014 Dec;5(4):253-9. doi: 10.1007/s13539-014-0161-y. Epub 2014 Oct 22. Erratum in: *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2015 Jun;6(2):192. PMID: 25425503; PMCID: PMC4248415.
6. Bhattacharya A, Lustgarten M, Shi Y, Liu Y, Jang YC, Pulliam D, Jernigan AL, Van Remmen H. Increased mitochondrial matrix-directed superoxide production by fatty acid hydroperoxides in skeletal muscle mitochondria. *Free Radic Biol Med*. 2011 Mar 1;50(5):592-601. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.12.014. Epub 2010 Dec 21. PMID: 21172427; PMCID: PMC4017321.
7. Стрельникова АВ, Самохин АГ, Садовой МА. Исходы реабилитационного лечения у пациентов с дорсопатиями поясничного отдела позвоночника. *Вестник травматологии и ортопедии им. Приорова*. 2017(4):78-81.

8. Shostak NA, Muradiants AA, Kondrashov AA, Denisova SN. [Clinical efficacy instant goat milk in the complex therapy and prevention of osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis]. *Vopr Pitan.* 2014;83(5):79-85. Russian. PMID: 25816630.

9. Walsh MC, Hunter GR, Livingstone MB. Sarcopenia in premenopausal and postmenopausal women with osteopenia, osteoporosis and normal bone mineral density. *Osteoporos Int.* 2006 Jan;17(1):61-7. doi: 10.1007/s00198-005-1900-x. Epub 2005 Jul 2. PMID: 15995793.

10. Crepaldi G, Maggi S. Саркопения и остеопороз: опасный дуэт. *J Endocrinol Invest.* 2005; 28 (10 Suppl): 66-8. PMID: 16550726.

11. Walsh MC, Hunter GR, Livingstone MB. Sarcopenia in premenopausal and postmenopausal women with osteopenia, osteoporosis and normal bone mineral density. *Osteoporos Int.* 2006 Jan;17(1):61-7. doi: 10.1007/s00198-005-1900-x. Epub 2005 Jul 2. PMID: 15995793.

12. Perna S, Alalwan TA, Al-Thawadi S, Negro M, Parimbelli M, Cerullo G, Gasparri C, Guerriero F, Infantino V, Diana M, D'Antona G, Rondanelli M. Evidence-Based Role of Nutrients and Antioxidants for Chronic Pain Management in Musculoskeletal Frailty and Sarcopenia in Aging. *Geriatrics (Basel).* 2020 Mar 6;5(1):16. doi: 10.3390/geriatrics5010016. PMID: 32155760; PMCID: PMC7151174.

13. Wannamethee SG, Atkins JL. Muscle loss and obesity: the health implications of sarcopenia and sarcopenic obesity. *Proc Nutr Soc.* 2015 Nov;74(4):405-12. doi: 10.1017/S002966511500169X. Epub 2015 Apr 27. PMID: 25913270.

14. Choi KM. Sarcopenia and sarcopenic obesity. *Korean J Intern Med.* 2016 Nov;31(6):1054-1060. doi: 10.3904/kjim.2016.193. Epub 2016 Nov 1. PMID: 27809450; PMCID: PMC5094937.

15. Anumula S, Magland J, Wehrli SL, Ong H, Song HK, Wehrli FW. Multimodality study of the compositional and mechanical implications of hypomineralization in a rabbit model of osteomalacia. *Bone.* 2008 Feb;42(2):405-

13. doi: 10.1016/j.bone.2007.10.011. Epub 2007 Oct 26. PMID: 18053788; PMCID: PMC2259120.
16. Ascenzi MG, Hetzer N, Lomovtsev A, Rude R, Nattiv A, Favia A. Variation of trabecular architecture in proximal femur of postmenopausal women. *J Biomech.* 2011 Jan 11;44(2):248-56. doi: 10.1016/j.jbiomech.2010.10.017. Epub 2010 Nov 4. PMID: 21055755.
17. Nazarian A., Arroyo F.J.A., Rosso C. et al. Tensile properties of rat femoral bone as functions of bone volume fraction, apparent density and volumetric bone mineral density. *J. Bio-mech.* 2011. No 44(13). P. 2482-2488.
18. Аврунин АС. Остеопороз и остеомалация – клинико-диагностические проблемы. *Травматология России.* 2014(4):67-76.
19. Demay M.B., Krane S.M. Disorders of calcification: osteomalacia and rickets. In: *Endocrinology: adult and pediatric.* Saunders. 2010. No 70. P. 1311-1329.
20. Мокрышева Н.Г., Крупинова Ю.А., Володичева В.Л., Мирная С.С., Мельниченко Г.А. Саркопения глазами эндокринолога. *Остеопороз и остеопатии.* 2019;22(4):19-26. <https://doi.org/10.14341/osteo12465>
21. Капустник ВА, Костюк ІФ, Бондаренко ГО. *Професійні хвороби:* підручник. Київ: Медицина; 2015. 536 с.
22. Фартушина ОЄ, Басанець АВ, Фартушина ОЄ. Професійні захворювання опорно-рухового апарату: соціально-економічні аспекти та фактори ризику. *Міжнар. неврологіч. журнал.* 2014;8(70):123-8.
23. Помыткина Т. Е. Состояние здоровья работников при производстве соединений азотной группы (обзор литературы). *Гигиена и санитария.* 2014;(3):39-45.
24. Шур ПЗ, Зайцева НВ, Костарев ВГ, Лебедева-Несевря НА, Шляпников ДМ. Сочетанное влияние производственных и социальных факторов риска на здоровье работающих на предприятиях по производству изделий методом порошковой металлургии. *Медицина труда и промышленная экология.* 2012;(12):8-12.

25. Ультразвукова денситометрія в оцінці структурно-функціонального стану кісткової тканини: метод. рекомендації / Нац. акад. мед. наук України, Укр. центр наук. мед. інформації та патент.-ліценз. роботи; [уклад.: Поворознюк В. В. та ін.]. Київ: [б. в.], 2014. 27 с.: рис., табл. Бібліогр.: с. 24-26.

26. Поворознюк ВВ, Дзерович НІ, Белінська АС, Паламарчук АА. Зв'язок маси та сили скелетної мускулатури в жінок у постменопаузальному періоді. Проблеми остеології. 2015;18(1):55-60.

27. Davison KS, Kendler DL, Ammann P, Bauer DC, Dempster DW, Dian L, Hanley DA, Harris ST, McClung MR, Olszynski WP, Yuen CK. Assessing fracture risk and effects of osteoporosis drugs: bone mineral density and beyond. *Am J Med.* 2009 Nov;122(11):992-7. doi: 10.1016/j.amjmed.2009.05.018. PMID: 19854322.

28. Поворознюк ВВ, Григор'єва НВ, Корж МО. Епідеміологія переломів проксимального відділу стегнової кістки в Україні: результати двох ретроспективних досліджень. Ортопедия, травматология и протезирование. 2016(4):68–74. DOI: 10.15674/0030-59872016468-74.

29. . Hooven FH, Adachi JD, Adami S, Boonen S, Compston J, Cooper C, Delmas P, Diez-Perez A, Gehlbach S, Greenspan SL, LaCroix A, Lindsay R, Netelenbos JC, Pfeilschifter J, Roux C, Saag KG, Sambrook P, Silverman S, Siris E, Watts NB, Anderson FA Jr. The Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW): rationale and study design. *Osteoporos Int.* 2009 Jul;20(7):1107-16. doi: 10.1007/s00198-009-0958-2. Epub 2009 May 26. PMID: 19468663; PMCID: PMC2690851.

30. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY; Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2013 Jan;24(1):23-57. doi: 10.1007/s00198-012-2074-y. Epub 2012 Oct 19. PMID: 23079689; PMCID: PMC3587294.

31. Resolution WHA51.18. Noncommunicable disease prevention and control. In: Fifty-first Health Assembly, Geneva, 11-16 May 1998. Volume 1. Resolutions and decisions, annexes. Geneva: World Health Organization, 1998 (WHA51/1988/REC/1).

32. World Health Organization. Assessment of osteoporosis at the primary health care level. Report of a WHO Scientific Group. Geneva; WHO; 2007.

33. Hallberg I. Health-Related Quality of Life in Postmenopausal Women with Osteoporotic Fractures. Linköping University Medical Dissertations. 2009;(1155):10-11.

34. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Delmas PD. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2008;19:399-428. doi: 10.1007/s00198-008-0560-z.

35. Поворознюк ВВ, Орлик ТВ, Григор'єва НН, Дубецька ГС. Остеопоротичні переломи в жінок старших вікових груп: зв'язок із віком, станом кісткової тканини та болем у спині. *Проблеми остеології.* 2011;14(4):9-12

36. Greendale GA, DeAmicis TA, Bucur A. A prospective study of the effect of fracture on measured physical performance: results from the MacArthur Study-MAC. *J Am Geriatr Soc.* 2000.48:546-549.

37. Fink HA, Ensrud KE, Nelson DB. Disability after clinical fracture in postmenopausal women with low bone density: The Fracture Intervention Trial (FIT). *Osteoporos Int.* 2003.14:69-76.

38. National Osteoporosis Foundation. America's bone health: the state of osteoporosis and low bone mass in our nation. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation, 2002.

39. Белая ЖЕ, Bilezikian JP, Ершова ОБ, Лесняк ОМ. Остеопороз и остеопатии. 2018;21(1):17-22.

40. Burton LA, Sumukadas D. Optimal management of sarcopenia. *Clin Interv Aging*. 2010 Sep 7;5:217-28. doi: 10.2147/cia.s11473. PMID: 20852669; PMCID: PMC2938029.

41. Perna S, Alalwan TA, Al-Thawadi S, Negro M, Parimbelli M, Cerullo G, Gasparri C, Guerriero F, Infantino V, Diana M, D'Antona G, Rondanelli M. Evidence-Based Role of Nutrients and Antioxidants for Chronic Pain Management in Musculoskeletal Frailty and Sarcopenia in Aging. *Geriatrics (Basel)*. 2020 Mar 6;5(1):16. doi: 10.3390/geriatrics5010016. PMID: 32155760; PMCID: PMC7151174.

42. Шостак НА, Мурадянц АА, Кондрашов АА. Саркопения и перекрестные синдромы – значение в клинической практике. *Клиницист*. 2016;10(3):10-14.

43. Anagnostis P, Dimopoulou C, Karras S, Lambrinouadaki I, Goulis DG. Sarcopenia in post-menopausal women: Is there any role for vitamin D? *Maturitas*. 2015 Sep;82(1):56-64. doi: 10.1016/j.maturitas.2015.03.014. Epub 2015 Mar 27. PMID: 25882761.

44. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, Martin FC, Michel JP, Rolland Y, Schneider SM, Topinková E, Vandewoude M, Zamboni M; European Working Group on Sarcopenia in Older People. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010 Jul;39(4):412-23. doi: 10.1093/ageing/afq034. Epub 2010 Apr 13. PMID: 20392703; PMCID: PMC2886201.

45. Bahat G, Tufan A, Tufan F, Kilic C, Akpınar TS, Kose M, Erten N, Karan MA, Cruz-Jentoft AJ. Cut-off points to identify sarcopenia according to European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) definition. *Clin Nutr*. 2016 Dec;35(6):1557-1563. doi: 10.1016/j.clnu.2016.02.002. Epub 2016 Feb 11. PMID: 26922142.

46. Epidemiologic and methodologic problems in determining nutritional status of older persons. Proceedings of a conference. Albuquerque, New Mexico, October 19-21, 1988. *Am J Clin Nutr*. 1989 Nov;50(5 Suppl):1121-235. PMID: 2816807.

47. Iannuzzi-Sucich M, Prestwood KM, Kenny AM. Prevalence of sarcopenia and predictors of skeletal muscle mass in healthy, older men and women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2002 Dec;57(12):M772-7. doi: 10.1093/gerona/57.12.m772. PMID: 12456735.

48. Сафонова ЮА. Саркопения как фактор риска падений и переломов. *Клиницист*. 2019;13(3-4):22-28.

49. Uday S, Högler W. Nutritional Rickets and Osteomalacia in the Twenty-first Century: Revised Concepts, Public Health, and Prevention Strategies. *Curr Osteoporos Rep*. 2017 Aug;15(4):293-302.

50. Мокрышева НГ, Крупинова ЮА, Володичева ВЛ, Мирная СС, Мельниченко ГА. Саркопения глазами эндокринолога. Ожирение и метаболизм. 2018;15 (3):21- 27.

51. Поворознюк ВВ, Дзерович НИ. Саркопения и возраст: обзор литературы и результаты собственных исследований. *Боль. Суставы. Позвоночник*. 2012;3(7):7–13.

52. Suzuki H, Takeuchi Y. [Updates on rickets and osteomalacia: etiology and pathophysiology of osteomalacia]. *Clin Calcium*. 2013 Oct;23(10):1413-9. Japanese. PMID: 24076638.

53. Dardonville Q, Salguiero E, Rousseau V, Chebane L, Faillie JL, Gautier S, Montastruc JL, Carvajal A, Bagheri H. Drug-induced osteoporosis/osteomalacia: analysis in the French and Spanish pharmacovigilance databases. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019 Dec;75(12):1705-1711. doi: 10.1007/s00228-019-02743-9. Epub 2019 Aug 29. PMID: 31468068.

54. Parés A, Guañabens N. Primary biliary cholangitis and bone disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2018 Jun-Aug;34-35:63-70. doi: 10.1016/j.bpg.2018.06.005. Epub 2018 Jun 14. PMID: 30343712.

55. Arya V, Jain V. Osteomalacia — what the rheumatologist needs to know. *Indian J Rheumatology*. 2007; 2(1);17-22.

56. Reuss-Borst MA. Metabolische Knochenkrankheit Osteomalazie [Metabolic bone disease osteomalacia]. *Z Rheumatol*. 2014 May;73(4):316-22. German. doi: 10.1007/s00393-013-1285-8. PMID: 24811356.
57. Rader CP, Corsten N, Rolf O. Osteomalazie und Vitamin-D-Hypovitaminose [Osteomalacia and vitamin D deficiency]. *Orthopade*. 2015 Sep;44(9):695-702. German. doi: 10.1007/s00132-015-3141-9. PMID: 26205357.
58. Scharla S. Diagnosis of disorders of vitamin D-metabolism and osteomalacia. *Clin Lab*. 2008;54(11-12):451-9. PMID: 19216251.
59. Barbu EC, Chițu-Tișu CE, Lazăr M, Olariu C, Bojincă M, Ionescu RA, Ion DA, Bădărău IA. Hepatic Osteodystrophy: A Global (Re)View of the Problem. *Acta Clin Croat*. 2017 Sep;56(3):512-525. doi: 10.20471/acc.2017.56.03.19. PMID: 29479918.
60. Luxon BA. Bone disorders in chronic liver diseases. *Curr Gastroenterol Rep*. 2011 Feb;13(1):40-8. doi: 10.1007/s11894-010-0166-4. PMID: 21104208.
61. Ebeling PR. Vitamin D and bone health: Epidemiologic studies. *Bonekey Rep*. 2014 Mar 5;3:511. doi: 10.1038/bonekey.2014.6. PMID: 24818003; PMCID: PMC4015454.
62. Li YC. Vitamin D in chronic kidney disease. *Contrib Nephrol*. 2013;180:98-109. doi: 10.1159/000346789. Epub 2013 May 3. PMID: 23652553.
63. Rabelink NM, Westgeest HM, Bravenboer N, Jacobs MA, Lips P. Bone pain and extremely low bone mineral density due to severe vitamin D deficiency in celiac disease. *Arch Osteoporos*. 2011;6(1):209-13. doi: 10.1007/s11657-011-0059-7
64. Zimmerman L, McKeon B. Osteomalacia. 2021 Feb 20. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan–. PMID: 31869080.
65. Emini-Sadiku M, Morina-Kuqi N. Concealing Clothing Leading to Severe Vitamin D Deficiency, Osteomalacia and Muscle Weakness. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019 Jul 15;7(13):2146-2149.
66. Liu S, Zhou X, Song A, Huo Z, Wang Y, Xia W, Liu Y. Successful treatment of tumor-induced osteomalacia causing by phosphaturic mesenchymal tumor of the foot. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Jul;98(27):e16296.

67. Uday S, Högler W. Nutritional Rickets and Osteomalacia in the Twenty-first Century: Revised Concepts, Public Health, and Prevention Strategies. *Curr Osteoporos Rep*. 2017 Aug;15(4):293-302.

68. Schafer AL. Vitamin D and intestinal calcium transport after bariatric surgery. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2017 Oct;173:202-210. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.12.012. Epub 2016 Dec 24. PMID: 28027914; PMCID: PMC5483209.

69. Wei JH, Lee WJ, Chong K, Lee YC, Chen SC, Huang PH, Lin SJ. High Incidence of Secondary Hyperparathyroidism in Bariatric Patients: Comparing Different Procedures. *Obes Surg*. 2018 Mar;28(3):798-804. doi: 10.1007/s11695-017-2932-y. PMID: 28921422.

70. Neville JJ, Palmieri T, Young AR. Physical Determinants of Vitamin D Photosynthesis: A Review. *JBMR Plus*. 2021 Jan 19;5(1):e10460. doi: 10.1002/jbm4.10460. PMID: 33553995; PMCID: PMC7839826.

71. Young AR, Narbutt J, Harrison GI, Lawrence KP, Bell M, O'Connor C, Olsen P, Grys K, Baczynska KA, Rogowski-Tylman M, Wulf HC, Lesiak A, Philipsen PA. Optimal sunscreen use, during a sun holiday with a very high ultraviolet index, allows vitamin D synthesis without sunburn. *Br J Dermatol*. 2019 Nov;181(5):1052-1062. doi: 10.1111/bjd.17888. Epub 2019 May 24. PMID: 31069787; PMCID: PMC6899952.

72. Margulies SL, Kurian D, Elliott MS, Han Z. Vitamin D deficiency in patients with intestinal malabsorption syndromes--think in and outside the gut. *J Dig Dis*. 2015 Nov;16(11):617-33. doi: 10.1111/1751-2980.12283. PMID: 26316334.

73. Fletcher J, Cooper SC, Ghosh S, Hewison M. The Role of Vitamin D in Inflammatory Bowel Disease: Mechanism to Management. *Nutrients*. 2019 May 7;11(5):1019. doi: 10.3390/nu11051019. PMID: 31067701; PMCID: PMC6566188.

74. Hordon LD, Peacock M. Osteomalacia and osteoporosis in femoral neck fracture. *Bone Miner*. 1990 Nov;11(2):247-59. doi: 10.1016/0169-6009(90)90063-1. PMID: 2268750.

75. Ballanti PDRC, Bonucci E. Importance of bone histomorphometry in evaluating the bone mass loss in osteoporosis In Wichtig M, ed. Mineral metabolism research in Italy; 1987:27–30.

76. Pettifor JM. Nutritional rickets: deficiency of vitamin D, calcium, or both? *Am J Clin Nutr.* 2004 Dec;80(6 Suppl):1725S-9S. doi: 10.1093/ajcn/80.6.1725S. PMID: 15585795.

77. Minisola S, Peacock M, Fukumoto S, Cipriani C, Pepe J, Tella SH, Collins MT. Tumour-induced osteomalacia. *Nat Rev Dis Primers.* 2017 Jul 13;3:17044. doi: 10.1038/nrdp.2017.44. PMID: 28703220.

78. Minisola S, Colangelo L, Pepe J, Diacinti D, Cipriani C, Rao SD. Osteomalacia and Vitamin D Status: A Clinical Update 2020. *JBMR Plus.* 2020 Dec 21;5(1):e10447. doi: 10.1002/jbm4.10447. PMID: 33553992; PMCID: PMC7839817.

79. Rabelink NM, Westgeest HM, Bravenboer N, Jacobs MA, Lips P. Bone pain and extremely low bone mineral density due to severe vitamin D deficiency in celiac disease. *Arch Osteoporos.* 2011;6:209–13.

80. Karunaratne A, Esapa CR, Hiller J, et al. Significant deterioration in nanomechanical quality occurs through incomplete extrafibrillar mineralization in rachitic bone: evidence from in - situ synchrotron X - ray scattering and backscattered electron imaging. *J Bone Miner Res.* 2012;27(4):876–90.

81. Reginato AJ, Coquia JA. Musculoskeletal manifestations of osteomalacia and rickets. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2003 Dec;17(6):1063-80. doi: 10.1016/j.berh.2003.09.004. PMID: 15123051.

82. Голоунина ОО, Рунова Г, Фадеев ВВ. Остеомалация в практике эндокринолога: этиология, патогенез, дифференциальная диагностика с остеопорозом. *Остеопороз и остеопатии.* 2019;22(2):23-31.

83. Sayer AA, Robinson SM, Patel HP, Shavlakadze T, Cooper C, Grounds MD. New horizons in the pathogenesis, diagnosis and management of sarcopenia. *Age Ageing.* 2013 Mar;42(2):145-50. doi: 10.1093/ageing/afs191. Epub 2013 Jan 11. PMID: 23315797; PMCID: PMC3575121.

84. Picca A, Calvani R, Bossola M, Allocca E, Menghi A, Pesce V, Lezza AMS, Bernabei R, Landi F, Marzetti E. Update on mitochondria and muscle aging: all wrong roads lead to sarcopenia. *Biol Chem*. 2018 Apr 25;399(5):421-436. doi: 10.1515/hsz-2017-0331. PMID: 29384724.

85. Чалая ВА, Сеитмеметова СА. Возрастные изменения мышечной ткани. Саркопения. *Международный студенческий научный вестник*. 2019(1). DOI: 10.17513/msnv.19469.

86. Frisoli A. Clinical and biochemical phenotype of osteosarcopenia: World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases; 2017 March 23-26, Florence, Italy. Springer.2017:106.

87. Мурадянц АА, Шостак НА, Кондрашов АА, Тимофеев ВТ. Остеопороз и саркопения у больных ревматоидным артритом: как предотвратить костно-мышечные потери. *Consilium Medicum*. 2016;18(2): 134–140.

88. Kawao N, Kaji H. Interactions between muscle tissues and bone metabolism. *J Cell Biochem*. 2015 May;116(5):687-95. doi: 10.1002/jcb.25040. PMID: 25521430.

89. Kaji H. Effects of myokines on bone. *Bonekey Rep*. 2016 Jul 20;5:826. doi: 10.1038/bonekey.2016.48. PMID: 27579164; PMCID: PMC4954587.

90. Dhaliwal A, Quinlan JJ, Overthrow K, Greig C, Lord JM, Armstrong MJ, Cooper SC. Sarcopenia in Inflammatory Bowel Disease: A Narrative Overview. *Nutrients*. 2021 Feb 17;13(2):656. doi: 10.3390/nu13020656. PMID: 33671473; PMCID: PMC7922969.

91. Trierweiler H, Kisielewicz G, Hoffmann Jonasson T, Rasmussen Petherle R, Aguiar Moreira C, Zeghibi Cochenski Borba V. Sarcopenia: a chronic complication of type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr*. 2018 Apr 3;10:25. doi: 10.1186/s13098-018-0326-5. PMID: 29632617; PMCID: PMC5883537.

92. Perna S, Spadaccini D, Nichetti M, Avanzato I, Faliva MA, Rondanelli M. Osteosarcopenic Visceral Obesity and Osteosarcopenic Subcutaneous Obesity, Two New Phenotypes of Sarcopenia: Prevalence, Metabolic Profile, and Risk Factors. *J*

Aging Res. 2018 May 16;2018:6147426. doi: 10.1155/2018/6147426. PMID: 29862078; PMCID: PMC5976921.

93. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, Martin FC, Michel JP, Rolland Y, Schneider SM, Topinková E, Vandewoude M, Zamboni M; European Working Group on Sarcopenia in Older People. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010 Jul;39(4):412-23. doi: 10.1093/ageing/afq034. Epub 2010 Apr 13. PMID: 20392703; PMCID: PMC2886201.

94. Lourenço RA, Pérez-Zepeda M, Gutiérrez-Robledo L, García-García FJ, Rodríguez Mañas L. Performance of the European Working Group on Sarcopenia in Older People algorithm in screening older adults for muscle mass assessment. *Age Ageing*. 2015 Mar;44(2):334-8. doi: 10.1093/ageing/afu192. Epub 2014 Dec 23. PMID: 25539836.

95. Batsis JA, Barre LK, Mackenzie TA, Pratt SI, Lopez-Jimenez F, Bartels SJ. Variation in the prevalence of sarcopenia and sarcopenic obesity in older adults associated with different research definitions: dual-energy X-ray absorptiometry data from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2004. *J Am Geriatr Soc*. 2013 Jun;61(6):974-80. doi: 10.1111/jgs.12260. Epub 2013 May 6. PMID: 23647372.

96. Мисникова ИВ, Ковалева ЮА, Климина НА. Саркопеническое ожирение. *Русский медицинский журнал* 2017(1):24-29.

97. Kim YS, Lee Y, Chung YS, Lee DJ, Joo NS, Hong D, Song Ge, Kim HJ, Choi YJ, Kim KM. Prevalence of sarcopenia and sarcopenic obesity in the Korean population based on the Fourth Korean National Health and Nutritional Examination Surveys. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2012 Oct;67(10):1107-13. doi: 10.1093/gerona/gls071. Epub 2012 Mar 19. PMID: 22431554.

98. Chen X, Kong C, Yu H, Gong J, Lan L, Zhou L, Gong J, Liu P, Xu L, Deng Q. Association between osteosarcopenic obesity and hypertension among four minority populations in China: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2019 Jul

18;9(7):e026818. doi: 10.1136/bmjopen-2018-026818. PMID: 31324680; PMCID: PMC6661579.

99. Mo D, Hsieh P, Yu H, Zhou L, Gong J, Xu L, Liu P, Chen G, Chen Z, Deng Q. Osteosarcopenic obesity and its relationship with dyslipidemia in women from different ethnic groups of China. *Arch Osteoporos*. 2018 Jun 9;13(1):65. doi: 10.1007/s11657-018-0481-1. PMID: 29886557.

100. Белая ЖЕ. Саркопения: современные подходы к диагностике и лечению. Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. 2014;5(46):42-49.

101. Sirola J, Kröger H. Similarities in acquired factors related to postmenopausal osteoporosis and sarcopenia. *J Osteoporos*. 2011;2011:536735. doi: 10.4061/2011/536735. Epub 2011 Aug 28. PMID: 21904688; PMCID: PMC3166567.

102. Kelly OJ, Gilman JC, Boschiero D, Ilich JZ. Osteosarcopenic Obesity: Current Knowledge, Revised Identification Criteria and Treatment Principles. *Nutrients*. 2019 Mar 30;11(4):747. doi: 10.3390/nu11040747. PMID: 30935031; PMCID: PMC6520721.

103. Kim, J.; Lee, Y.; Kye, S.; Chung, Y.S.; Lee, O. Association of serum vitamin D with osteosarcopenic obesity: Korea national health and nutrition examination survey 2008–2010. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle* **2017**, 8, 259–266.

104. Scott, D.; Chandrasekara, S.D.; Laslett, L.L.; Cicuttini, F.; Ebeling, P.R.; Jones, G. Associations of sarcopenic obesity and dynapenic obesity with bone mineral density and incident fractures over 5–10 years in community-dwelling older adults. *Calcif. Tissue Int.* **2016**, 99, 30–42.

105. Bhan A, Rao AD, Rao DS. Osteomalacia as a result of vitamin D deficiency. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012 Feb;38(1):81-91, viii-ix. doi: 10.1016/j.rdc.2012.03.008. Epub 2012 Apr 12. PMID: 22525844.

106. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Oden A, Melton LJ 3rd, Khaltsev N. A reference standard for the description of osteoporosis. *Bone*. 2008 Mar;42(3):467-75. doi: 10.1016/j.bone.2007.11.001. Epub 2007 Nov 17. PMID: 18180210.

107. Esmaeilzadeh S, Cesme F, Oral A, Yaliman A, Sindel D. The utility of dual-energy X-ray absorptiometry, calcaneal quantitative ultrasound, and fracture risk indices (FRAX® and Osteoporosis Risk Assessment Instrument) for the identification of women with distal forearm or hip fractures: A pilot study. *Endocr Res.* 2016 Aug;41(3):248-60. doi: 10.3109/07435800.2015.1120744. Epub 2016 Feb 11. PMID: 26864472.

108. Adams JE. Radiology of Rickets and Osteomalacia. In: Vitamin D. Volume 1: Biochemistry, Physiology and Diagnostics. 4th ed. Academic Press; 2018. p. 975-1006. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/b978-0-12-809965-0.00054-9>

109. Okazaki R, Ozono K, Fukumoto S, Inoue D, Yamauchi M, Minagawa M, Michigami T, Takeuchi Y, Matsumoto T, Sugimoto T. Assessment criteria for vitamin D deficiency/insufficiency in Japan: proposal by an expert panel supported by the Research Program of Intractable Diseases, Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan, the Japanese Society for Bone and Mineral Research and the Japan Endocrine Society [Opinion]. *J Bone Miner Metab.* 2017 Jan;35(1):1-5. doi: 10.1007/s00774-016-0805-4. Epub 2016 Nov 23. PMID: 27882481.

110. John TJ, van der Made T, Conradie M, Coetzee A. Osteomalacia and looser zones. *QJM.* 2019 Jun 1;112(6):455. doi: 10.1093/qjmed/hcy293. PMID: 30590855.

111. Bhan A, Qiu S, Rao SD. Bone histomorphometry in the evaluation of osteomalacia. *Bone Rep.* 2018 Mar 17;8:125-134. doi: 10.1016/j.bonr.2018.03.005. PMID: 29955631; PMCID: PMC6020114.

112. Murshed M. Mechanism of Bone Mineralization. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018 Dec 3;8(12):a031229. doi: 10.1101/cshperspect.a031229. Erratum in: *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2020 Aug 3;10(8): PMID: 29610149; PMCID: PMC6280711.

113. Zhao Y, Zhang Y, Hao Q, Ge M, Dong B. Sarcopenia and hospital-related outcomes in the old people: a systematic review and meta-analysis. *Aging Clin Exp Res.* 2019 Jan;31(1):5-14. doi: 10.1007/s40520-018-0931-z. Epub 2018 Mar 16. PMID: 29549649.

114. Fukumoto Y, Ikezoe T, Yamada Y, Tsukagoshi R, Nakamura M, Mori N, Kimura M, Ichihashi N. Skeletal muscle quality assessed from echo intensity is associated with muscle strength of middle-aged and elderly persons. *Eur J Appl Physiol*. 2012 Apr;112(4):1519-25. doi: 10.1007/s00421-011-2099-5. Epub 2011 Aug 17. PMID: 21847576.

115. Bruyère O. Vitamin D and muscle function: World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases; 2018 April 19-22, Krakow, Poland. Springer. 2018:124.

116. Manini TM, Clark BC, Nalls MA, Goodpaster BH, Ploutz-Snyder LL, Harris TB. Reduced physical activity increases intermuscular adipose tissue in healthy young adults. *Am J Clin Nutr*. 2007 Feb;85(2):377-84. doi: 10.1093/ajcn/85.2.377. PMID: 17284732.

117. Arts IM, Pillen S, Schelhaas HJ, Overeem S, Zwarts MJ. Normal values for quantitative muscle ultrasonography in adults. *Muscle Nerve*. 2010 Jan;41(1):32-41. doi: 10.1002/mus.21458. PMID: 19722256.

118. Karamanidis K, Arampatzis A. Mechanical and morphological properties of human quadriceps femoris and triceps surae muscle-tendon unit in relation to aging and running. *J Biomech*. 2006;39(3):406-17. doi: 10.1016/j.jbiomech.2004.12.017. PMID: 16389081.

119. Pillen S, Tak RO, Zwarts MJ, Lammens MM, Verrijp KN, Arts IM, van der Laak JA, Hoogerbrugge PM, van Engelen BG, Verrips A. Skeletal muscle ultrasound: correlation between fibrous tissue and echo intensity. *Ultrasound Med Biol*. 2009 Mar;35(3):443-6. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2008.09.016. Epub 2008 Dec 10. PMID: 19081667.

120. Reimers CD, Harder T, Saxe H. Age-related muscle atrophy does not affect all muscles and can partly be compensated by physical activity: an ultrasound study. *J Neurol Sci*. 1998 Jul 15;159(1):60-6. doi: 10.1016/s0022-510x(98)00134-8. Erratum in: *J Neurol Sci* 1999 Jan 15;162(2):211. PMID: 9700705.

121. Strasser EM, Draskovits T, Praschak M, Quittan M, Graf A. Association between ultrasound measurements of muscle thickness, pennation angle, echogenicity

and skeletal muscle strength in the elderly. *Age (Dordr)*. 2013 Dec;35(6):2377-88. doi: 10.1007/s11357-013-9517-z. Epub 2013 Mar 2. Erratum in: *Age (Dordr)*. 2013 Oct;35(5):2025-6. PMID: 23456136; PMCID: PMC3824993.

122. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017 Jun;18(2):153-165. doi: 10.1007/s11154-017-9424-1.

123. Marcos-Pérez D, Sánchez-Flores M, Proietti S, Bonassi S, Costa S, Teixeira JP, Fernández-Tajes J, Pásaro E, Valdiglesias V, Laffon B. Low Vitamin D Levels and Frailty Status in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2020 Jul 30;12(8):2286. doi: 10.3390/nu12082286.

124. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA, Satterfield S, Wallace RB, Bauer DC, Palermo L, Wehren LE, Lombardi A, Santora AC, Cummings SR; FLEX Research Group. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA*. 2006 Dec 27;296(24):2927-38. doi: 10.1001/jama.296.24.2927. PMID: 17190893.

125. Chung YS, Chung DJ, Kang MI, Kim IJ, Koh JM, Min YK, Oh HJ, Park IH, Lee YS, Kravitz B, Waterhouse B, Fitzpatrick LA, Nino A. Vitamin D Repletion in Korean Postmenopausal Women with Osteoporosis. *Yonsei Med J*. 2016 Jul;57(4):923-7. doi: 10.3349/ymj.2016.57.4.923. PMID: 27189286; PMCID: PMC4951469.

126. Chon SJ, Koh YK, Heo JY, Lee J, Kim MK, Yun BH, Lee BS, Seo SK. Effects of vitamin D deficiency and daily calcium intake on bone mineral density and osteoporosis in Korean postmenopausal woman. *Obstet Gynecol Sci*. 2017 Jan;60(1):53-62. doi: 10.5468/ogs.2017.60.1.53. Epub 2017 Jan 19. PMID: 28217672; PMCID: PMC5313364.

127. Kim MK, Chon SJ, Noe EB, Roh YH, Yun BH, Cho S, Choi YS, Lee BS, Seo SK. Associations of dietary calcium intake with metabolic syndrome and bone mineral density among the Korean population: KNHANES 2008-2011. *Osteoporos*

Int. 2017 Jan;28(1):299-308. doi: 10.1007/s00198-016-3717-1. Epub 2016 Aug 8. PMID: 27503170.

128. Поворознюк ВВ, Балацька НІ, Климовицький ФВ, Синенький ОВ, Муц ВЯ. Рівень 25 (ОН) вітаміну D у дорослого населення різних регіонів України. Проблеми остеології. 2011;14(4):3-8.

129. Infante M, Ricordi C, Sanchez J, Clare-Salzler MJ, Padilla N, Fuenmayor V, Chavez C, Alvarez A, Baidal D, Alejandro R, Caprio M, Fabbri A. Influence of Vitamin D on Islet Autoimmunity and Beta-Cell Function in Type 1 Diabetes. *Nutrients*. 2019 Sep 11;11(9):2185. doi: 10.3390/nu11092185. PMID: 31514368; PMCID: PMC6769474.

130. Mazzaferro S, Goldsmith D, Larsson TE, Massy ZA, Cozzolino M. Метаболиты и / или аналоги витамина D: какой D для какого пациента? *Curr Vasc Pharmacol*. 2014 Март; 12 (2): 339-49. DOI: 10.2174 / 15701611113119990024. PMID: 23713876.

131. Stamp TC. Calcitriol dosage in osteomalacia, hypoparathyroidism and attempted treatment of myositis ossificans progressiva. *Curr Med Res Opin*. 1981;7(5):316-36. doi: 10.1185/03007998109114276. PMID: 6894416.

132. Shiraishi A, Higashi S, Ohkawa H, Kubodera N, Hirasawa T, Ezawa I, Ikeda K, Ogata E. Преимущества альфакльцидола перед витамином D при лечении остеопороза. *Український ревматологічний журнал*. 2011;1(43): 64-75.

133. Торопцова НВ, Беневолемкая ЛИ, Торопцова НВ, Беневолемская ЛИ. Бисфосфонаты: приверженность терапии – залог успешного лечения остеопороза. *Современная ревматология*. 2008;2(1):78-81.

134. Зоткина КЕ, Лесняк ОМ, Кочиш АЮ, Сушков ИВ. Атипичный перелом бедренной кости на фоне лечения бисфосфонатами пациентки с постменопаузным остеопорозом. *Остеопороз и остеопатии*. 2019;22(1):18-23. <https://doi.org/10.14341/osteo10286>

135. Nayak S, Greenspan SL. A systematic review and meta-analysis of the effect of bisphosphonate drug holidays on bone mineral density and osteoporotic

fracture risk. *Osteoporos Int.* 2019 Apr;30(4):705-720. doi: 10.1007/s00198-018-4791-3. Epub 2019 Jan 8. PMID: 30623214; PMCID: PMC6499675.

136. Гордіна МА, Орловський ВФ, Жаркова АВ, Руденко ТМ, Левченко ДВ. Забезпеченість вітаміном D і показники фізичної активності, м'язової сили та маси в осіб старше за 60 років із саркопенією. *Запорозький медичний журнал.* 2020. Т. 22; 1(118): 42-47. ISSN 2306-4145.

137. Black DM, Reid IR, Boonen S, Bucci-Rechtweg C, Cauley JA, Cosman F, Cummings SR, Hue TF, Lippuner K, Lakatos P, Leung PC, Man Z, Martinez RL, Tan M, Ruzicky ME, Su G, Eastell R. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res.* 2012 Feb;27(2):243-54. doi: 10.1002/jbmr.1494. Erratum in: *J Bone Miner Res.* 2012 Dec;27(12):2612. PMID: 22161728; PMCID: PMC3427916.

138. Prentice RL, Pettinger MB, Jackson RD, Wactawski-Wende J, Lacroix AZ, Anderson GL, Chlebowski RT, Manson JE, Van Horn L, Vitolins MZ, Datta M, LeBlanc ES, Cauley JA, Rossouw JE. Health risks and benefits from calcium and vitamin D supplementation: Women's Health Initiative clinical trial and cohort study. *Osteoporos Int.* 2013 Feb;24(2):567-80. doi: 10.1007/s00198-012-2224-2. Epub 2012 Dec 4. PMID: 23208074; PMCID: PMC3557387.

139. Плудовські П, Поворознюк ВВ. та ін. Методичні рекомендації з лікування та профілактики дефіциту вітаміну D у населення країн центральної Європи: рекомендовані дози препаратів вітаміну D для здорової популяції та груп ризику. *Міжнар. ендокринол. журнал.* 2015;(7):113-9.

140. Avenell A, MacLennan GS, Jenkinson DJ, McPherson GC, McDonald AM, Pant PR, Grant AM, Campbell MK, Anderson FH, Cooper C, Francis RM, Gillespie WJ, Robinson CM, Torgerson DJ, Wallace WA; RECORD Trial Group. Long-term follow-up for mortality and cancer in a randomized placebo-controlled trial of vitamin D(3) and/or calcium (RECORD trial). *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Feb;97(2):614-22. doi: 10.1210/jc.2011-1309. Epub 2011 Nov 23. PMID: 22112804.

141. Grant AM, Avenell A, Campbell MK, McDonald AM, MacLennan GS, McPherson GC, Anderson FH, Cooper C, Francis RM, Donaldson C, Gillespie WJ, Robinson CM, Torgerson DJ, Wallace WA; RECORD Trial Group. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005 May 7-13;36.

142. Bikle D, Christakos S. New aspects of vitamin D metabolism and action – addressing the skin as source and target. *Nat Rev Endocrinol*. 2020 Apr;16(4):234-252. doi: 10.1038/s41574-019-0312-5.

143. Крюкова ИВ. Возможности альфакальцидола в профилактике и лечении различных форм остеопороза. *Русский медицинский журнал*. 2016.2016:1359-1363.

144. Шахт Э. Обоснование назначения альфакальцидола (Альфа Д3-Тева) для терапии инволютивного остеопороза у женщин, а также профилактики и терапии глюкокортикоидиндуцированного остеопороза. *Український ревматологічний журнал*. 2010;3(41):77-84.

145. Nuti R, Bianchi G, Brandi ML, Caudarella R, D'Erasmus E, Fiore C, Isaia GC, Luisetto G, Muratore M, Oriente P, Ortolani S. Superiority of alfacalcidol compared to vitamin D plus calcium in lumbar bone mineral density in postmenopausal osteoporosis. *Rheumatol Int*. 2006 Mar;26(5):445-53. doi: 10.1007/s00296-005-0073-4. Epub 2005 Nov 10. PMID: 16283320.

146. Avenell A, Mak JC, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Apr 14;2014(4):CD000227. doi: 10.1002/14651858.CD000227.pub4. PMID: 24729336; PMCID: PMC7032685.

147. Uday S, Högl W. Nutritional Rickets and Osteomalacia in the Twenty-first Century: Revised Concepts, Public Health, and Prevention Strategies. *Curr Osteoporos Rep*. 2017 Aug;15(4):293-302. doi: 10.1007/s11914-017-0383-y. Erratum in: *Curr Osteoporos Rep*. 2017 Aug 14;: PMID: 28612338; PMCID: PMC5532418.

148. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jul;96(7):1911-30. doi: 10.1210/jc.2011-0385. Epub 2011 Jun 6. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Dec;96(12):3908. PMID: 21646368.

149. Chang SW, Lee HC. Vitamin D and health – The missing vitamin in humans. *Pediatr Neonatol*. 2019 Jun;60(3):237-244. doi: 10.1016/j.pedneo.2019.04.007. Epub 2019 Apr 17. PMID: 31101452.

150. Jorde R, Grimnes G. Serum cholecalciferol may be a better marker of vitamin D status than 25-hydroxyvitamin D. *Med Hypotheses*. 2018 Feb;111:61-65. doi: 10.1016/j.mehy.2017.12.017. Epub 2017 Dec 13. PMID: 29406999.

151. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, Michigami T, Tiosano D, Mughal MZ, Mäkitie O, Ramos-Abad L, Ward L, DiMeglio LA, Atapattu N, Cassinelli H, Braegger C, Pettifor JM, Seth A, Idris HW, Bhatia V, Fu J, Goldberg G, Säwendahl L, Khadgawat R, Pludowski P, Maddock J, Hyppönen E, Oduwale A, Frew E, Aguiar M, Tulchinsky T, Butler G, Högl W. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *Horm Res Paediatr*. 2016;85(2):83-106. doi: 10.1159/000443136. Epub 2016 Jan 8. PMID: 26741135.

152. Smith H, Anderson F, Raphael H, Maslin P, Crozier S, Cooper C. Effect of annual intramuscular vitamin D on fracture risk in elderly men and women--a population-based, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Dec;46(12):1852-7. doi: 10.1093/rheumatology/kem240. Epub 2007 Nov 12. PMID: 17998225.

153. Khaw KT, Stewart AW, Waayer D, Lawes CMM, Toop L, Camargo CA Jr, Scragg R. Effect of monthly high-dose vitamin D supplementation on falls and non-vertebral fractures: secondary and post-hoc outcomes from the randomised, double-blind, placebo-controlled ViDA trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017

Jun;5(6):438-447. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30103-1. Epub 2017 Apr 28. PMID: 28461159.

154. Peris P. Diagnóstico y tratamiento de la osteomalacia por el reumatólogo [Diagnosis and treatment of osteomalacia by the rheumatologist]. *Reumatol Clin.* 2011 Sep;7 Suppl 2:S22-7. Spanish. doi: 10.1016/j.reuma.2011.05.005. Epub 2011 Aug 3. PMID: 21924216.

155. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiol Rev.* 2016 Jan;96(1):365-408. doi: 10.1152/physrev.00014.2015. PMID: 26681795; PMCID: PMC4839493.

156. Ундрицов В. М. Саркопения – новая медицинская нозология / В. М. Ундрицов, И. М. Ундрицова, Л. Д. Серова // Физкультура в профилактике, лечении и реабилитации. – 2009. – № 4 (31). – С.7-16.

157. Поворознюк ВВ, Дзерович Ні. Саркопенія (огляд літератури). *Журнал національної академії медичних наук України.* 2019 .Т. 25;3:321–31.

158. Турушева АВ, Фролова ЕВ, Дегриз ЯМ. Расчет возрастных норм результатов кистевой динамометрии для здоровых людей старше 65 лет в Северо-Западном регионе России: результаты проспективного когортного исследования «Хрусталь». *Российский семейный врач.* 2017.Т.21;4:29-35.

159. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Suppan K, Fahrleitner-Pammer A, Dobnig H. Effects of a long-term vitamin D and calcium supplementation on falls and parameters of muscle function in community-dwelling older individuals. *Osteoporos Int.* 2009 Feb;20(2):315-22. doi: 10.1007/s00198-008-0662-7. Epub 2008 Jul 16. PMID: 18629569.

160. Cangussu LM, Nahas-Neto J, Orsatti CL, Poloni PF, Schmitt EB, Almeida-Filho B, Nahas EA. Effect of isolated vitamin D supplementation on the rate of falls and postural balance in postmenopausal women fallers: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Menopause.* 2016 Mar;23(3):267-74. doi: 10.1097/GME.0000000000000525. PMID: 26554884.

161. Lips P, Binkley N, Pfeifer M, Recker R, Samanta S, Cohn DA, Chandler J, Rosenberg E, Papanicolaou DA. Once-weekly dose of 8400 IU vitamin D(3) compared with placebo: effects on neuromuscular function and tolerability in older adults with vitamin D insufficiency. *Am J Clin Nutr*. 2010 Apr;91(4):985-91. doi: 10.3945/ajcn.2009.28113. Epub 2010 Feb 3. PMID: 20130093.

162. Beudart C, Buckinx F, Rabenda V, Gillain S, Cavalier E, Slomian J, Petermans J, Reginster JY, Bruyère O. The effects of vitamin D on skeletal muscle strength, muscle mass, and muscle power: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Nov;99(11):4336-45. doi: 10.1210/jc.2014-1742. Epub 2014 Jul 17. PMID: 25033068.

163. Cameron ID, Gillespie LD, Robertson MC, Murray GR, Hill KD, Cumming RG, Kerse N. Interventions for preventing falls in older people in care facilities and hospitals. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Dec 12;12:CD005465. doi: 10.1002/14651858.CD005465.pub3. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Sep 07;9:CD005465. PMID: 23235623.

164. Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, Sherrington C, Gates S, Clemson LM, Lamb SE. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Sep 12;(9):CD007146. doi: 10.1002/14651858.CD007146.pub3. PMID: 22972103.

165. LeBlanc ES, Chou R. Vitamin D and falls-fitting new data with current guidelines. *JAMA Intern Med*. 2015 May;175(5):712-3. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.0248. Erratum in: *JAMA Intern Med*. 2015 Aug;175(8):1426. PMID: 25799014.

166. Bolland MJ, Grey A, Gamble GD, Reid IR. Vitamin D supplementation and falls: a trial sequential meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014 Jul;2(7):573-80. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70068-3. Epub 2014 Apr 24. PMID: 24768505.

167. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Simpson JA, Kotowicz MA, Young D, Nicholson GC. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010 May 12;303(18):1815-22.

doi: 10.1001/jama.2010.594. Erratum in: JAMA. 2010 Jun 16;303(23):2357. PMID: 20460620.

168. Smith LM, Gallagher JC, Suiter C. Medium doses of daily vitamin D decrease falls and higher doses of daily vitamin D3 increase falls: A randomized clinical trial. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2017 Oct;173:317-322. doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.03.015. Epub 2017 Mar 18. PMID: 28323044; PMCID: PMC5595629.

169. National Osteoporosis Foundation. America's bone health: the state of osteoporosis and low bone mass in our nation. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation, 2002

170. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, Delmas P, Zoog HB, Austin M, Wang A, Kutilek S, Adami S, Zanchetta J, Libanati C, Siddhanti S, Christiansen C; FREEDOM Trial. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2009 Aug 20;361(8):756-65. doi: 10.1056/NEJMoa0809493. Epub 2009 Aug 11. Erratum in: *N Engl J Med*. 2009 Nov 5;361(19):1914. PMID: 19671655.

171. Moen MD, Keam SJ. Denosumab: a review of its use in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Drugs Aging*. 2011 Jan 1;28(1):63-82. doi: 10.2165/11203300-000000000-00000. PMID: 21174488.

172. Hing E, Brett KM. Changes in U.S. prescribing patterns of menopausal hormone therapy, 2001-2003. *Obstet Gynecol*. 2006 Jul;108(1):33-40. doi: 10.1097/01.AOG.0000220502.77153.5a. PMID: 16816053.

173. Gambacciani M, Levancini M. Hormone replacement therapy and the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Prz Menopauzalny*. 2014 Sep;13(4):213-20. doi: 10.5114/pm.2014.44996. Epub 2014 Sep 9. PMID: 26327857; PMCID: PMC4520366.

174. Van de Weijer PH. Risks of hormone therapy in the 50-59 year age group. *Maturitas*. 2008 May 20;60(1):59-64. doi: 10.1016/j.maturitas.2008.04.010. Epub 2008 Jun 16. PMID: 18556157.

175. Modena MG, Sismondi P, Mueck AO, Kuttann F, Lignières Bd, Verhaeghe J, Foidart JM, Caufriez A, Genazzani AR; TREAT. New evidence regarding hormone replacement therapies is urgently required transdermal postmenopausal hormone therapy differs from oral hormone therapy in risks and benefits. *Maturitas*. 2005 Sep 16;52(1):1-10. doi: 10.1016/j.maturitas.2005.05.003. PMID: 15963666.

176. Tella SH, Gallagher JC. Prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014 Jul;142:155-70. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.09.008. Epub 2013 Oct 29. PMID: 24176761; PMCID: PMC4187361.

177. Lesnyak O. M. International research projects in the osteoporosis: common efforts, one goal /For citation: *Russian Family Doctor*. 2016;20(2):43-46.

178. Поворознюк ВВ, Орлик ТВ, Дзерович НІ, Вайда В.М. Оцінка ефективності та безпечності алендронової кислоти в лікуванні постменопаузального остеопорозу. *Проблеми остеології*. 2009;12(3):30-35.

179. Головач ІЮ. Бисфосфонаты и атипичные переломы бедра: современное состояние проблемы и ответы на дискуссионные вопросы. *Боль. Суставы. Позвоночник*. 2012;1 (5):62-69.

180. Орленко ВЛ. Патогенетическое обоснование применения бисфосфонатов при постменопаузальном остеопорозе. 2004. *Травма*, 15 (1), 27-35.

181. Дедух НВ. Остеопороз: механизм лечебного действия бисфосфонатов и клинические перспективы. *Травма*. 2013;16(2):36-40.

182. Naylor KE, Bradburn M, Paggiosi MA, Gossiel F, Peel NFA, McCloskey EV, Walsh JS, Eastell R. Effects of discontinuing oral bisphosphonate treatments for postmenopausal osteoporosis on bone turnover markers and bone density. *Osteoporos Int*. 2018 Jun;29(6):1407-1417. doi: 10.1007/s00198-018-4460-6. Epub 2018 Mar 10. PMID: 29525970.

183. Naylor KE, McCloskey EV, Jacques RM, Peel NFA, Paggiosi MA, Gossiel F, Walsh JS, Eastell R. Clinical utility of bone turnover markers in

monitoring the withdrawal of treatment with oral bisphosphonates in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2019 Apr;30(4):917-922. doi: 10.1007/s00198-018-04823-5. Epub 2019 Jan 6. PMID: 30613868.

184. Hayes KN, Winter EM, Cadarette SM, Burden AM. Duration of Bisphosphonate Drug Holidays in Osteoporosis Patients: A Narrative Review of the Evidence and Considerations for Decision-Making. *J Clin Med*. 2021 Mar 9;10(5):1140. doi: 10.3390/jcm10051140. PMID: 33803095; PMCID: PMC7963175.

185. Xu LH, Adams-Huet B, Poindexter JR, Maalouf NM. Determinants of change in bone mineral density and fracture risk during bisphosphonate holiday. *Osteoporos Int*. 2016 May;27(5):1701-8. doi: 10.1007/s00198-015-3447-9. Epub 2015 Dec 7. PMID: 26642963.

186. Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE, Palermo L, McGowan JA, Lang TF. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2003;349:1207–15.

187. Fogelman I, Ribot C, Smith R, Ethgen D, Sod E, Reginster JY. Risedronate reverses bone loss in postmenopausal women with low bone mass: results from a multinational, double-blind, placebo-controlled trial. BMD-MN Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1895–900.

188. Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis. *Lancet* 2006;367:2010–8.

189. Recker RR, Gallagher R, MacCosbe PE. Effect of dosing frequency on bisphosphonate medication adherence in a large longitudinal cohort of women. *Mayo Clin Proc* 2005;80:856–61.

190. Siris ES, Harris ST, Rosen CJ, Barr CE, Arvesen JN, Abbott TA, et al. Adherence to bisphosphonate therapy and fracture rates in osteoporotic women: relationship to vertebral and nonvertebral fractures from 2 US claims databases. *Mayo Clin Proc* 2006;81:10

191. Office of the Surgeon General. Bone health and osteoporosis: a report of the surgeon general. Rockville (MD): Office of the Surgeon General; 2004.

192. Teschemaker A, Lee E, Xue Z, Wutoh AK. Osteoporosis pharmacotherapy and counseling services in US ambulatory care clinics:

opportunities for multidisciplinary interventions. *Am J Geriatr Pharmacother* 2008;6:240–8.

193. Беловол АН, Князькова ИИ. Бисфосфонаты в лечении остеопороза. *Клиническая фармакология и терапия* 2014;23(5):75-79

194. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, Lindsay R; National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2014 Oct;25(10):2359-81. doi: 10.1007/s00198-014-2794-2. Epub 2014 Aug 15. Erratum in: *Osteoporos Int.* 2015 Jul;26(7):2045-7. PMID: 25182228; PMCID: PMC4176573.

195. Adler RA, El-Hajj Fuleihan G, Bauer DC, Camacho PM, Clarke BL, Clines GA, Compston JE, Drake MT, Edwards BJ, Favus MJ, Greenspan SL, McKinney R Jr, Pignolo RJ, Sellmeyer DE. Managing Osteoporosis in Patients on Long-Term Bisphosphonate Treatment: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 2016 Jan;31(1):16-35. doi: 10.1002/jbmr.2708. Erratum in: *J Bone Miner Res.* 2016 Oct;31(10):1910. PMID: 26350171; PMCID: PMC4906542.

196. Лесняк ОМ, Марченкова ЛА, Макарова ЕВ. Новая тенденция в лечении остеопороза бисфосфонатами – лекарственные каникулы: для кого, когда и как долго?. *Лечебное дело.* 2016(4):16-21.

197. Adams AL, Adams JL, Raebel MA, Tang BT, Kuntz JL, Vijayadeva V, McGlynn EA, Gozansky WS. Bisphosphonate Drug Holiday and Fracture Risk: A Population-Based Cohort Study. *J Bone Miner Res.* 2018 Jul;33(7):1252-1259. doi: 10.1002/jbmr.3420. Epub 2018 May 24. PMID: 29529334.

198. Беяева ИБ, Мазуров ВИ, Чудинов АЛ. Современные принципы диагностики и терапии постменопаузального остеопороза: фокус на бисфосфонаты. *Медицинский Совет.* 2020;(11):146-153. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-11-146-153>

199. Вербовой АФ, Пашенцева АВ, Шаронова ЛА. Остеопороз: современное состояние проблемы. *Терапевтический архив.* 2017;89(5):90-97. <https://doi.org/10.17116/terarkh201789590-97>.

200. Юренева СВ, Сметник ВП, Якушевская ОА. Бисфосфонаты в терапии постменопаузального остеопороза. Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. 2009;(1):20-25.

201. Головач И.Ю. Бисфосфонаты: вопросы длительности терапии и доказательства эффективности в реальной клинической практике. Травма. 2016;17(4):29-36. <https://doi.org/10.22141/1608-1706.4.17.2016.77486>.

202. Скрипникова ИА, Косматова ОВ, Оганов РГ. Инновационные методы лечения остеопороза: ингибиторы RANKL. Профилактическая медицина.2011;2:23–30.

203. Tu KN, Lie JD, Wan CKV, Cameron M, Austel AG, Nguyen JK, Van K, Hyun D. Osteoporosis: A Review of Treatment Options. P T. 2018 Feb;43(2):92-104. PMID: 29386866; PMCID: PMC5768298.

204. Головач Ю. Новая цель таргетной терапии остеопороза — ингибитор RANKL деносумаб. Український ревматологічний журнал.2013;1(51): 12-20.

205. McClung M, Recker R, Miller P, Fiske D, Minkoff J, Kriegman A, Zhou W, Adera M, Davis J. Intravenous zoledronic acid 5 mg in the treatment of postmenopausal women with low bone density previously treated with alendronate. Bone. 2007 Jul;41(1):122-8. doi: 10.1016/j.bone.2007.03.011. Epub 2007 Mar 24. PMID: 17468062.

206. Orwoll ES, Miller PD, Adachi JD, Brown J, Adler RA, Kendler D, Bucci-Rechtweg C, Readie A, Mesenbrink P, Weinstein RS. Efficacy and safety of a once-yearly i.v. Infusion of zoledronic acid 5 mg versus a once-weekly 70-mg oral alendronate in the treatment of male osteoporosis: a randomized, multicenter, double-blind, active-controlled study. J Bone Miner Res. 2010 Oct;25(10):2239-50. doi: 10.1002/jbmr.119. PMID: 20499357.

207. Baron R, Ferrari S, Russell RG. Denosumab and bisphosphonates: different mechanisms of action and effects. Bone. 2011 Apr 1;48(4):677-92. doi: 10.1016/j.bone.2010.11.020. Epub 2010 Dec 9. PMID: 21145999.

208. Лесняк ОМ. Эффективность и безопасность деносумаба при остеопорозе. Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. Спец (46)30.12.15.56.

209. Yanbeiy ZA, Hansen KE. Denosumab in the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. *Drug Des Devel Ther.* 2019 Aug 14;13:2843-2852. doi: 10.2147/DDDT.S148654. PMID: 31616133; PMCID: PMC6698580.

210. Pang KL, Low NY, Chin KY. A Review on the Role of Denosumab in Fracture Prevention. *Drug Des Devel Ther.* 2020 Oct 1;14:4029-4051. doi: 10.2147/DDDT.S270829. PMID: 33061307; PMCID: PMC7534845.

211. Lewiecki EM. New and emerging concepts in the use of denosumab for the treatment of osteoporosis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2018 Oct 22;10(11):209-223. doi: 10.1177/1759720X18805759. PMID: 30386439; PMCID: PMC6204627.

212. Wu J, Zhang Q, Yan G, Jin X. Деносумаб в сравнении с бисфосфонатами для лечения постменопаузального остеопороза: метаанализ. *J Orthop Surg Res.* 2018 2 августа; 13 (1): 194. DOI: 10.1186 / s13018-018-0865-3. PMID: 30071889; PMCID: PMC6090940.

213. Lin T, Wang C, Cai XZ, Zhao X, Shi MM, Ying ZM, Yuan FZ, Guo C, Yan SG. Comparison of clinical efficacy and safety between denosumab and alendronate in postmenopausal women with osteoporosis: a meta-analysis. *Int J Clin Pract.* 2012 Apr;66(4):399-408. doi: 10.1111/j.1742-1241.2011.02806.x. Epub 2012 Feb 7. PMID: 22313934.

214. Beaudoin C, Jean S, Bessette L, Ste-Marie LG, Moore L, Brown JP. Denosumab compared to other treatments to prevent or treat osteoporosis in individuals at risk of fracture: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2016 Sep;27(9):2835-2844. doi: 10.1007/s00198-016-3607-6. Epub 2016 Apr 27. PMID: 27120345.

215. Lyu H, Jundi B, Xu C, Tedeschi SK, Yoshida K, Zhao S, Nigwekar SU, Leder BZ, Solomon DH. Comparison of Denosumab and Bisphosphonates in Patients With Osteoporosis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin*

Endocrinol Metab. 2019 May 1;104(5):1753-1765. doi: 10.1210/jc.2018-02236. PMID: 30535289; PMCID: PMC6447951.

216. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, Delmas P, Zoog HB, Austin M, Wang A, Kutilek S, Adami S, Zanchetta J, Libanati C, Siddhanti S, Christiansen C; FREEDOM Trial. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2009 Aug 20;361(8):756-65. doi: 10.1056/NEJMoa0809493. Epub 2009 Aug 11. Erratum in: *N Engl J Med*. 2009 Nov 5;361(19):1914. PMID: 19671655.

217. McClung MR. Denosumab for the treatment of osteoporosis. *Osteoporos Sarcopenia*. 2017 Mar;3(1):8-17. doi: 10.1016/j.afos.2017.01.002. Epub 2017 Feb 15. PMID: 30775498; PMCID: PMC6372782.

218. Kendler DL, Roux C, Benhamou CL, Brown JP, Lilliestol M, Siddhanti S, Man HS, San Martin J, Bone HG. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. *J Bone Miner Res*. 2010 Jan;25(1):72-81. doi: 10.1359/jbmr.090716. PMID: 19594293.

219. Roux C, Hofbauer LC, Ho PR, Wark JD, Zillikens MC, Fahrleitner-Pammer A, Hawkins F, Micaelo M, Minisola S, Papaioannou N, Stone M, Ferreira I, Siddhanti S, Wagman RB, Brown JP. Деносумаб в сравнении с ризедронатом у женщин в постменопаузе, недостаточно приверженных лечению алендронатом: эффективность и безопасность результатов рандомизированного открытого исследования. *Кость*. 2014 Янв; 58: 48-54. DOI: 10.1016 / j.bone.2013.10.006. Epub 2013, 17 октября. PMID: 24141036.

220. Brown JP, Roux C, Ho PR, Bolognese MA, Hall J, Bone HG, Bonnick S, van den Bergh JP, Ferreira I, Dakin P, Wagman RB, Recknor C. Деносумаб значительно увеличивает минеральную плотность костной ткани и снижает метаболизм костной ткани по сравнению с ежемесячно перорально ибандронат и ризедронат у женщин в постменопаузе, у которых сохранялся более высокий риск переломов, несмотря на предыдущее субоптимальное лечение

пероральным бисфосфонатом. *Osteoporos Int.* 2014 июл; 25 (7): 1953-61. DOI: 10.1007 / s00198-014-2692-7. Epub 2014, 28 марта. PMID: 24676847.

221. Roux C, Hofbauer LC, Ho PR, Wark JD, Zillikens MC, Fahrleitner-Pammer A, Hawkins F, Micaelo M, Minisola S, Papaioannou N, Stone M, Ferreira I, Siddhanti S, Wagman RB, Brown JP. Denosumab compared with risedronate in postmenopausal women suboptimally adherent to alendronate therapy: efficacy and safety results from a randomized open-label study. *Bone.* 2014 Jan;58:48-54. doi: 10.1016/j.bone.2013.10.006. Epub 2013 Oct 17. PMID: 24141036.

222. Recknor C, Czerwinski E, Bone HG, Bonnicksen SL, Binkley N, Palacios S, Moffett A, Siddhanti S, Ferreira I, Ghelani P, Wagman RB, Hall JW, Bolognese MA, Benhamou CL. Denosumab compared with ibandronate in postmenopausal women previously treated with bisphosphonate therapy: a randomized open-label trial. *Obstet Gynecol.* 2013 Jun;121(6):1291-1299. doi: 10.1097/AOG.0b013e318291718c. PMID: 23812464.

223. Recknor C, Czerwinski E, Bone HG, Bonnicksen SL, Binkley N, Palacios S, Moffett A, Siddhanti S, Ferreira I, Ghelani P, Wagman RB, Hall JW, Bolognese MA, Benhamou CL. Denosumab compared with ibandronate in postmenopausal women previously treated with bisphosphonate therapy: a randomized open-label trial. *Obstet Gynecol.* 2013 Jun;121(6):1291-1299. doi: 10.1097/AOG.0b013e318291718c. PMID: 23812464.

224. Miller PD, Pannacciulli N, Brown JP, Czerwinski E, Nedergaard BS, Bolognese MA, Malouf J, Bone HG, Reginster JY, Singer A, Wang C, Wagman RB, Cummings SR. Denosumab or Zoledronic Acid in Postmenopausal Women With Osteoporosis Previously Treated With Oral Bisphosphonates. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Aug;101(8):3163-70. doi: 10.1210/jc.2016-1801. Epub 2016 Jun 6. PMID: 27270237; PMCID: PMC4971333.

225. Brown JP, Prince RL, Deal C, Recker RR, Kiel DP, de Gregorio LH, Hadji P, Hofbauer LC, Alvaro-Gracia JM, Wang H, Austin M, Wagman RB, Newmark R, Libanati C, San Martin J, Bone HG. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in

postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial. *J Bone Miner Res.* 2009 Jan;24(1):153-61. doi: 10.1359/jbmr.0809010. PMID: 18767928.

226. Kendler DL, Roux C, Benhamou CL, Brown JP, Lillstol M, Siddhanti S, Man HS, San Martin J, Bone HG. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. *J Bone Miner Res.* 2010 Jan;25(1):72-81. doi: 10.1359/jbmr.090716. PMID: 19594293.

227. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Efstathiadou ZA, Savvidis M, Sakellariou GT, Papatheodorou A, Kokkoris P, Makras P. Denosumab in treatment-naïve and pre-treated with zoledronic acid postmenopausal women with low bone mass: Effect on bone mineral density and bone turnover markers. *Metabolism.* 2015 Oct;64(10):1291-7. doi: 10.1016/j.metabol.2015.06.018. Epub 2015 Jun 27. PMID: 26198440.

228. Cosman F, Eriksen EF, Recknor C, Miller PD, Guañabens N, Kasperk C, Papanastasiou P, Readie A, Rao H, Gasser JA, Bucci-Rechtweg C, Boonen S. Effects of intravenous zoledronic acid plus subcutaneous teriparatide [rhPTH(1-34)] in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2011 Mar;26(3):503-11. doi: 10.1002/jbmr.238. PMID: 20814967.

229. McClung M, Recker R, Miller P, Fiske D, Minkoff J, Kriegman A, Zhou W, Adera M, Davis J. Intravenous zoledronic acid 5 mg in the treatment of postmenopausal women with low bone density previously treated with alendronate. *Bone.* 2007 Jul;41(1):122-8. doi: 10.1016/j.bone.2007.03.011. Epub 2007 Mar 24. PMID: 17468062.

230. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, Hirsh V, Hungria V, Prausova J, Scagliotti GV, Sleeboom H, Spencer A, Vadhan-Raj S, von Moos R, Willenbacher W, Woll PJ, Wang J, Jiang Q, Jun S, Dansey R, Yeh H. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple

myeloma. *J Clin Oncol*. 2011 Mar 20;29(9):1125-32. doi: 10.1200/JCO.2010.31.3304. Epub 2011 Feb 22. PMID: 21343556.

231. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, Cosman F, Lakatos P, Leung PC, Man Z, Mautalen C, Mesenbrink P, Hu H, Caminis J, Tong K, Rosario-Jansen T, Krasnow J, Hue TF, Sellmeyer D, Eriksen EF, Cummings SR; HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007 May 3;356(18):1809-22. doi: 10.1056/NEJMoa067312. PMID: 17476007.

232. Bone HG, Chapurlat R, Brandi ML, Brown JP, Czerwinski E, Krieg MA, Mellström D, Radominski SC, Reginster JY, Resch H, Ivorra JA, Roux C, Vittinghoff E, Daizadeh NS, Wang A, Bradley MN, Franchimont N, Geller ML, Wagman RB, Cummings SR, Papapoulos S. The effect of three or six years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the FREEDOM extension. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Nov;98(11):4483-92. doi: 10.1210/jc.2013-1597. Epub 2013 Aug 26. PMID: 23979955; PMCID: PMC4207950.

233. Papapoulos S, Lippuner K, Roux C, Lin CJ, Kendler DL, Lewiecki EM, Brandi ML, Czerwiński E, Franek E, Lakatos P, Mautalen C, Minisola S, Reginster JY, Jensen S, Daizadeh NS, Wang A, Gavin M, Libanati C, Wagman RB, Bone HG. The effect of 8 or 5 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the FREEDOM Extension study. *Osteoporos Int*. 2015 Dec;26(12):2773-83. doi: 10.1007/s00198-015-3234-7. Epub 2015 Jul 23. PMID: 26202488; PMCID: PMC4656716.

234. McClung MR, Lewiecki EM, Geller ML, Bolognese MA, Peacock M, Weinstein RL, Ding B, Rockabrand E, Wagman RB, Miller PD. Effect of denosumab on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover: 8-year results of a phase 2 clinical trial. *Osteoporos Int*. 2013 Jan;24(1):227-35. doi: 10.1007/s00198-012-2052-4. Epub 2012 Jul 10. PMID: 22776860; PMCID: PMC3536967.

235. Ferrari S, Adachi JD, Lippuner K, Zapalowski C, Miller PD, Reginster JY, Törring O, Kendler DL, Daizadeh NS, Wang A, O'Malley CD, Wagman RB,

Libanati C, Lewiecki EM. Further reductions in nonvertebral fracture rate with long-term denosumab treatment in the FREEDOM open-label extension and influence of hip bone mineral density after 3 years. *Osteoporos Int.* 2015 Dec;26(12):2763-71. doi: 10.1007/s00198-015-3179-x. Epub 2015 Jun 12. PMID: 26068295; PMCID: PMC4656715.

236. Brown JP, Roux C, Törring O, Ho PR, Beck Jensen JE, Gilchrist N, Recknor C, Austin M, Wang A, Grauer A, Wagman RB. Discontinuation of denosumab and associated fracture incidence: analysis from the Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months (FREEDOM) trial. *J Bone Miner Res.* 2013 Apr;28(4):746-52. doi: 10.1002/jbmr.1808. PMID: 23109251; PMCID: PMC3617467.

237. Bone HG, Brandi ML, Brown JP, Chapurlat R., Cummings SR, Czerwinski E. Десять лет лечения деносумабом у женщин в постменопаузе с остеопорозом: результаты расширенного исследования FREEDOM. *J Bone Miner Res.* 2016; 75 (Приложение 2): S471.

238. Silverman SL, Siris E, Kendler DL, Belazi D, Brown JP, Gold DT, Lewiecki EM, Papaioannou A, Simonelli C, Ferreira I, Balasubramanian A, Dakin P, Ho P, Siddhanti S, Stolshek B, Recknor C. Persistence at 12 months with denosumab in postmenopausal women with osteoporosis: interim results from a prospective observational study. *Osteoporos Int.* 2015 Jan;26(1):361-72. doi: 10.1007/s00198-014-2871-6. Epub 2014 Sep 19. PMID: 25236877; PMCID: PMC4286624.

239. Cheng LI, Durden E, Limone B, Radbill L, Juneau PL, Spangler L, Mirza FM, Stolshek BS. Persistence and Compliance with Osteoporosis Therapies Among Women in a Commercially Insured Population in the United States. *J Manag Care Spec Pharm.* 2015 Sep;21(9):824-33, 833a. doi: 10.18553/jmcp.2015.21.9.824. PMID: 26308229.

240. Karlsson L, Lundkvist J, Psachoulia E, Intorcchia M, Ström O. Persistence with denosumab and persistence with oral bisphosphonates for the treatment of postmenopausal osteoporosis: a retrospective, observational study, and a meta-

analysis. *Osteoporos Int.* 2015 Oct;26(10):2401-11. doi: 10.1007/s00198-015-3253-4. Epub 2015 Aug 18. PMID: 26282229; PMCID: PMC4575381.

241. Hadji P, Papaioannou N, Gielen E, Feudjo Tepie M, Zhang E, Frieling I, Geusens P, Makras P, Resch H, Möller G, Kalouche-Khalil L, Fahrleitner-Pammer A. Persistence, adherence, and medication-taking behavior in women with postmenopausal osteoporosis receiving denosumab in routine practice in Germany, Austria, Greece, and Belgium: 12-month results from a European non-interventional study. *Osteoporos Int.* 2015 Oct;26(10):2479-89. doi: 10.1007/s00198-015-3164-4. Epub 2015 May 28. PMID: 26018090; PMCID: PMC4575374.

242. Modi A, Sajjan S, Insinga R, Weaver J, Lewiecki EM, Harris ST. Frequency of discontinuation of injectable osteoporosis therapies in US patients over 2 years. *Osteoporos Int.* 2017 Apr;28(4):1355-1363. doi: 10.1007/s00198-016-3886-y. Epub 2017 Jan 5. PMID: 28058444.

243. Freemantle N, Satram-Hoang S, Tang ET, Kaur P, Macarios D, Siddhanti S, Borenstein J, Kendler DL; DAPS Investigators. Final results of the DAPS (Denosumab Adherence Preference Satisfaction) study: a 24-month, randomized, crossover comparison with alendronate in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2012 Jan;23(1):317-26. doi: 10.1007/s00198-011-1780-1. Epub 2011 Sep 17. PMID: 21927922; PMCID: PMC3249211.

244. Reid IR, Miller PD, Brown JP, Kendler DL, Fahrleitner-Pammer A, Valter I, Maasalu K, Bolognese MA, Woodson G, Bone H, Ding B, Wagman RB, San Martin J, Ominsky MS, Dempster DW; Denosumab Phase 3 Bone Histology Study Group. Effects of denosumab on bone histomorphometry: the FREEDOM and STAND studies. *J Bone Miner Res.* 2010 Oct;25(10):2256-65. doi: 10.1002/jbmr.149. PMID: 20533525.

245. Ominsky MS, Libanati C, Niu QT, Boyce RW, Kostenuik PJ, Wagman RB, Baron R, Dempster DW. Sustained Modeling-Based Bone Formation During Adulthood in Cynomolgus Monkeys May Contribute to Continuous BMD Gains With Denosumab. *J Bone Miner Res.* 2015 Jul;30(7):1280-9. doi: 10.1002/jbmr.2480. Erratum in: *J Bone Miner Res.* 2015 Jul;30(7):1347. PMID: 25684625.

246. Brown JP, Dempster DW, Ding B, Dent-Acosta R, San Martin J, Grauer A, Wagman RB, Zanchetta J. Bone remodeling in postmenopausal women who discontinued denosumab treatment: off-treatment biopsy study. *J Bone Miner Res.* 2011 Nov;26(11):2737-44. doi: 10.1002/jbmr.448. PMID: 21735475.

247. Brown JP, Reid IR, Wagman RB, Kendler D, Miller PD, Jensen JE, Bolognese MA, Daizadeh N, Valter I, Zerbin CA, Dempster DW. Effects of up to 5 years of denosumab treatment on bone histology and histomorphometry: the FREEDOM study extension. *J Bone Miner Res.* 2014 Sep;29(9):2051-6. doi: 10.1002/jbmr.2236. PMID: 24692050.

248. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Wang H, Liu Y, San Martin J. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Jun;93(6):2149-57. doi: 10.1210/jc.2007-2814. Epub 2008 Apr 1. PMID: 18381571.

249. Dore RK, Cohen SB, Lane NE, Palmer W, Shergy W, Zhou L, Wang H, Tsuji W, Newmark R; Denosumab RA Study Group. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in patients with rheumatoid arthritis receiving concurrent glucocorticoids or bisphosphonates. *Ann Rheum Dis.* 2010 May;69(5):872-5. doi: 10.1136/ard.2009.112920. Epub 2009 Sep 3. PMID: 19734132; PMCID: PMC6909937.

250. Cohen SB, Dore RK, Lane NE, Ory PA, Peterfy CG, Sharp JT, van der Heijde D, Zhou L, Tsuji W, Newmark R; Denosumab Rheumatoid Arthritis Study Group. Denosumab treatment effects on structural damage, bone mineral density, and bone turnover in rheumatoid arthritis: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2008 May;58(5):1299-309. doi: 10.1002/art.23417. PMID: 18438830.

251. Takeuchi T, Tanaka Y, Ishiguro N, Yamanaka H, Yoneda T, Ohira T, Okubo N, Genant HK, van der Heijde D. Effect of denosumab on Japanese patients with rheumatoid arthritis: a dose-response study of AMG 162 (Denosumab) in patients with Rheumatoid arthritis on methotrexate to Validate inhibitory effect on bone Erosion (DRIVE)-a 12-month, multicentre, randomised, double-blind, placebo-

controlled, phase II clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jun;75(6):983-90. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208052. Epub 2015 Nov 19. PMID: 26585988; PMCID: PMC4893103.

252. Yue J, Griffith JF, Xiao F, Shi L, Wang D, Shen J, Wong P, Li EK, Li M, Li TK, Zhu TY, Hung VW, Qin L, Tam LS. Repair of Bone Erosion in Rheumatoid Arthritis by Denosumab: A High-Resolution Peripheral Quantitative Computed Tomography Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 Aug;69(8):1156.

253. Saag KG, Pannacciulli N, Geusens P, Adachi JD, Messina OD, Morales-Torres J, Emkey R, Butler PW, Yin X, Lems WF. Denosumab Versus Risedronate in Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: Final Results of a Twenty-Four-Month Randomized, Double-Blind, Double-Dummy Trial. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Jul;71(7):1174-1184. doi: 10.1002/art.40874. Epub 2019 May 25. PMID: 30816640; PMCID: PMC6619388.

254. Reid IR, Sharma S, Kalluru R, Eagleton C. Treatment of Paget's Disease of Bone with Denosumab: Case Report and Literature Review. *Calcif Tissue Int*. 2016 Sep;99(3):322-5. doi: 10.1007/s00223-016-0150-6. Epub 2016 May 18. PMID: 27193832.

255. Bonani M, Frey D, Brockmann J, Fehr T, Mueller TF, Saleh L, von Eckardstein A, Graf N, Wüthrich RP. Effect of Twice-Yearly Denosumab on Prevention of Bone Mineral Density Loss in De Novo Kidney Transplant Recipients: A Randomized Controlled Trial. *Am J Transplant*. 2016 Jun;16(6):1882-91. doi: 10.1111/ajt.13692. Epub 2016 Feb 29. PMID: 26713403.

256. Yassin MA, Soliman AT, De Sanctis V, Abdelrahman MO, Aziz Bedair EM, AbdelGawad M. Effects of the anti-receptor activator of nuclear factor kappa B ligand denosumab on beta thalassemia major-induced osteoporosis. *Indian J Endocrinol Metab*. 2014 Jul;18(4):546-51. doi: 10.4103/2230-8210.137516. PMID: 25143915; PMCID: PMC4138914.

257. Hoyer-Kuhn H, Franklin J, Allo G, Kron M, Netzer C, Eysel P, Hero B, Schoenau E, Semler O. Safety and efficacy of denosumab in children with

osteogenesis imperfect--a first prospective trial. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2016 Mar;16(1):24-32. PMID: 26944820; PMCID: PMC5089451.

258. Boyce AM, Chong WH, Yao J, Gafni RI, Kelly MH, Chamberlain CE, Bassim C, Cherman N, Ellsworth M, Kasa-Vubu JZ, Farley FA, Molinolo AA, Bhattacharyya N, Collins MT. Denosumab treatment for fibrous dysplasia. *J Bone Miner Res*. 2012 Jul;27(7):1462-70. doi: 10.1002/jbmr.1603. PMID: 22431375; PMCID: PMC3377825.

259. McClung MR, Zanchetta JR, Høiseth A, Kendler DL, Yuen CK, Brown JP, Stonkus S, Goemaere S, Recknor C, Woodson GC, Bolognese MA, Franek E, Brandi ML, Wang A, Libanati C. Denosumab densitometric changes assessed by quantitative computed tomography at the spine and hip in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Densitom*. 2013 Apr-Jun;16(2):250-6. doi: 10.1016/j.jocd.2012.02.014. Epub 2012 May 8. PMID: 22572531.

260. Genant HK, Libanati C, Engelke K, Zanchetta JR, Høiseth A, Yuen CK, Stonkus S, Bolognese MA, Franek E, Fuerst T, Radcliffe HS, McClung MR. Improvements in hip trabecular, subcortical, and cortical density and mass in postmenopausal women with osteoporosis treated with denosumab. *Bone*. 2013 Oct;56(2):482-8. doi: 10.1016/j.bone.2013.07.011. Epub 2013 Jul 17. PMID: 23871852.

261. Reid IR, Miller PD, Brown JP, Kendler DL, Fahrleitner-Pammer A, Valter I, Maasalu K, Bolognese MA, Woodson G, Bone H, Ding B, Wagman RB, San Martin J, Ominsky MS, Dempster DW; Denosumab Phase 3 Bone Histology Study Group. Effects of denosumab on bone histomorphometry: the FREEDOM and STAND studies. *J Bone Miner Res*. 2010 Oct;25(10):2256-65. doi: 10.1002/jbmr.149. PMID: 20533525.

262. Poole KE, Treece GM, Gee AH, Brown JP, McClung MR, Wang A, Libanati C. Denosumab rapidly increases cortical bone in key locations of the femur: a 3D bone mapping study in women with osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2015 Jan;30(1):46-54. doi: 10.1002/jbmr.2325. PMID: 25088963.

263. Keaveny TM, McClung MR, Genant HK, Zanchetta JR, Kendler D, Brown JP, Goemaere S, Recknor C, Brandi ML, Eastell R, Kopperdahl DL, Engelke K, Fuerst T, Radcliffe HS, Libanati C. Femoral and vertebral strength improvements in postmenopausal women with osteoporosis treated with denosumab. *J Bone Miner Res.* 2014 Jan;29(1):158-65. doi: 10.1002/jbmr.2024. PMID: 23794225; PMCID: PMC4238810.

264. Zysset P, Pahr D, Engelke K, Genant HK, McClung MR, Kendler DL, Recknor C, Kinzl M, Schwiedrzik J, Museyko O, Wang A, Libanati C. Comparison of proximal femur and vertebral body strength improvements in the FREEDOM trial using an alternative finite element methodology. *Bone.* 2015 Dec;81:122-130. doi: 10.1016/j.bone.2015.06.025. Epub 2015 Jul 2. PMID: 26141837.

265. Zebaze RM, Libanati C, Austin M, Ghasem-Zadeh A, Hanley DA, Zanchetta JR, Thomas T, Boutroy S, Bogado CE, Bilezikian JP, Seeman E. Differing effects of denosumab and alendronate on cortical and trabecular bone. *Bone.* 2014 Feb;59:173-9. doi: 10.1016/j.bone.2013.11.016. Epub 2013 Nov 22. PMID: 24275677.

266. Tsai JN, Uihlein AV, Burnett-Bowie SA, Neer RM, Zhu Y, Derrico N, Lee H, Bouxsein ML, Leder BZ. Comparative effects of teriparatide, denosumab, and combination therapy on peripheral compartmental bone density, microarchitecture, and estimated strength: the DATA-HRpQCT Study. *J Bone Miner Res.* 2015 Jan;30(1):39-45. doi: 10.1002/jbmr.2315. PMID: 25043459; PMCID: PMC4396184.

267. Tsai JN, Uihlein AV, Burnett-Bowie SM, Neer RM, Derrico NP, Lee H, Bouxsein ML, Leder BZ. Effects of Two Years of Teriparatide, Denosumab, or Both on Bone Microarchitecture and Strength (DATA-HRpQCT study). *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 May;101(5):2023-30. doi: 10.1210/jc.2016-1160. Epub 2016 Mar 10. PMID: 26964731; PMCID: PMC4870854.

268. Dempster DW, Brown JP, Fahrleitner-Pammer A, Kendler D, Rizzo S, Valter I, Wagman RB, Yin X, Yue SV, Boivin G. Effects of Long-Term Denosumab on Bone Histomorphometry and Mineralization in Women With Postmenopausal

Osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 Jul 1;103(7):2498-2509. doi: 10.1210/jc.2017-02669. PMID: 29672714; PMCID: PMC6037073.

269. Tsai JN, Uihlein AV, Lee H, Kumbhani R, Siwila-Sackman E, McKay EA, Burnett-Bowie SA, Neer RM, Leder BZ. Teriparatide and denosumab, alone or combined, in women with postmenopausal osteoporosis: the DATA study randomised trial. *Lancet.* 2013 Jul 6;382(9886):50-6. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60856-9. Epub 2013 May 15. PMID: 23683600; PMCID: PMC4083737.

270. Finkelstein JS, Wyland JJ, Lee H, Neer RM. Effects of teriparatide, alendronate, or both in women with postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Apr;95(4):1838-45. doi: 10.1210/jc.2009-1703. Epub 2010 Feb 17. PMID: 20164296; PMCID: PMC2853981.

271. McClung MR, Wagman RB, Miller PD, Wang A, Lewiecki EM. Observations following discontinuation of long-term denosumab therapy. *Osteoporos Int.* 2017 May;28(5):1723-1732. doi: 10.1007/s00198-017-3919-1. Epub 2017 Jan 31. PMID: 28144701; PMCID: PMC5391373.

272. Miller PD, Wagman RB, Peacock M, Lewiecki EM, Bolognese MA, Weinstein RL, Ding B, San Martin J, McClung MR. Effect of denosumab on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover: six-year results of a phase 2 clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Feb;96(2):394-402. doi: 10.1210/jc.2010-1805. Epub 2010 Dec 15. PMID: 21159841.

273. Popp AW, Zysset PK, Lippuner K. Связанные с рикошетом переломы позвонков после прекращения приема деносумаба – из клиники и биомеханики. *Osteoporos Int.* 2016 Май; 27 (5): 1917-21. DOI: 10.1007 / s00198-015-3458-6. Epub 2015, 22 декабря. PMID: 26694598.

274. Anastasilakis AD, Makras P. Multiple clinical vertebral fractures following denosumab discontinuation. *Osteoporos Int.* 2016 May;27(5):1929-30. doi: 10.1007/s00198-015-3459-5. Epub 2015 Dec 22. PMID: 26694593.

275. Boonen S, Ferrari S, Miller PD, Eriksen EF, Sambrook PN, Compston J, Reid IR, Vanderschueren D, Cosman F. Postmenopausal osteoporosis treatment with antiresorptives: effects of discontinuation or long-term continuation on bone turnover

and fracture risk – a perspective. *J Bone Miner Res.* 2012 May;27(5):963-74. doi: 10.1002/jbmr.1570. Epub 2012 Mar 29. Erratum in: *J Bone Miner Res.* 2012 Nov;27(11):2414-5. Erratum in: *J Bone Miner Res.* 2012 Nov;27(11):2416. PMID: 22467094.

276. Eisman JA, Bone HG, Hosking DJ, McClung MR, Reid IR, Rizzoli R, Resch H, Verbruggen N, Hustad CM, DaSilva C, Petrovic R, Santora AC, Ince BA, Lombardi A. Odanacatib in the treatment of postmenopausal women with low bone mineral density: three-year continued therapy and resolution of effect. *J Bone Miner Res.* 2011 Feb;26(2):242-51. doi: 10.1002/jbmr.212. PMID: 20740685.

277. Moreira LD, Oliveira ML, Lirani-Galvão AP, Marin-Mio RV, Santos RN, Lazaretti-Castro M. Physical exercise and osteoporosis: effects of different types of exercises on bone and physical function of postmenopausal women. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2014 Jul;58(5):514-22. doi: 10.1590/0004-2730000003374. PMID: 25166042.

278. Benedetti MG, Furlini G, Zati A, Letizia Mauro G. The Effectiveness of Physical Exercise on Bone Density in Osteoporotic Patients. *Biomed Res Int.* 2018 Dec 23;2018:4840531. doi: 10.1155/2018/4840531. PMID: 30671455; PMCID: PMC6323511.

279. Denison HJ, Cooper C, Sayer AA, Robinson SM. Prevention and optimal management of sarcopenia: a review of combined exercise and nutrition interventions to improve muscle outcomes in older people. *Clin Interv Aging.* 2015 May 11;10:859-69. doi: 10.2147/CIA.S55842. PMID: 25999704; PMCID: PMC4435046.

280. Anton SD, Hida A, Mankowski R, Layne A, Solberg LM, Mainous AG, Buford T. Nutrition and Exercise in Sarcopenia. *Curr Protein Pept Sci.* 2018;19(7):649-667. doi: 10.2174/1389203717666161227144349. PMID: 28029078.

281. Hirschfeld HP, Kinsella R, Duque G. Osteosarcopenia: where bone, muscle, and fat collide. *Osteoporos Int.* 2017 Oct;28(10):2781-2790. doi: 10.1007/s00198-017-4151-8. Epub 2017 Jul 22. PMID: 28733716.

282. Zanker J, Duque G. Osteoporosis in Older Persons: Old and New Players. *J Am Geriatr Soc.* 2019 Apr;67(4):831-840. doi: 10.1111/jgs.15716. Epub 2018 Dec 20. PMID: 30570741.

283. Drey M, Sieber CC, Bertsch T, Bauer JM, Schmidmaier R; FiAT intervention group. Osteosarcopenia is more than sarcopenia and osteopenia alone. *Aging Clin Exp Res.* 2016 Oct;28(5):895-9. doi: 10.1007/s40520-015-0494-1. Epub 2015 Nov 12. PMID: 26563287.

284. Dairy products in the prevention and treatment of sarcopenia: outcomes of the ESCEO Working Groups: World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases; 2018 April 19-22, Krakow, Poland / J.-Y. Reginster // Springer. – 2018. – P. 97

285. 141. Drey M, Sieber CC, Bertsch T, Bauer JM, Schmidmaier R; FiAT intervention group. Osteosarcopenia is more than sarcopenia and osteopenia alone. *Aging Clin Exp Res.* 2016 Oct;28(5):895-9. doi: 10.1007/s40520-015-0494-1. Epub 2015 Nov 12. PMID: 26563287.

286. Buyukavci R, Akturk S, Evren B, Ersoy Y. Impacts of combined osteopenia/osteoporosis and sarcopenia on balance and quality of life in older adults. *North Clin Istanbul.* 2020 Oct 1;7(6):585-590. doi: 10.14744/nci.2020.28003. PMID: 33381698; PMCID: PMC7754869.

287. Beaudart C, Dawson A, Shaw SC, Harvey NC, Kanis JA, Binkley N, Reginster JY, Chapurlat R, Chan DC, Bruyère O, Rizzoli R, Cooper C, Dennison EM; IOF-ESCEO Sarcopenia Working Group. Nutrition and physical activity in the prevention and treatment of sarcopenia: systematic review. *Osteoporos Int.* 2017 Jun;28(6):1817-1833. doi: 10.1007/s00198-017-3980-9. Epub 2017 Mar 1. PMID: 28251287; PMCID: PMC5457808.

288. Veronese N, Berton L, Carraro S, Bolzetta F, De Rui M, Perissinotto E, Toffanello ED, Bano G, Pizzato S, Miotto F, Coin A, Manzato E, Sergi G. Effect of oral magnesium supplementation on physical performance in healthy elderly women involved in a weekly exercise program: a randomized controlled trial. *Am J Clin*

Nutr. 2014 Sep;100(3):974-81. doi: 10.3945/ajcn.113.080168. Epub 2014 Jul 9. PMID: 25008857.

289. Daly RM, O'Connell SL, Mundell NL, Grimes CA, Dunstan DW, Nowson CA. Protein-enriched diet, with the use of lean red meat, combined with progressive resistance training enhances lean tissue mass and muscle strength and reduces circulating IL-6 concentrations in elderly women: a cluster randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2014 Apr;99(4):899-910. doi: 10.3945/ajcn.113.064154. Epub 2014 Jan 29. PMID: 24477043.

290. Gualano B, Macedo AR, Alves CR, Roschel H, Benatti FB, Takayama L, de Sá Pinto AL, Lima FR, Pereira RM. Creatine supplementation and resistance training in vulnerable older women: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Exp Gerontol.* 2014 May;53:7-15. doi: 10.1016/j.exger.2014.02.003. Epub 2014 Feb 13. PMID: 24530883.

291. Trabal J, Forga M, Leyes P, Torres F, Rubio J, Prieto E, Farran-Codina A. Effects of free leucine supplementation and resistance training on muscle strength and functional status in older adults: a randomized controlled trial. *Clin Interv Aging.* 2015 Apr 13;10:713-23. doi: 10.2147/CIA.S75271. PMID: 25926725; PMCID: PMC4403814.

292. Cermak NM, Res PT, de Groot LC, Saris WH, van Loon LJ. Protein supplementation augments the adaptive response of skeletal muscle to resistance-type exercise training: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2012 Dec;96(6):1454-64. doi: 10.3945/ajcn.112.037556. Epub 2012 Nov 7. PMID: 23134885.

293. Colaianni G, Cuscito C, Mongelli T, Oranger A, Mori G, Brunetti G, Colucci S, Cinti S, Grano M. Irisin enhances osteoblast differentiation in vitro. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:902186. doi: 10.1155/2014/902186. Epub 2014 Mar 4. PMID: 24723951; PMCID: PMC3960733.

294. Rossini M, Adami S, Bertoldo F, Diacinti D, Gatti D, Giannini S, Giusti A, Malavolta N, Minisola S, Osella G, Pedrazzoni M, Sinigaglia L, Viapiana O, Isaia GC. Guidelines for the diagnosis, prevention and management of osteoporosis.

Reumatismo. 2016 Jun 23;68(1):1-39. doi: 10.4081/reumatismo.2016.870. PMID: 27339372.

295. McMahon M. What impact does aquatic therapy have on bone density in postmenopausal women? If it has a positive or maintenance effect, what are the programme parameters that facilitate these outcomes? *Aqualines: The Journal of the Hydrotherapy Association of Chartered Physiotherapists*. 2017;29(1):8–21.

296. Kelley GA, Kelley KS, Kohrt WM. Effects of ground and joint reaction force exercise on lumbar spine and femoral neck bone mineral density in postmenopausal women: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Musculoskelet Disord*. 2012 Sep 20;13:177. doi: 10.1186/1471-2474-13-177. PMID: 22992273; PMCID: PMC3489866.

297. Serra A. J. Different land-based exercise training programs to improve bone health in postmenopausal women. *Medical Science and Technology*. 2013;54:158–163. doi: 10.12659/MST.889899.

298. Xu J, Lombardi G, Jiao W, Banfi G. Effects of Exercise on Bone Status in Female Subjects, from Young Girls to Postmenopausal Women: An Overview of Systematic Reviews and Meta-Analyses. *Sports Med*. 2016 Aug;46(8):1165-82. doi: 10.1007/s40279-016-0494-0. PMID: 26856338.

299. Ma C, Liu A, Sun M, Zhu H, Wu H. Effect of whole-body vibration on reduction of bone loss and fall prevention in postmenopausal women: a meta-analysis and systematic review. *J Orthop Surg Res*. 2016 Feb 17;11:24. doi: 10.1186/s13018-016-0357-2. PMID: 26888467; PMCID: PMC4758089.

300. Oliveira LC, Oliveira RG, Pires-Oliveira DA. Effects of whole body vibration on bone mineral density in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2016 Oct;27(10):2913-33. doi: 10.1007/s00198-016-3618-3. Epub 2016 May 4. PMID: 27145947.

301. Gómez-Cabello A, Ara I, González-Agüero A, Casajús JA, Vicente-Rodríguez G. Effects of training on bone mass in older adults: a systematic review. *Sports Med*. 2012 Apr 1;42(4):301-25. doi: 10.2165/11597670-000000000-00000. PMID: 22376192.

302. McMahon M. What impact does aquatic therapy have on bone density in postmenopausal women? If it has a positive or maintenance effect, what are the programme parameters that facilitate these outcomes? *Aqualines* 2017;29(1):8-21.

303. Howe T. E., Shea B., Dawson L. J., et al. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011;2011(7):1–167.

304. Lau RW, Liao LR, Yu F, Teo T, Chung RC, Pang MY. The effects of whole body vibration therapy on bone mineral density and leg muscle strength in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil*. 2011 Nov;25(11):975-88. doi: 10.1177/0269215511405078. Epub 2011 Aug 17. PMID: 21849376.

305. Cunha PM, Ribeiro AS, Tomeleri CM, Schoenfeld BJ, Silva AM, Souza MF, Nascimento MA, Sardinha LB, Cyrino ES. The effects of resistance training volume on osteosarcopenic obesity in older women. *J Sports Sci*. 2018 Jul;36(14):1564-1571. doi: 10.1080/02640414.2017.1403413. Epub 2017 Nov 10. PMID: 29125017.

306. Kelly OJ, Gilman JC. Can Unconventional Exercise be Helpful in the Treatment, Management and Prevention of Osteosarcopenic Obesity? *Curr Aging Sci*. 2017;10(2):106-121. doi: 10.2174/1874609809666160509122725. PMID: 27156950.

307. Филоненко СП, Якушин СС. Двухединная врачебная тактика предупреждения низкоэнергетических переломов у лиц пожилого возраста – лечение остеопороза и профилактика падений. *Архив внутренней медицины*. 2014;5(19):66-70.

308. Deeks ED. Denosumab: A Review in Postmenopausal Osteoporosis. *Drugs Aging*. 2018 Feb;35(2):163-173. doi: 10.1007/s40266-018-0525-7. Erratum in: *Drugs Aging*. 2018 Mar 9;: PMID: 29435849.

309. Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, Brown JP, Chapurlat R, Cummings SR, Czerwiński E, Fahrleitner-Pammer A, Kendler DL, Lippuner K, Reginster JY, Roux C, Malouf J, Bradley MN, Daizadeh NS, Wang A, Dakin P, Pannacciulli N,

Dempster DW, Papapoulos S. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017 Jul;5(7):513-523. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30138-9. Epub 2017 May 22. PMID: 28546097.

310. Black DM, Rosen CJ. Clinical Practice. Postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med.* 2016 Jan 21;374(3):254-62. doi: 10.1056/NEJMcп1513724. Erratum in: *N Engl J Med.* ;374(18):1797. PMID: 26789873.

311. Reid IR. A broader strategy for osteoporosis interventions. *Nat Rev Endocrinol.* 2020 Jun;16(6):333-339. doi: 10.1038/s41574-020-0339-7. Epub 2020 Mar 17. PMID: 32203407.

312. Madureira MM, Bonfá E, Takayama L, Pereira RM. A 12-month randomized controlled trial of balance training in elderly women with osteoporosis: improvement of quality of life. *Maturitas.* 2010 Jun;66(2):206-11. doi: 10.1016/j.maturitas.2010.03.009. Epub 2010 Apr 14. PMID: 20395080.

313. De la Torre J, Marin J, Polo M, Gómez-Trullén EM, Marin JJ. MCQ-Balance: a method to monitor patients with balance disorders and improve clinical interpretation of posturography. *PeerJ.* 2021 Feb 23;9:e10916. doi: 10.7717/peerj.10916. PMID: 33665033; PMCID: PMC7908886.

314. Howe TE, Shea B, Dawson LJ, Downie F, Murray A, Ross C, Harbour RT, Caldwell LM, Creed G. Упражнения для профилактики и лечения остеопороза у женщин в постменопаузе. Кокрановская база данных *Syst Rev.* 2011 6 июля; (7): CD000333. DOI: 10.1002 / 14651858.CD000333.pub2. PMID: 21735380.

315. Рудь ИМ, Мельникова ЕА, Разумов АН. Алгоритм дифференцированного назначения стабилотренинга для пациентов после эндопротезирования суставов нижних конечностей. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры.* 2018(5): 21-28.

316. Стрельникова АВ, Самохин АГ, Михайлов ВП, Крутько АВ, Киселёв АС. Изменения постурального баланса после хирургического лечения у

пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями поясничного отдела позвоночника при наличии и отсутствии проведения реабилитационных мероприятий в раннем послеоперационном периоде. Современные проблемы науки и образования. 2016(6). – URL: <http://www.scienceeducation.ru/ru/article/view?id.>

317. Marini S, Barone G, Masini A, Dallolio L, Bragonzoni L, Longobucco Y, Maffei F. The Effect of Physical Activity on Bone Biomarkers in People With Osteoporosis: A Systematic Review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Oct 23;11:585689. doi: 10.3389/fendo.2020.585689. PMID: 33193098; PMCID: PMC7644859.

318. Burch J, Rice S, Yang H, Neilson A, Stirk L, Francis R, Holloway P, Selby P, Craig D. Systematic review of the use of bone turnover markers for monitoring the response to osteoporosis treatment: the secondary prevention of fractures, and primary prevention of fractures in high-risk groups. *Health Technol Assess*. 2014 Feb;18(11):1-180. doi: 10.3310/hta18110. PMID: 24534414; PMCID: PMC4781229.

319. Kovács E, Prókai L, Mészáros L, Gondos T. Adapted physical activity is beneficial on balance, functional mobility, quality of life and fall risk in community-dwelling older women: a randomized single-blinded controlled trial. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2013 Jun;49(3):301-10. Epub 2013 Mar 13. PMID: 23486300.

320. Miko I, Szerb I, Szerb A, Bender T, Poor G. Effect of a balance-training programme on postural balance, aerobic capacity and frequency of falls in women with osteoporosis: A randomized controlled trial. *J Rehabil Med*. 2018 Jun 15;50(6):542-547. doi: 10.2340/16501977-2349. PMID: 29767227.

321. Гимазов РМ, Булатова ГА. Биомеханический подход к классификации стабилметрических показателей. *Ученые записки университета Лесгафта*. 2014;12(118):51-57.

322. Gunendi Z, Ozyemisci-Taskiran O, Demirsoy N. The effect of 4-week aerobic exercise program on postural balance in postmenopausal women with

osteoporosis. *Rheumatol Int.* 2008 Oct;28(12):1217-22. doi: 10.1007/s00296-008-0651-3. Epub 2008 Jul 22. PMID: 18648815.

323. Dizdar M, Irdesel JF, Dizdar OS, Topsaç M. Effects of Balance-Coordination, Strengthening, and Aerobic Exercises to Prevent Falls in Postmenopausal Patients With Osteoporosis: A 6-Month Randomized Parallel Prospective Study. *J Aging Phys Act.* 2018 Jan 1;26(1):41-51. doi: 10.1123/japa.2016-0284. Epub 2017 Dec 19. PMID: 28422544.

324. Sherrington C, Fairhall NJ, Wallbank GK, Tiedemann A, Michaleff ZA, Howard K, Clemson L, Hopewell S, Lamb SE. Exercise for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Jan 31;1(1):CD012424. doi: 10.1002/14651858.CD012424.pub2. PMID: 30703272; PMCID: PMC6360922.

325. Horak FB, Nashner LM. Central programming of postural movements: adaptation to altered support-surface configurations. *J. Neurophysiol.* 1986; 55(6):1369–81.

326. Бернштейн НА. Физиология движений и активность. М.: Наука; 1990: 309–72.

327. Peterka RJ. Sensory integration for human balance control. *Handb Clin Neurol.* 2018;159:27-42. doi: 10.1016/B978-0-444-63916-5.00002-1. PMID: 30482320.

328. Goodworth AD, Peterka RJ. Contribution of sensorimotor integration to spinal stabilization in humans. *J Neurophysiol.* 2009 Jul;102(1):496-512. doi: 10.1152/jn.00118.2009. Epub 2009 Apr 29. PMID: 19403751; PMCID: PMC2712260.

329. Forbes PA, Chen A, Blouin JS. Sensorimotor control of standing balance. *Handb Clin Neurol.* 2018;159:61-83. doi: 10.1016/B978-0-444-63916-5.00004-5. PMID: 30482333.

330. Rasman BG, Forbes PA, Tisserand R, Blouin JS. Sensorimotor Manipulations of the Balance Control Loop-Beyond Imposed External Perturbations.

Front Neurol. 2018 Oct 26;9:899. doi: 10.3389/fneur.2018.00899. PMID: 30416481; PMCID: PMC6212554.

331. Bugnariu N, Fung J. Aging and selective sensorimotor strategies in the regulation of upright balance. *J Neuroeng Rehabil.* 2007 Jun 20;4:19. doi: 10.1186/1743-0003-4-19. PMID: 17584501; PMCID: PMC1910603.

332. Englund DA, Kirn DR, Koochek A, Zhu H, Trivison TG, Reid KF, von Berens Å, Melin M, Cederholm T, Gustafsson T, Fielding RA. Nutritional Supplementation With Physical Activity Improves Muscle Composition in Mobility-Limited Older Adults, The VIVE2 Study: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2017 Dec 12;73(1):95-101. doi: 10.1093/gerona/glx141. Erratum in: *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2019 Nov 13;74(12):1993. PMID: 28977347; PMCID: PMC6555188.

333. Илларионова АВ. Особенности биоэлектрической активности мышц при исследовании точности дозированных усилий у спортсменов. *Вестник науки Сибири.* 2014(4): 234-240.

334. Beudart C. Outcomes of the IOF-ESCEO sarcopenia working groups: World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases; 2018 April 19-22, Krakow, Poland. *Springer.* 2018:77-78.

335. Cedeno-Veloz B, López-Dóriga Bonnardeaux P, Duque G. Osteosarcopenia: una revisión narrativa [Osteosarcopenia: A narrative review]. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2019 Mar-Apr;54(2):103-108. Spanish. doi: 10.1016/j.regg.2018.09.010. Epub 2018 Nov 22. PMID: 30471719.

336. Kirk B, Miller S, Zanker J, Duque G. A clinical guide to the pathophysiology, diagnosis and treatment of osteosarcopenia. *Maturitas.* 2020 Oct;140:27-33. doi: 10.1016/j.maturitas.2020.05.012. Epub 2020 Jun 1. PMID: 32972632.

337. Горожанкин АВ, Шоломов ИИ. Исследования двигательных и координаторных расстройств методом видеостабилометрии. *Мед. альманах.* 2014(3):33.

338. Саати Т. Принятие решений. Метод анализа иерархий: пер. с англ. М. Радио и связь, 1993.

339. Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P., Rebar RW, et al., STRAW 10 Collaborative Group. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop +10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Menopause*. 2012;19(4):387-95.

340. Порядок проведення медичних оглядів працівників певних категорій. Наказ МОЗ № 246 від 2007 травень 21. Відомості Верховної Ради України. 2007;

341. Поворознюк ВВ, Плудовські П. Дефіцит та недостатність вітаміну D: епідеміологія, діагностика, профілактика та лікування. Донецьк: Видавець Заславський О.Ю.; 2014. 262 с.

342. World Health Organization. Assessment of osteoporosis at the primary health care level. Report of a WHO Scientific Group. Geneva; WHO; 2007.

343. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res*. 1993 Sep;8(9):1137-48. doi: 10.1002/jbmr.5650080915. PMID: 8237484.

344. Попадюха ЮА, Коробейніков ГВ. Перспективи використання комп'ютерних систем «HUBER» у оздоровленні, профілактиці ушкоджень і фізичній реабілітації. Педагогіка, психологія та медико-біологічні проблеми фізичного виховання і спорту : наук. моногр. / за ред. проф. С. Єрмакова. № 1. Харків, 2012. С. 88–93.

345. Кашуба ВО, Попадюха ЮА. Біомеханіка просторової організації тіла людини: Сучасні методи та засоби діагностики і відновлення порушень: : монографія. Київ: Центр учбової літератури, 2018. – 768 с.

346. Warzecha M, Amarowicz J, Berwecka M, Czerwiński E, Kumorek A. Relation between risk of falls, sarcopenia and parameters assessing quality of skeletal muscles in a group of postmenopausal women. *Prz Menopauzalny*. 2020 Sep;19(3):123-129. doi: 10.5114/pm.2020.99617. Epub 2020 Oct 2. PMID: 33100947; PMCID: PMC7573338.

347. Agostini D, Zeppa Donati S, Lucertini F, Annibalini G, Gervasi M, Ferri Marini C, Piccoli G, Stocchi V, Barbieri E, Sestili P. Muscle and Bone Health in Postmenopausal Women: Role of Protein and Vitamin D Supplementation Combined with Exercise Training. *Nutrients*. 2018 Aug 16;10(8):1103. doi: 10.3390/nu10081103. PMID: 30115856; PMCID: PMC6116194.

348. Моисеев Н.Н. Математические задачи системного анализа: Учебное пособие. Изд.2-е. М.: Книжный дом «ЛИБРОКОМ», 2012. 448 с. ISBN 978-5-397-02577-5.

349. Наппельбаум Э.Л. Системный анализ как программа научных исследований – структура и ключевые понятия. В кн.: Системные исследования. Методологические проблемы. Ежегодник 1979. М., 1980;

350. Блауберг И.В., Мирский Э.М., Садовский В.Н. Системный подход и системный анализ. В кн.: Системные исследования. Методологические проблемы. Ежегодник 1982. М., 1982;

351. Анфилатов, В.С. Системный анализ в управлении : учеб. пособие / В.С. Анфилатов и др.; под ред. А.А. Емельянова.–М.: Финансы и статистика, 2002. 368 с.;

352. Волкова ВН, Денисов АА. Основы теории систем и системного анализа : учебник для вузов, 3-е изд.–СПб.:Изд-во СПбГТУ, 2003.»

353. Арсірій А.В., Кічмаренко О.Д., Платонова Є.В., Трофимов Б.Ю. Теорія систем та системний аналіз: навчально-методичний посібник для студентів математичних та інженерних спеціальностей. – Одеса, 2018. ISBN 978-617-689-404-9

354. Лотов А.В., Поспелова И.И. Многокритериальные задачи принятия решений: Учебное пособие. – М.: МАКСПресс, 2008. – 197 с.

355. Кини Р.Л., Райфа Х. Принятие решений при многих критериях: предпочтения и замещения: Пер. с англ. / Под ред И.Ф. Шахнова. – М.: Радио и связь, 1981. – 560 с.

356. Штойер Р. Многокритериальная оптимизация. Теория, вычисления и приложения: Пер. с англ. – М.: Радио и связь, 1992. – 504 с.

ДОДАТКИ

ДОДАТОК А
СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ,
ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Ігнат'єв ОМ, Турчин МІ, Прут'ян ТЛ, Шанигін АВ. Використання сучасних методів діагностики та лікування у хворих на остеопороз. Інтегративна антропологія. 2016;1(27):31-34. *(Здобувачем проведено обстеження пацієнтів, оброблено та узагальнено одержані результати).*

2. Ігнат'єв ОМ, Єрмоленко ТО, Турчин МІ, Прут'ян ТЛ. Сучасні методи оцінки та корекції структурно-функціональних змін кістково-м'язової системи у робітників морегосподарського комплексу. Проблеми остеології. 2016;19(2):37-41. *(Здобувачем сплановано та проведено дослідження, проаналізовано його результати та сформовано висновки).*

3. Ігнат'єв ОМ, Турчин МІ, Прут'ян ТЛ, Шанигін АВ. Прогнозування очікуваних результатів лікування структурно-функціональних змін кістково-м'язової системи залежно від обраної методики лікування. Вісник морської медицини. 2016;1(70):10-14. *(Здобувачем проведено обстеження пацієнтів, оброблено та узагальнено одержані результати, написано висновки).*

4. Ігнат'єв ОМ, Єрмоленко ТО, Прут'ян ТЛ, Турчин МІ, Добровольська ОО, Мацко ОМ. Застосування математичної моделі для оцінки ступеня тяжкості остеопорозу у жінок в постменопаузі з артеріальною гіпертензією та ожирінням. Вісник морської медицини. 2018;1(78):94-100. *(Здобувачем проведено обстеження пацієнтів, оброблено та узагальнено одержані результати).*

5. Игнат'єв АМ, Ермоленко ТА, Панюта АИ, Прут'ян ТЛ, Турчин НИ, Добровольская ЕА. Влияние экзогенного аммиака на функциональное состояние печени и уровень витамина D в организме женщин, работающих на химическом производстве. Лабораторная диагностика. Восточная Европа. 2018;7 (1):51-60. *(Здобувачем проведено обстеження пацієнтів, статистичну обробку та узагальнення одержаних результатів).*

Продовж. дод. А

6. Игнатъев АМ, Турчин НИ, Прутиян ТЛ, Добровольская ЕА, Майстренко МС. Использование многофункционального аппаратного комплекса для коррекции структурно-функциональных изменений костно-мышечной системы. Вісник морської медицини. 2018;4(81):76-86. *(Здобувачем проведено обстеження пацієнтів, статистичну обробку та узагальнення одержаних результатів).*

7. Игнатъев ОМ, Полівода ОМ, Турчин МІ, Єрмоленко ТО, Прутіян ТЛ. Клінічні рекомендації з діагностики, профілактики та лікування остеопорозу. Вісник морської медицини. 2019;3(84):28-38. *(Дисертант був відповідальним виконавцем дослідження, проведено опис літературних даних).*

8. Игнатъев ОМ, Турчин МІ, Панюта ОІ, Прутіян ТЛ. Застосування моделі FRAX для прогнозування ризику переломів у робітників морегосподарського комплексу. Вісник морської медицини. 2019;1(18):21-8. *(Здобувачем проведено обстеження пацієнтів, статистичну обробку та узагальнення одержаних результатів).*

9. Ермоленко ТА, Турчин НИ. «Лучше меньше, да лучше»: новая философия применения витаминно-минеральных комплексов в период беременности и грудного вскармливания. Репродуктивна ендокринологія. 2019;3(47):68-73. *(Здобувачем проведено опис літературних даних та сформовано висновки).*

10. Игнатъев ОМ, Турчин МІ, Єрмоленко ТО, Прутіян ТЛ. Структурно-функціональні зміни кістково-м'язової системи при остеомалачії і остеопорозі в постменопаузі. Одеський медичний журнал. 2019;6:36-41. *(Здобувачем проведено обстеження пацієнтів, статистичну обробку та узагальнення одержаних результатів).*

11. Ignatiev AM, Turchin NI, Ermolenko TA. Morphological and morphometric changes of bone tissue as criterion for diagnosis and choice of therapy in the patients with osteoporosis and osteomalacia. Інтегративна антропологія. 2019;2:23-6. *(Здобувачем проведено обстеження пацієнтів, взяття матеріалу статистичну обробку та узагальнення одержаних результатів).*

12. Ігнат'єв ОМ, Турчин МІ, Єрмоленко ТО, Кічмаренко ОД. Математичне моделювання в диференційній діагностиці остеомалаяції та остеопорозу в постменопаузі. Одеський медичний журнал. 2020;1:15-18. *(Здобувачем проведено обстеження пацієнтів, статистичну обробку та узагальнення одержаних результатів).*

13. Ігнат'єв ОМ, Єрмоленко ТО, Турчин МІ, Панюта ОІ, Прутіян ТЛ. Маркери метаболізму кісткової тканини. Вісник морської медицини. 2020; 2(87):127-48. *(Здобувачем проведено обстеження пацієнтів, статистичну обробку та узагальнення одержаних результатів, підготовлено статтю до друку).*

14. Manasova GS, Andrievsky AG, Didenkul NV, Shpak IV, Turchyn MI, Kuzmin NV. Role of the hormonal system “vitamin D / vitamin D receptors” in the formation of some pregnancy complications. *Репродуктивна ендокринологія*. 2020;1(51):65-8. *(Здобувачем проведено обстеження пацієнтів, статистичну обробку та узагальнення одержаних результатів).*

15. Ігнат'єв АМ, Турчин НІ, Ермоленко ТА. Оценка эффективности лечения остеопороза деносуабом и ибандроновой кислотой. Вісник морської медицини. 2020;4:50-6. *(Здобувачем сплановано дослідження, проведено обстеження пацієнтів, статистичну обробку та узагальнення одержаних результатів).*

16. Ігнат'єв АМ, Турчин НІ. Комплексная терапия и реабилитация саркопении в постменопаузе. Актуальні проблеми транспортної медицини. 2020;4(62):79-87. *(Здобувачем проведено обстеження пацієнтів, статистичну обробку та узагальнення одержаних результатів).*

17. Ігнат'єв АМ, Турчин НІ. Инструментальные и биохимические показатели состояния костной ткани при остеомалаяции и остеопорозе. Травма. 2020. 21(6):22-7. *(Здобувачем сплановано дизайн дослідження та проведено обстеження пацієнтів, статистичну обробку та узагальнення одержаних результатів, написані висновки).*

18. Ігнат'єв АМ, Турчин НІ, Ермоленко ТА. Постменопаузальная остеосаркопения (обзор литературы и результаты собственных исследований).

Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2020;2(26):92-9. *(Здобувачем проведено опис літературних даних та сформовано висновки).*

19. Игнатъев АМ, Турчин НИ, Ермоленко ТА, Манасова ГС, Прутиян ТЛ. Эффективность терапии метаболитами витамина D структурно-функциональных изменений костной ткани у женщин с артериальной гипертензией, ожирением и дефицитом витамина D. *Georgian Medical News*. 2020;6 (303):93-7. *(Здобувачем проведено обстеження пацієнтів, статистичну обробку та узагальнення одержаних результатів).*

20. Turchin NI. Optimization of complex therapy and rehabilitation of the musculoskeletal system in osteosarcopenia and vitamin D deficiency in postmenopausal women. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020;10(1):27-38.

21. Turchin NI. Rehabilitation measures can restore postural balance in osteosarcopenia. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020;10(3):56-62.

22. Ignatiev AM, Turchin NI, Ermolenko TA. Evaluation of osteosarcopenia treatment effectiveness in postmenopausal women. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020;10(4):56-62. *(Здобувачем сплановано дизайн дослідження та проведено обстеження пацієнтів, статистичну обробку та узагальнення одержаних результатів, написані висновки).*

23. Игнатъев ОМ, Прутиян ТЛ, Добровольська ОО, Турчин МІ, Шанигін АВ, патентовласники. Спосіб корекції дефіциту вітаміну D у жінок, які працюють у несприятливих умовах. Патент України UA116961. 2018 трав. 25. 4 с. *(Здобувачем проведено патентний пошук, обстеження пацієнтів, статистичну обробку результатів, написано реферат).*

24. Игнатъев ОМ, Ермоленко ТО, Мацко ОМ, Прутиян ТЛ, Турчин МІ, Добровольська ОО, патентовласники. Спосіб визначення ступеня тяжкості остеопорозу у жінок із артеріальною гіпертензією та ожирінням, які працюють в шкідливих умовах виробництва. Патент України UA 117887. 2018 жовт. 5. 7 с. *(Здобувачем проведено патентний пошук, обстеження пацієнтів, написано реферат).*

25. Ігнат'єв ОМ, Прутіян ТЛ, Добровольська ОО, Турчин МІ, Шанигін АВ, патентовласники. Спосіб корекції дефіциту вітаміну D у жінок, які працюють у несприятливих умовах. Патент України UA 119928. 2017 жовт. 10. 4 с. *(Здобувачем проведено патентний пошук, обстеження пацієнтів, статистичну обробку результатів, написано реферат).*

26. Ігнат'єв ОМ, Єрмоленко ТО, Мацко ОМ, Прутіян ТЛ, Турчин МІ, Добровольська ОО, патентовласники. Спосіб визначення ступеня тяжкості остеопорозу у жінок із артеріальною гіпертензією та ожирінням, які працюють в шкідливих умовах виробництва. Патент України UA 125684. 2018 трав. 25. 7 с. *(Здобувачем проведено патентний пошук, обстеження пацієнтів, написано реферат).*

27. Ігнат'єв ОМ, Прутіян ТЛ, Турчин МІ, Добровольська ОО. Зміни структурно-функціонального стану кісткової тканини в пацієнтів із артеріальною гіпертензією та ожирінням, що працюють в умовах шкідливого виробництва. В: Дімов ВГ, редактор. Сучасні теоретичні та практичні аспекти здорового способу життя. Матеріали II міжнар. наук.-практ. конф.; 2017 серп. 25-27; Одеса, Україна. Одеса; 2017. с. 83-7. *(Здобувачем проведено клінічний аналіз одержаних результатів, написані висновки).*

28. Ігнат'єв ОМ, Прутіян ТЛ, Турчин МІ, Добровольська ОО. Поширеність та зв'язок остеопорозу з артеріальною гіпертензією та ожирінням серед осіб працездатного віку. В: Гоженко АІ, редактор. Профессиональное здоровье работников транспорта как составляющая общественного здоровья в Украине. Матеріали науч.-практ. конф.; 2017 сент. 14-15; Одесса, Украина. Одесса; 2017. с. 74-8. *(Здобувачем проведено клінічний аналіз одержаних результатів, написані висновки).*

29. Ігнат'єв ОМ, Єрмоленко ТО, Прутіян ТЛ, Турчин МІ, Добровольська ОО, Мацко ОМ. Стан кісткової тканини у жінок постменопаузального віку з артеріальною гіпертензією та ожирінням, що працюють у несприятливих

Продовж. дод. А

умовах виробництва. В: Спадкоємність у веденні пацієнта з поліморбідною патологією внутрішніх органів в умовах реформування системи охорони здоров'я. Матеріали наук.-практ. конф. 2018; 26-27 квіт.; Одеса, Україна. Одеський медичний журнал. 2018;3(167):70-1. *(Здобувачем проведено клінічний аналіз одержаних результатів, написані висновки).*

30. Игнатъев АМ, Турчин НИ, Добровольская ЕА. Эффективность таргетной терапии при нарушении метаболизма костной ткани. Метаболический синдром и другие категории дисметаболизма. Материалы республик. науч.-практ. конф. с междунар. участием. Ташкент; 2018. с. 45-6. *(Здобувачем проведено клінічний аналіз одержаних результатів, написані висновки).*

31. Игнатъев ОМ, Турчин МІ, Шанигін АВ. Особенности кисткового метаболизма у чоловіків із гіпертонічною хворобою, що працюють під впливом несприятливих факторів виробництва. Одеський медичний журнал. 2018; 3(167):73-4. В: Спадкоємність у веденні пацієнта з поліморбідною патологією внутрішніх органів в умовах реформування системи охорони здоров'я. Матеріали наук.-практ. конф. 2018;26-27 квітня; Одеса, Україна. *(Здобувачем проведено клінічний аналіз одержаних результатів, написані висновки).*

32. Turchin NI, Ignatiev AM, Ermolenko TA. Complex correction of structural and functional changes in the musculoskeletal system using kinesitherapy. Abstracts of the World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases. 2018; April 19–22, Krakow, Poland; p. 919. *(Здобувачем проведено клінічний аналіз одержаних результатів, написано висновки).*

33. Ignatiev AM, Turchin NI, Ermolenko TA, Prutiian TL. Efficiency of Application of “Huber” Apparatus in Complex Treatment of Osteoporosis. World Congress on osteoporosis, osteoarthritis and musculoskeletal diseases, WCO IOF-ESCEO, 2019; April 4–7, Paris, France; p. 946. *(Здобувачем проведено клінічний аналіз одержаних результатів, написані висновки).*

Продовж. дод. А

34. Ignatiev AM, Turchin NI, Prutiyan TL. Influence of denosumab on the RANKL/RANK/OPG system and vitamin d level in postmenopausal women. World Congress on osteoporosis, osteoarthritis and musculoskeletal diseases, WCO IOF-ESCEO, 2020; April 2–4, Barcelona. *(Здобувачем проведено клінічний аналіз одержаних результатів, написані висновки, підготовлено тези до друку).*

35. Ігнат'єв ОМ, Єрмоленко ТО, Полівода ОМ, Ярмула КА, Турчин МІ, Кирдогло ГК, Добровольська ОО, Прутіян ТЛ, Шанигін АВ. Сучасні методи діагностики, прогнозування, лікування та профілактики остеопорозу у працівників виробничих підприємств: метод. рекомендації МОЗ України. Київ; 2016. 29 с. *(Здобувачем проведено обстеження пацієнтів, структурування матеріалу, обґрунтування висновків).*

ДОДАТОК Б

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. II міжнародна науково-практична конференція «Сучасні теоретичні та практичні аспекти здорового способу життя» (Одеса, Україна, 25–27 серпня 2017 р.) – публікація тез, усна доповідь.

2. Научно-практическая конференция с международным участием «Профессиональное здоровье работников транспорта как составляющая общественного здоровья в Украине» (Одеса, Україна, 14–15 вересня 2017 р.) – публікація тез, усна доповідь.

3. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Захворювання кістково-м'язової системи та вік» (Одеса, Україна, 2017 р.) – усна доповідь.

4. Науково-практична конференція «Спадкоємність у веденні пацієнта з поліморбідною патологією внутрішніх органів в умовах реформування системи охорони здоров'я» (Одеса, Україна, 26–27 квітня 2018 р.) – публікація тез.

5. Республиканская научно-практическая конференция с международным участием «Метаболический синдром и другие категории дисметаболизма» (Ташкент, 2018 р.) – публікація тез.

6. World Congress on osteoporosis, osteoarthritis and musculoskeletal diseases, WCO IOF-ESCEO (Краків, Польща, 19–22 квітня 2018 р.) – публікація тез.

7. World Congress on osteoporosis, osteoarthritis and musculoskeletal diseases, WCO IOF-ESCEO (Париж, Франція, 4–7 квітня 2019 р.) – публікація тез.

8. World Congress on osteoporosis, osteoarthritis and musculoskeletal diseases, WCO IOF-ESCEO (Барселона, Іспанія, 2–4 квітня 2020 р.) – публікація тез.

ДОДАТОК В

АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор лікувально-оздоровчого комплексу «Біла акація»

Колоденко В.О.

_____ 2017 р.


АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ**1. Назва запропонованого для впровадження:**

Сучасні методи діагностики, прогнозування, лікування та профілактики остеопорозу у працівників виробничих підприємств

2. Ким запропоновано, адреса:

Одеський національний медичний університет, кафедра професійної патології, клінічної лабораторної та функціональної діагностики; м. Одеса, 65082; пров. Валіховський, 2, Ігнат'єв О.М., Турчин М.І., Прут'ян Т.Л., Добровольська О.О.

3. Джерело інформації:

Сучасні методи діагностики, прогнозування, лікування та профілактики остеопорозу у працівників виробничих підприємств: метод. Рекомендації МОЗ України / О.М. Ігнат'єв, Т.О. Єрмоленко, О.М. Полівода, К.А. Ярмула, М.І. Турчин, Г.К. Кирдогло, О.О. Добровольська, Т.Л. Прут'ян, А.В. Шанигін. – К., 2016. – 29

4. Де і коли впроваджено: Лікувально-оздоровчий комплекс «Біла Акація»

16.09.2017

дата початку впровадження

Загальна кількість спостережень: 70

5. Результати застосування за період з 01.2017 по 09.2017р.

позитивні (кількість спостережень) – 70

невизначені (кількість спостережень) --

негативні (кількість спостережень) —

6. Ефективність впровадження: покращення стану кістково-м'язової системи у працюючих, зниження показників втрати працездатності, інвалідності та виробничого травматизму серед осіб працездатного віку.

7. Зауваження, пропозиції: *немає*

Відповідальний за впровадження:

Завідуюча відділенням неврології та реабілітації лікувально-оздоровчого комплексу «Біла акація»



В.В. Лобойко

Продовж. дод. В

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор лікувально-оздоровчого комплексу «Біла акація»



Колоденко В.О.

2017 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ**1. Назва запропонованого для впровадження:**

Сучасні методи діагностики, прогнозування, лікування та профілактики остеопорозу у працівників виробничих підприємств

2. Ким запропоновано, адреса:

Одеський національний медичний університет, кафедра професійної патології, клінічної лабораторної та функціональної діагностики; м. Одеса, 65082; пров. Валіховський, 2, Ігнат'єв О.М., Турчин М.І., Прутіян Т.Л., Добровольська О.О.

3. Джерело інформації:

Сучасні методи діагностики, прогнозування, лікування та профілактики остеопорозу у працівників виробничих підприємств: метод. Рекомендації МОЗ України / О.М. Ігнат'єв, Т.О. Єрмоленко, О.М. Полівода, К.А. Ярмула, М.І. Турчин, Г.К. Кирдогло, О.О. Добровольська, Т.Л. Прутіян, А.В. Шанигін. – К., 2016. – 29

4. Де і коли впроваджено: *Медичний центр міжрейсової реабілітації та професійного відбору моряків ЛОК «Біла акація»*

24.01.2017

дата початку впровадження

Загальна кількість спостережень: 70

5. Результати застосування за період з 01.2017 по 09.2017р.

позитивні (кількість спостережень) – 70

невизначені (кількість спостережень) --

негативні (кількість спостережень) —

6. Ефективність впровадження: покращення стану кістково-м'язової системи у працюючих, зниження показників втрати працездатності, інвалідності та виробничого травматизму серед осіб працездатного віку.

7. Зауваження, пропозиції: *немає*

Відповідальний за впровадження:

Керівник медичного центру міжрейсової реабілітації та професійного відбору моряків ЛОК «Біла акація»

Пасічник В.Я.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

ДУ «Інститут медицини праці ім. Ю.І. Кундієва НАМН»

Заступник директора з наукової роботи

«Інститут медицини праці і професійної патології імені Ю.І. Кундієва Національної академії медичних наук України»
« 17 » 20 19 р.**АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ****1. Назва запропонованого для впровадження:**

Спосіб корекції дефіциту вітаміну D у жінок, які працюють у несприятливих умовах

2. Ким запропоновано, адреса:

Одеський національний медичний університет, кафедра професійної патології, клінічної лабораторної та функціональної діагностики; м. Одеса, 65082; пров. Валіховський, 2, Ігнат'єв О.М., Прутіян Т.Л., Турчин М.І., Добровольська О.О.

3. Джерело інформації: Пат. 116961 Україна, МПК (2006.01) А61К 31/593 А61Р 3/02 G01N 33/48 Спосіб корекції дефіциту вітаміну D у жінок, які працюють у несприятливих умовах / Ігнат'єв О.М., Прутіян Т.Л., Добровольська О.О., Турчин М.І., Шанигін А.В. ; заявник та патенто власник Одес. нац. мед. ун-т. - № А 2017 05005 ; заявл. 23. 05. 17; опубл. 25. 05. 18, Бюл. № 22. – 4 с.

4. Де і коли впроваджено: ДУ «Інститут медицини праці ім. Ю.І. Кундієва НАМН», відділ професійної патологіїЗагальна кількість спостережень: 47**5. Результати застосування за період із 05. 2018 по 04. 2019.**позитивні (кількість спостережень) – 47невизначені (кількість спостережень) – 0негативні (кількість спостережень) – 0

6. Ефективність впровадження: нормалізація показників рівня 25(OH)D у сироватці крові, попередження виникнення можливих ускладнень (падінь та переломів) в умовах виробництва та зниження випадків втрати працездатності, інвалідності та виробничого травматизму серед жінок, які працюють у несприятливих умовах виробництва.

7. Зауваження, пропозиції: немає

Відповідальний за впровадження: завідувачка відділом професійної патології ДУ «Інститут медицини праці ім. Ю.І. Кундієва НАМН України»,

Чл.-кор. НАМН України, д. мед. н., проф.

А.В. Басанець

Продовж. дод. В

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

ДУ «Інститут медицини праці ім. Ю.І. Кундієва НАМН»

Заступник директора з наукової роботи


 « 64 »
**АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ****1. Назва запропонованого для впровадження:**

Спосіб визначення ступеня тяжкості остеопорозу у жінок із артеріальною гіпертензією та ожирінням, які працюють в шкідливих умовах виробництва

2. Ким запропоновано, адреса:

Одеський національний медичний університет, кафедра професійної патології, клінічної лабораторної та функціональної діагностики; м. Одеса, 65082; пров. Валіховський, 2, Ігнат'єв О.М., Прут'ян Т.Л., Турчин М.І., Добровольська О.О.

3. Джерело інформації: Пат. 117887 Україна, МПК (2018.01) A61B 8/00 A61B 5/145 A61B 10/00 Спосіб визначення ступеня тяжкості остеопорозу у жінок із артеріальною гіпертензією та ожирінням, які працюють в шкідливих умовах виробництва / Ігнат'єв О.М., Єрмоленко Т.О., Мацко О.М., Прут'ян Т.Л., Турчин М.І., Добровольська О.О. ; заявник та патентовласник Одес. нац. мед. ун-т. - № А 2017 10415 ; заявл. 30. 10. 17 ; опубл. 10. 10. 18, Бюл. № 19. – 7 с.

4. Де і коли впроваджено: ДУ «Інститут медицини праці ім. Ю.І. Кундієва НАМН», відділ професійної патології

Загальна кількість спостережень: 64

5. Результати застосування за період із 11.2018 по 06.2019 р.

позитивні (кількість спостережень) – 64

невизначені (кількість спостережень) – 0

негативні (кількість спостережень) – 0

6. Ефективність впровадження: своєчасна діагностика структурно-функціональних змін кістково-м'язової системи у жінок із артеріальною гіпертензією та ожирінням, зниження показників виробничого травматизму та числа робітниць із втратою працездатності та інвалідності.

7. Зауваження, пропозиції: немає

Відповідальний за впровадження: завідувачка відділом професійної патології ДУ «Інститут медицини праці ім. Ю.І. Кундієва НАМН України»,

Чл.-кор. НАМН України, д. мед. н., проф.


 А.В. Басанець

Продовж. дод. В

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар медико-санітарної частини
ДП «Одеський морський торговельний порт»

Ж. Є. Путієнко

2017 р.

**АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ****1. Назва запропонованого для впровадження:**

Сучасні методи діагностики, прогнозування, лікування та профілактики остеопорозу у працівників виробничих підприємств

2. Ким запропоновано, адреса:

Одеський національний медичний університет, кафедра професійної патології, клінічної лабораторної та функціональної діагностики; м. Одеса, 65082; пров. Валіховський, 2, Ігнат'єв О.М., Турчин М.І., Прутіян Т.Л., Добровольська О.О.

3. Джерело інформації:

Сучасні методи діагностики, прогнозування, лікування та профілактики остеопорозу у працівників виробничих підприємств: метод. Рекомендації МОЗ України / О.М. Ігнат'єв, Т.О. Єрмоленко, О.М. Полівода, К.А. Ярмула, М.І. Турчин, Г.К. Кирдогло, О.О. Добровольська, Т.Л. Прутіян, А.В. Шанигін. – К., 2016. – 29

4. Де і коли впроваджено: медико-санітарна частина ДП «Одеський морський торговельний порт»

24. 01. 2017

дата початку впровадження

Загальна кількість спостережень: 100

5. Результати застосування за період з 01.2017 по 09.2017р.

позитивні (кількість спостережень) – 100

невизначені (кількість спостережень) --

негативні (кількість спостережень) —

6. Ефективність впровадження: покращення стану кістково-м'язової системи у працюючих, зниження показників втрати працездатності, інвалідності та виробничого травматизму серед осіб працездатного віку.

7. Зауваження, пропозиції: *немає*

Відповідальний за впровадження:

Головний лікар медико-санітарної частини

ДП «Одеський морський торговельний порт»

Ж. Є. Путієнко

Продовж. дод. В

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар медичного центру

Одеського припортового заводу

Н.О. Малащук

20 19 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ**1. Назва запропонованого для впровадження:**

Спосіб визначення ступеня тяжкості остеопорозу у жінок із артеріальною гіпертензією та ожирінням, які працюють в шкідливих умовах виробництва

2. Ким запропоновано, адреса:

Одеський національний медичний університет, кафедра професійної патології, клінічної лабораторної та функціональної діагностики; м. Одеса, 65082; пров. Валіховський, 2, Ігнат'єв О.М., Прут'ян Т.Л., Турчин М.І., Добровольська О.О.

3. Джерело інформації: Пат. 117887 Україна, МПК (2018.01) А61В 8/00 А61В 5/145 А61В 10/00 Спосіб визначення ступеня тяжкості остеопорозу у жінок із артеріальною гіпертензією та ожирінням, які працюють в шкідливих умовах виробництва / Ігнат'єв О.М., Єрмоленко Т.О., Мацько О.М., Прут'ян Т.Л., Турчин М.І., Добровольська О.О. ; заявник та патентовласник Одес. нац. мед. ун-т. - № А 2017 10415 ; заявл. 30. 10. 17 ; опубл. 10. 10. 18, Бюл. № 19. – 7 с.

4. Де і коли впроваджено: медичний центр Одеського припортового заводу

Загальна кількість спостережень: 58

5. Результати застосування за період із 8. 11. 2018 **по** 3. 06. 2019 **р.**

позитивні (кількість спостережень) – 58

невизначені (кількість спостережень) – —

негативні (кількість спостережень) – —

6. Ефективність впровадження: своєчасна діагностика структурно-функціональних змін кістково-м'язової системи у жінок із артеріальною гіпертензією та ожирінням, зниження показників виробничого травматизму та числа робітниць із втратою працездатності та інвалідності.

7. Зауваження, пропозиції: немає

Відповідальний за впровадження:

Заг. головного лікаря МЦ
Ігнат'єв В.О.

Продовж. дод. В

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар медичного центру

Одеського припортового заводу

Н.О. Малащук

20 19 р.

**АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ****1. Назва запропонованого для впровадження:**

Спосіб корекції дефіциту вітаміну D у жінок, які працюють у несприятливих умовах

2. Ким запропоновано, адреса:

Одеський національний медичний університет, кафедра професійної патології, клінічної лабораторної та функціональної діагностики; м. Одеса, 65082; пров. Валіховський, 2, Ігнат'єв О.М., Прут'ян Т.Л., Турчин М.І., Добровольська О.О.

3. Джерело інформації: Пат. 116961 Україна, МПК (2006.01) А61К 31/593 А61Р 3/02 G01N 33/48 Спосіб корекції дефіциту вітаміну D у жінок, які працюють у несприятливих умовах / Ігнат'єв О.М., Прут'ян Т.Л., Добровольська О.О., Турчин М.І., Шанигін А.В. ; заявник та патентовласник Одес. нац. мед. ун-т. - № А 2017 05005 ; заявл. 23. 05. 17; опубл. 25. 05. 18, Бюл. № 22. - 4 с.

4. Де і коли впроваджено: медичний центр Одеського припортового заводу

Загальна кількість спостережень: 43

5. Результати застосування за період із 14.01.2018 **по** 17.02.2019 **р.**

позитивні (кількість спостережень) – 43невизначені (кількість спостережень) – 0негативні (кількість спостережень) – 0

6. Ефективність впровадження: нормалізація показників рівня 25(OH)D у сироватці крові, попередження виникнення можливих ускладнень (падіння та переломів) в умовах виробництва та зниження випадків втрати працездатності, інвалідності та виробничого травматизму серед жінок, які працюють у несприятливих умовах виробництва.

7. Зауваження, пропозиції: немає

Відповідальний за впровадження:

Заяв. головного лікаря МЦ

Ермілов В.О.

Продовж. дод. В

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар Одеського обласного
клінічного медичного центру

Шухтін В.В.



2017 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ**1. Назва запропонованого для впровадження:**

Сучасні методи діагностики, прогнозування, лікування та профілактики остеопорозу у працівників виробничих підприємств

2. Ким запропоновано, адреса:

Одеський національний медичний університет, кафедра професійної патології, клінічної лабораторної та функціональної діагностики; м. Одеса, 65082; пров. Валіховський, 2, Ігнат'єв О.М., Турчин М.І., Прут'ян Т.Л., Добровольська О.О.

3. Джерело інформації:

Сучасні методи діагностики, прогнозування, лікування та профілактики остеопорозу у працівників виробничих підприємств: метод. Рекомендації МОЗ України / О.М. Ігнат'єв, Т.О. Єрмоленко, О.М. Полівода, К.А. Ярмула, М.І. Турчин, Г.К. Кирдогло, О.О. Добровольська, Т.Л. Прут'ян, А.В. Шанигін. – К., 2016. – 29

4. Де і коли впроваджено: Одеський обласний клінічний медичний центр

05.01.2017

дата початку впровадження

Загальна кількість спостережень: 70

5. Результати застосування за період з 01.2017 по 09.2017р.

позитивні (кількість спостережень) – 70

невизначені (кількість спостережень) --

негативні (кількість спостережень) —

6. Ефективність впровадження: покращення стану кістково-м'язової системи у працюючих, зниження показників втрати працездатності, інвалідності та виробничого травматизму серед осіб працездатного віку.

7. Зауваження, пропозиції: *немає*

Відповідальний за впровадження:

Головний лікар Одеського обласного клінічного медичного центру

д.мед.н., професор

Шухтін В.В.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Ректору Державного закладу
«Дніпропетровська медична академія
МОЗ України»,
члену-кореспонденту НАМН України,
професору Т. О. Перцевій

«25» листопада 2019 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва запропонованого для впровадження:

Спосіб визначення ступеня тяжкості остеопорозу у жінок із артеріальною гіпертензією та ожирінням, які працюють в шкідливих умовах виробництва

2. Ким запропоновано, адреса:

Одеський національний медичний університет, кафедра професійної патології, клінічної лабораторної та функціональної діагностики; м. Одеса, 65082; пров. Валіховський, 2, Ігнат'єв О.М., Прутіян Т.Л., Турчин М.І., Добровольська О.О.

3. Джерело інформації: Пат. 117887 Україна, МПК (2018.01) А61В 8/00 А61В 5/145 А61В 10/00 Спосіб визначення ступеня тяжкості остеопорозу у жінок із артеріальною гіпертензією та ожирінням, які працюють в шкідливих умовах виробництва / Ігнат'єв О.М., Єрмоленко Т.О., Мацко О.М., Прутіян Т.Л., Турчин М.І., Добровольська О.О. ; заявник та патентовласник Одес. нац. мед. ун-т. - № А 2017 10415 ; заявл. 30. 10. 17 ; опубл. 10. 10. 18, Бюл. № 19. – 7 с.

4. Де і коли впроваджено: кафедра професійних хвороб ДЗ "ДМА" з січня 2019 року.

Загальна кількість спостережень: 112

5. Результати застосування за період із 1.01.2019 по 1.07.2019 р.

позитивні (кількість спостережень) – 100

невизначені (кількість спостережень) – 5

негативні (кількість спостережень) – 7

6. Ефективність впровадження: своєчасна діагностика структурно-функціональних змін кістково-м'язової системи у жінок із артеріальною гіпертензією та ожирінням, зниження показників виробничого травматизму та числа робітниць із втратою працездатності та інвалідності.

7. Зауваження, пропозиції: немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри професійних хвороб
та клінічної імунології, д. мед. н., професор

Гашинова К. Ю.

«25» листопада 2019 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Ректор Державного закладу
«Дніпропетровська медична академія
МОЗ України»,
член-кореспондент НАМН України,
професор Т. О. Перцева



«15» листопада 2019 р.

М.П.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва запропонованого для впровадження:

Спосіб корекції дефіциту вітаміну D у жінок, які працюють у несприятливих умовах

2. Ким запропоновано, адреса:

Одеський національний медичний університет, кафедра професійної патології, клінічної лабораторної та функціональної діагностики; м. Одеса, 65082; пров. Валіховський, 2, Ігнат'єв О.М., Прутіян Т.Л., Турчин М.І., Добровольська О.О.

3. **Джерело інформації:** Пат. 116961 Україна, МПК (2006.01) А61К 31/593 А61Р 3/02 G01N 33/48 Спосіб корекції дефіциту вітаміну D у жінок, які працюють у несприятливих умовах / Ігнат'єв О.М., Прутіян Т.Л., Добровольська О.О., Турчин М.І., Шанигін А.В. ; заявник та патентовласник Одес. нац. мед. ун-т. - № А 2017 05005 ; заявл. 23. 05. 17; опубл. 25. 05. 18, Бюл. № 22. – 4 с.

4. **Де і коли впроваджено:** кафедра професійних хвороб ДЗ «ДМА» з січня 2019 року.

Загальна кількість спостережень: 99

5. Результати застосування за період із 1.01.2019 по 1.07.2019 р.

позитивні (кількість спостережень) – 93

невизначені (кількість спостережень) – 4

негативні (кількість спостережень) – 2

6. **Ефективність впровадження:** нормалізація показників рівня 25(OH)D у сироватці крові, попередження виникнення можливих ускладнень (падінь та переломів) в умовах виробництва та зниження випадків втрати працездатності, інвалідності та виробничого травматизму серед жінок, які працюють у несприятливих умовах виробництва.

7. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри професійних хвороб
та клінічної імунології, д. мед. н., професор

Гашинова К. Ю.

«15» листопада 2019 р.

ДОДАТОК Г

МЕТОД АНАЛІЗУ ІЄРАРХІЙ

Метод аналізу ієрархій (МАІ) – це структурований метод організації та аналізу складних рішень, заснований на математиці та психології, був розроблений Томасом Л. Сааті в 1970-х роках [338], який співпрацював з Ернестом Форманом для розробки вибору експертів у 1983 р. Метод аналізу ієрархій являє собою точний підхід для визначення коефіцієнтів важливості критеріїв прийняття рішень, допомагає особам, які приймають рішення (ОПР), знайти рішення, яке найкраще відповідає їхній цілі та їхньому розумінню проблеми. Він забезпечує раціональну основу для структурування проблеми прийняття рішень, подання та кількісної оцінки її елементів, зв'язку цих елементів із загальними цілями та для оцінки альтернативних рішень. Метод заснований на декомпозиції задачі та подання її у вигляді ієрархічної структури, що дозволяє включити в ієрархію всі наявні у ОПР знання з розв'язуваної проблеми і сприяє подальшій обробці суджень ОПР. В результаті може бути виявлено відносний ступінь взаємодії елементів у ієрархії, які потім виражаються кількісно. Метод аналізу ієрархій включає процедури синтезу множинних суджень, отримання пріоритетності критеріїв і знаходження альтернативних рішень. Весь процес розв'язання піддається перевірці і переосмисленню на кожному етапі, що дозволяє проводити оцінку якості отриманого рішення.

Спочатку формулюється задача та визначається головна мета, потім визначаються критерії, що впливають на прийняття рішення.

Метод аналізу ієрархій передбачає проведення **таких етапів**:

Етап 1. Побудова моделі проблеми у вигляді ієрархії: I рівень – мета, II рівень – критерії оцінки якості альтернатив, III рівень – можливі альтернативи.

Етап 2. Визначення пріоритетів усіх елементів ієрархії (метод парних порівнянь).

Продовж. дод. Г

Етап 3. Синтез пріоритетів критеріїв та пріоритетів альтернатив.

Етап 4. Перевірка узгодженості суджень: успіх – перехід до етапу 5, невдача – повторення етапів 1, 2, 3.

Етап 5. Ухвалення рішення на основі значень глобальних пріоритетів (лінійна згортка критеріїв).

Опишемо кожний із етапів.

Етап 1. Побудова моделі проблеми у вигляді ієрархії

У найпростішому випадку ієрархія будується, починаючи з мети, яка поміщається у вершину ієрархії (рис. Г.1). Через проміжні рівні, на яких розташовуються критерії і від яких залежать наступні рівні, до найнижчого рівня, який містить перелік альтернатив.

Рівні ієрархії

Рівень 1

Мета

Рівень 2

Критерії

Рівень 3

Альтернативи

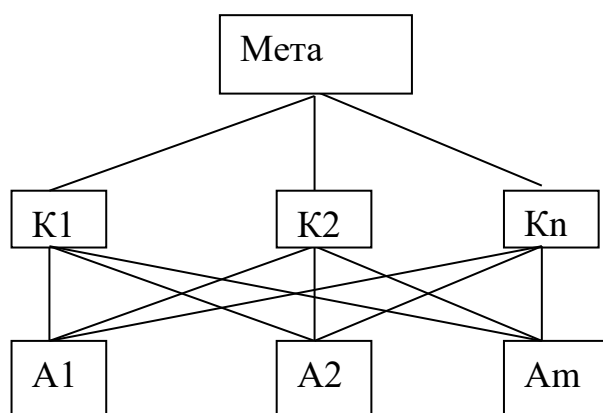


Рис. Г.1 Структура ієрархії поставленої задачі вибору альтернативи

Між елементами ієрархії різних рівнів позначаються зв'язки, які вказують на підпорядкованість елементів одного рівня елементам вищого рівня. Так наочно видно, що мета є вершиною ієрархії і саме меті підпорядковані критерії, тимчасом як критеріям підпорядковуються альтернативи.

Етап 2. Визначення пріоритетів усіх елементів ієрархії (метод парних порівнянь)

Після ієрархічного подання задачі необхідно встановити пріоритети критеріїв і оцінити кожен з альтернатив за критеріями, визначивши найбільш важливу з них. У методі аналізу ієрархій елементи порівнюються попарно по відношенню до їхнього впливу на загальну для них характеристику.

На основі суб'єктивних розсудів отримуємо парні порівняння, що приводять до запису характеристик порівнянь у вигляді квадратної таблиці чисел, яка називається матрицею.

Спочатку порівнюються один з одним критерії за їхнім внеском у мету (тобто елементи другого рівня ієрархії оцінюються по відношенню до елемента першого рівня), отримуємо таку матрицю (Г.1):

$$\begin{pmatrix} 1 & a_{12} & a_{13} & \dots & a_{1n} \\ 1/a_{12} & 1 & a_{23} & \dots & a_{2n} \\ 1/a_{13} & 1/a_{23} & 1 & \dots & a_{3n} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \dots & \vdots \\ 1/a_{1n} & 1/a_{2n} & 1/a_{3n} & \dots & 1 \end{pmatrix} \quad (\text{Г.1})$$

Елементи матриці a_{ij} – числа, що означають, наскільки переважнішим є критерій номер i над критерієм номер j . Ця матриця є обернено симетричною: $a_{ij} = 1/a_{ji}$. Числа a_{ij} обираються за шкалою відносної важливості, запропонованою Сааті (табл. Г.1).

Потім проводиться парне порівняння альтернатив за кожним критерієм з використанням шкали відносної важливості (тобто елементи третього рівня ієрархії оцінюються по відношенню до елементів другого рівня), в результаті

чого записуються матриці парних порівнянь альтернатив виду (Г.1). Матриць буде стільки, скільки критеріїв.

Таблиця Г.1

Шкала відносної важливості

Інтенсивність відносної важливості	Означення	Пояснення
1	Однакова важливість	Однаковий вклад двох критеріїв у мету
3	Помірна перевага одного над іншим	Досвід і судження дають легку перевагу однієї альтернативи над іншою
5	Істотна або сильна перевага	Досвід і судження дають сильну перевагу одного критерію над іншим
7	Значна перевага	Одному з критеріїв дається настільки сильна перевага, що вона стає практично значущою
9	Дуже сильна перевага	Очевидність переваги одного критерію над іншим підтверджується найбільш сильно
2, 4, 6, 8	Проміжні рішення між двома сусідніми судженнями	Застосовується в компромісних випадках
1/2, 1/3, 1/4, 1/5, 1/6, 1/7, 1/8, 1/9	Якщо при порівнянні одного критерію з іншим отримано одне з вищевказаних чисел, то при порівнянні другого критерію з першим отримуємо зворотну величину	

Етап 3. Синтез пріоритетів критеріїв та пріоритетів альтернатив

Далі ієрархічна декомпозиція і відносні судження об'єднуються для отримання свідомого рішення багатокритеріальної задачі прийняття рішень. З груп парних порівнянь критеріїв формується набір локальних пріоритетів критеріїв, які вказують на відносну важливість кожного критерію стосовно мети.

Продовж. дод. Г

Для визначення відносної цінності кожного критерію необхідно знайти середнє геометричне і з цією метою перемножити n елементів кожного рядка і з отриманого результату взяти корінь n -ої степені:

$$\omega_i = \sqrt[n]{a_{i1} \cdot a_{i2} \cdot \dots \cdot a_{in}}, \quad i=1,2,\dots,n \quad (\text{Г.2})$$

Отримані числа необхідно нормалізувати. Для цього обчислимо суму значень з (Г.2):

$$r = \omega_1 + \omega_2 + \omega_3 + \dots + \omega_n, \quad (\text{Г.3})$$

та кожне з чисел ω_i ділимо на r :

$$q_i = \omega_i / r, (i = 1, 2, \dots, n). \quad (\text{Г.4})$$

В результаті отримаємо вектор пріоритетів критеріїв:

$$\mathbf{q} = (q_1, q_2, \dots, q_n). \quad (\text{Г.5})$$

Аналогічно отримуємо вектори локальних пріоритетів альтернатив на основі матриць парних порівнянь альтернатив за кожним із критеріїв $q_j = (q_{j1}, q_{j2}, \dots, q_{jn}), \quad j=1, 2, \dots, m$.

Етап 4. Перевірка узгодженості суджень

Будь-яка матриця суджень у загальному випадку не узгоджена, оскільки судження відображають суб'єктивні думки ОПР, а порівняння елементів, які мають кількісні еквіваленти, може бути неузгодженим через наявність похибки при проведенні вимірювань. Досконалої узгодженості парних порівнянь, навіть в ідеальному випадку, на практиці досягти важко. Потрібний спосіб оцінки ступеня узгодженості при розв'язанні конкретної задачі.

Метод аналізу ієрархій дає можливість провести таку оцінку. Разом з матрицею парних порівнянь ми маємо міру оцінки ступеня відхилення від узгодженості.

З цією метою необхідно визначити індекс узгодженості та відношення узгодженості. Індекс узгодженості ІУ в кожній матриці і для всієї ієрархії може бути виражений так.

Продовж. дод. Г

Визначається сума кожного j -го стовпця матриці суджень (матриці парних порівнянь):

$$s_j = a_{1j} + a_{2j} + \dots + a_{nj}, \quad j=1,2,3, \dots, n. \quad (\text{Г.6})$$

Потім отриманий вектор скалярно перемножується з вектором пріоритетів (Г.5):

$$p_j = s_j \cdot q_j, \quad j=1,2,3, \dots, n. \quad (\text{Г.7})$$

Далі знаходимо суму чисел p_j :

$$\lambda_{\max} = p_1 + p_2 + p_3 + \dots + p_n. \quad (\text{Г.8})$$

Це значення відображає пропорційність переваг, та що ближче воно до n (кількості елементів, які порівнюються), то більш узгоджені судження.

Відхилення від узгодженості виражається індексом узгодженості (ІУ):

$$IU = \frac{\lambda_{\max} - n}{n - 1} \quad (\text{Г.9})$$

Для визначення того, наскільки точно ІУ (Г.9) відображає узгодженість суджень, його потрібно порівняти із індексом випадкової узгодженості (ІВУ), який відповідає матриці з випадковими судженнями, обраними зі шкали

$$1/9, 1/8, 1/7, 1/6, 1/5, 1/4, 1/3, 1/2, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9,$$

за умови однакової ймовірності вибору будь-якого із наведених чисел.

У табл. Г.2 наведені середні значення ІВУ для випадкових матриць суджень різного порядку.

Відношення індексу узгодженості ІУ до середнього значення ІВУ називається відношенням узгодженості (ВУ):

$$BU = \frac{IU}{IBU}. \quad (\text{Г.10})$$

Значення ВУ, яке близьке до 0,10 вважається прийнятним (у деяких випадках прийнятним є значення ВУ, яке не перевищує 0,2).

Якщо отримане значення ВУ не є прийнятним, то потрібно переглянути парні порівняння та внести корективи на етапах 1–3.

Якщо ж значення ВУ є прийнятним, то можна перейти до етапу 5.

Середні значення індексу випадкової узгодженості
для випадкових матриць суджень різного порядку

Розмірність матриці	ІВУ
1	0.00
2	0.00
3	0.58
4	0.90
5	1.12
6	1.24
7	1.32
8	1.41
9	1.45
10	1.49
11	1.51
12	1.48
13	1.56
14	1.57
15	1.59

Така ж процедура перевірки на узгодженість суджень здійснюється і для матриць парних порівнянь альтернатив.

Етап 5. Ухвалення рішення на основі значень глобальних пріоритетів

Якщо всі судження було прийнято узгодженими, то можна перейти обчислення глобальних пріоритетів альтернатив. Для цього локальні пріоритети альтернативи перемножуються на локальні пріоритети критеріїв, далі ці добутки сумуються для кожної альтернативи:

$$f_j = q_1 * q_{j1} + q_2 * q_{j2} + \dots + q_n * q_{jn} \quad (\text{Г.11})$$

Максимальне значення серед $f_{j^*} = \max_j f_j$, $j = 1, \dots, m$ визначає найкращу альтернативу з номером j^* .

Продовж. дод. Г

Зауваження. Описана вище послідовність прийняття рішення передбачала наявність одного суб'єкта ОПР. Але найчастіше відповідальні рішення приймаються групою експертів, причому прийняття рішення на основі голосування експертів не є прийнятним. Оскільки МАІ надає можливість прийняти рішення групою експертів (другий рівень ієрархії), то формуються глобальні пріоритети на основі досвіду окремих експертів. Для цього кожний з експертів виконує процедури на етапах 1–4 (включно до перевірки узгодженості суджень). Перед тим, як виконувати процедури етапу 5, необхідно побудувати нові матриці парних порівнянь критеріїв та альтернатив, елементи яких є середніми геометричними відповідних елементів матриць, складених усіма експертами. На елементах нових матриць парних порівнянь обчислити вектори пріоритетів критеріїв (Г.5) та вектори локальних пріоритетів альтернатив $q_j = (q_{j1}, q_{j2}, \dots, q_{jn}), j=1, 2, \dots, m$.

ДОДАТОК Д

РЕАЛІЗАЦІЯ МЕТОДУ АНАЛІЗУ ІЄРАРХІЙ ДЛЯ РОЗВ'ЯЗАННЯ
ЗАДАЧІ ВИБОРУ МЕТОДУ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА
ОСТЕОСАРКОПЕНІЮ У ПОСТМЕНОПАУЗІ

Застосовуючи МАІ, на першому етапі побудуємо ієрархію задачі вибору методу лікування та визначимо елементи кожного рівня (рис. Д.1).

Рівні ієрархії*Рівень 1**Мета*

Вибір методу лікування жінок у ПМ з ОСП

*Рівень 2**Експерти*

Травматолог

Реабілітолог

*Рівень 3**Критерії*

К1 К2 К3 К4 К5 К6 К7 К8 К9 К10 К11 К12 К13

*Рівень 3**Альтернативи*

A1:
“Huber”
+ метаболіти

A2:
Кінезотерапія
+ метаболіти

A3:
Метаболіти

Рис. Д.1 Структура ієрархії задачі вибору методу лікування жінок у постменопаузі з остеосаркопенією

Мета – вибір методу лікування – перший рівень ієрархії; експерти розміщуються на другому рівні ієрархії – це лікар-травматолог і лікар-реабілітолог; критерії – на третьому – це відносне збільшення значень показника 25(ОН)D, відносне зменшення значень показника СТх, відносне збільшення

Продовж. дод. Д

значень показника ОПГ, відносно збільшення значень показника ОК, відносно збільшення значень показника BMD L1–L4, відносно зменшення значень показника ехогенності, відносно збільшення значень показника альгометрії, відносно збільшення значень показника інклінометрії, відносно збільшення значень показника кута перистості, відносно збільшення значень показника динамометрії, відносно збільшення значень результатів тандем-тесту, відносно зменшення значень результатів тесту «встати та йти», відносно зменшення значень результатів тесту «сісти-встати»; альтернативи (методи лікування “Huber” + метаболіти, кінезитерапія + метаболіти, метаболіти) – на четвертому, останньому, рівні ієрархії (див. рис. Д.1).

Таблиця Д.1

Парні порівняння критеріїв оцінки ефективності лікування
з точки зору лікаря-травматолога

Показник	25(OH)D	СТх	ОПГ	BMD L1–L5	Альгометрія	Інклінометрія	Кут перистості	динамометрія	«тандем-тест»	«встати та йти»	«сісти-встати»	ОК	Ехогенність
25(OH)D	1	8	3	2	9	7	7	9	8	9	9	5	9
СТх	1/8	1	1/6	6	1	8	5	1/3	1/3	1/3	1/3	1/4	8
ОПГ	1/3	6	1	2	7	5	5	7	6	7	7	3	8
BMD L1–L5	1/2	1/6	1/6	1	7	6	7	8	7	8	7	1	7
Альгометрія	1/9	1	1/7	1/7	1	2	1/5	1/3	2	2	2	1/5	1/5
Інклінометрія	1/7	1/8	1/5	1/6	1/2	1	1	1/2	1/2	1/2	1/2	1/3	2
Кут перистості	1/7	1/5	1/5	1/7	5	1	1	5	3	3	3	1/3	3
Динамометрія	1/9	3	1/7	1/8	3	2	1/5	1	1/2	1	1	1/4	8
«Тандем-тест»	1/8	3	1/6	1/7	1/2	2	1/3	2	1	2	3	1/3	1
«Встати та йти»	1/9	3	1/7	1/8	1/2	2	1/3	1	1/2	1	1	1/4	1
«Сісти-встати»	1/9	3	1/7	1/7	1/2	2	1/3	1	1/3	1	1	1/4	1
Ехогенність	1/9	1/8	1/8	1/7	5	1/2	1/3	1/8	1	1	1	1/5	1
ОК	1/5	4	1/3	1	5	3	3	4	3	4	4	1	5

Продовж. дод. Д

Кожний з експертів проводить парні порівняння окремо (етап 2) згідно із загальною метою, але спираючись на власний досвід та віддаючи перевагу критеріям, які, з його точки зору є важливішими, ніж інші. В табл. Д.1, Д.2, наведені парні порівняння тринадцяти критеріїв, за допомогою яких визначається кращий метод лікування.

Відносна цінність кожного критерію за таблицею травматолога, отримана за формулою (Г.2, дод. Г):

$$\begin{aligned}\omega_1 &= 5,6181 \\ \omega_2 &= 0,8514 \\ \omega_3 &= 3,8011 \\ \omega_4 &= 2,4041 \\ \omega_5 &= 0,4911 \\ \omega_6 &= 0,4193 \\ \omega_7 &= 0,9552 \\ \omega_8 &= 0,6838 \\ \omega_9 &= 0,7112 \\ \omega_{10} &= 0,5280 \\ \omega_{11} &= 0,5171 \\ \omega_{12} &= 0,3920 \\ \omega_{13} &= 2,0531\end{aligned}$$

Для нормалізації отриманих чисел знайдемо суму значень ω_i , $i=1,2,\dots,13$:

$$r = \omega_1 + \omega_2 + \dots + \omega_{13} = 19,4256$$

та кожне з чисел ω_i ділимо на r і отримаємо вектор пріоритетів критеріїв:

$$\begin{aligned}q_1 &= 0,289 \\ q_2 &= 0,044 \\ q_3 &= 0,196 \\ q_4 &= 0,124 \\ q_5 &= 0,025 \\ q_6 &= 0,022 \\ q_7 &= 0,049 \\ q_8 &= 0,035 \\ q_9 &= 0,037 \\ q_{10} &= 0,027 \\ q_{11} &= 0,027 \\ q_{12} &= 0,020 \\ q_{13} &= 0,106\end{aligned}$$

Продовж. дод. Д

Перевірку узгодженості суджень здійснюємо на четвертому етапі методу МАІ. Для цього спочатку знайдемо суму елементів кожного стовпця матриці суджень (матриці парних порівнянь):

$$\begin{aligned}
 s_1 &= 3,124603 \\
 s_2 &= 32,61667 \\
 s_3 &= 5,929762 \\
 s_4 &= 13,13095 \\
 s_5 &= 45 \\
 s_6 &= 41,5 \\
 s_7 &= 30,73333 \\
 s_8 &= 39,29167 \\
 s_9 &= 33,16667 \\
 s_{10} &= 39,83333 \\
 s_{11} &= 39,83333 \\
 s_{12} &= 12,4 \\
 s_{13} &= 54,2
 \end{aligned}$$

Тепер на основі векторів та g за формулою (Г.8, дод. Г) знаходимо значення $\lambda_{\max} = 15,80815$.

Далі можемо знайти значення індексу узгодженості за формулою (Г.9, дод. Г)

$$IY = \frac{15,80815 - 13}{13 - 1} = 0,234012,$$

а на його основі, за формулою (Г.10, дод. Г), відношення узгодженості:

$$BY = \frac{0,234012}{1,56} = 0,15.$$

Оскільки значення ВУ є прийнятним, то можна вважати, що значущість критеріїв з позиції лікаря-травматолога розподіляється так:

Відносна цінність кожного критерію за таблицею лікаря-реабілітолога отримана за формулою (Г.2, дод. Г):

$$\begin{aligned}\omega_1 &= 1 \\ \omega_2 &= 0,210904 \\ \omega_3 &= 0,326651 \\ \omega_4 &= 0,610775 \\ \omega_5 &= 1,17204 \\ \omega_6 &= 1,193024 \\ \omega_7 &= 2,079621 \\ \omega_8 &= 1,742649 \\ \omega_9 &= 2,954382 \\ \omega_{10} &= 2,92419 \\ \omega_{11} &= 2,826476 \\ \omega_{12} &= 0,772216 \\ \omega_{13} &= 0,248719\end{aligned}$$

Для нормалізації отриманих чисел знайдемо суму значень ω_i , $i=1,2,\dots,13$:

$$r = \omega_1 + \omega_2 + \dots + \omega_{13} = 18,06165$$

та кожне з чисел ω_i ділимо на r і отримаємо вектор пріоритетів критеріїв:

$$\begin{aligned}q_1 &= 0,055366 \\ q_2 &= 0,011677 \\ q_3 &= 0,018085 \\ q_4 &= 0,033816 \\ q_5 &= 0,064891 \\ q_6 &= 0,066053 \\ q_7 &= 0,11514 \\ q_8 &= 0,096483 \\ q_9 &= 0,163572 \\ q_{10} &= 0,161901 \\ q_{11} &= 0,15649 \\ q_{12} &= 0,042754 \\ q_{13} &= 0,013771\end{aligned}$$

Перевірку узгодженості суджень здійснюємо на четвертому етапі методу МАІ. Для цього спочатку знайдемо суму елементів кожного стовпця матриці суджень (матриці парних порівнянь):

$$\begin{aligned}
 s_1 &= 15,66667 \\
 s_2 &= 80 \\
 s_3 &= 59,33333 \\
 s_4 &= 27,83333 \\
 s_5 &= 26,53175 \\
 s_6 &= 27,40278 \\
 s_7 &= 8,198413 \\
 s_8 &= 15,7 \\
 s_9 &= 6,490079 \\
 s_{10} &= 6,507937 \\
 s_{11} &= 6,615079 \\
 s_{12} &= 75 \\
 s_{13} &= 25,825
 \end{aligned}$$

Тепер на основі векторів та g за формулою (Г.8, дод. Г) знаходимо значення $\lambda_{\max} = 15,09$.

Далі можемо знайти значення індексу узгодженості за формулою (Г.9, дод. Г)

$$IY = \frac{15,09 - 13}{13 - 1} = 0,1745,$$

а на його основі, за формулою (Г.10, дод. Г), відношення узгодженості:

$$BY = \frac{0,1745}{1,56} = 0,19.$$

Оскільки значення ВУ є прийнятним, то можна вважати, що значущість критеріїв з позиції лікаря-реабілітолога розподіляється так:

«Тандем-тест»	0,1636
«Встати та йти»	0,1619
«Сісти-встати»	0,1565
Кут перистості	0,1151
Динамометрія	0,0965
Інклінометрія	0,0661
Альгометрія	0,0649
25(OH)D	0,0554
Ехогенність	0,0428
BMD L1–L5	0,0338
ПГ	0,0181
ОК	0,0138
СТх	0,0117

Продовж. дод. Д

Оцінка важливості критеріїв, з точки зору лікарі-травматолога і лікаря-реабілітолога суттєво різняться, але за допомогою МАІ можна визначити значущість критеріїв оцінки ефективності лікування з одночасним урахуванням вимог обох експертів. Для цього формується нова таблиця парних порівнянь критеріїв, елементи якої є середнім геометричним відповідних елементів матриць парних порівнянь кожного експерта (табл. Д.3).

Таблиця Д.3

Парні порівняння критеріїв оцінки ефективності лікування
з точки зору лікаря-травматолога і лікаря-реабілітолога одночасно

Показник	25 (ОН)D	СТх	ОПГ	BMD L1-L5	Альгометрія	Інклінометрія	Кут перистості	Динамометрія	«Тандем-тест»	«Встати та йти»	«Сісти-встати»	ОК	Ехогенність
25(ОН)D	1,000	4,899	1,732	1,414	1,732	1,528	2,646	3,000	2,828	3,000	3,000	3,873	3,000
СТх	0,204	1,000	0,236	1,732	0,333	1,000	0,745	0,192	0,192	0,192	0,192	0,500	1,000
ОПГ	0,577	4,243	1,000	0,816	1,000	0,913	0,845	0,882	0,866	1,000	1,000	1,732	2,000
BMD L1-L5	0,707	0,577	0,707	1,000	1,528	1,414	1,528	1,265	1,528	1,633	1,528	1,000	2,646
Альгометрія	0,577	3,000	1,000	0,655	1,000	1,414	0,316	0,333	0,577	0,577	0,577	1,342	0,632
Інклінометрія	0,655	1,000	1,095	0,707	0,707	1,000	0,707	0,500	0,267	0,267	0,289	1,732	2,449
Кут перистості	0,378	1,342	1,183	0,655	3,162	1,414	1,000	2,236	1,732	1,732	1,732	1,732	2,449
Динамометрія	0,333	5,196	1,134	0,791	3,000	2,000	0,447	1,000	0,354	0,500	0,577	1,500	4,899
«Тандем-тест»	0,354	5,196	1,155	0,655	1,732	3,742	0,577	2,828	1,000	1,414	1,732	1,732	2,000
«Встати та йти»	0,333	5,196	1,000	0,612	1,732	3,742	0,577	2,000	0,707	1,000	1,000	1,500	2,000
«Сісти-встати»	0,333	5,196	1,000	0,655	1,732	3,464	0,577	1,732	0,577	1,000	1,000	1,500	2,000
Ехогенність	0,333	1,000	0,500	0,378	1,581	0,408	0,408	0,204	0,500	0,500	0,500	1,000	1,000
ОК	0,258	2,000	0,577	1,000	0,745	0,577	0,577	0,667	0,577	0,667	0,667	1,000	1,000

Продовж. дод. Д

Відносна цінність кожного критерію за табл. Г.3, отримана за формулою (Г.2, дод. Г):

$$\begin{aligned}\omega_1 &= 2,370263 \\ \omega_2 &= 0,423741 \\ \omega_3 &= 1,11428 \\ \omega_4 &= 1,211772 \\ \omega_5 &= 0,758705 \\ \omega_6 &= 0,707312 \\ \omega_7 &= 1,409409 \\ \omega_8 &= 1,091595 \\ \omega_9 &= 1,449514 \\ \omega_{10} &= 1,242593 \\ \omega_{11} &= 1,208945 \\ \omega_{12} &= 0,550215 \\ \omega_{13} &= 0,714602\end{aligned}$$

Для нормалізації отриманих чисел знайдемо суму значень ω_i , $i=1,2,\dots,13$:

$$r = \omega_1 + \omega_2 + \dots + \omega_{13} = 14,25295$$

та кожне з чисел ω_i ділимо на r і отримаємо вектор пріоритетів критеріїв:

$$\begin{aligned}q_1 &= 0,1663 \\ q_2 &= 0,02973 \\ q_3 &= 0,078179 \\ q_4 &= 0,085019 \\ q_5 &= 0,053231 \\ q_6 &= 0,049626 \\ q_7 &= 0,098885 \\ q_8 &= 0,076587 \\ q_9 &= 0,101699 \\ q_{10} &= 0,087181 \\ q_{11} &= 0,084821 \\ q_{12} &= 0,038604 \\ q_{13} &= 0,050137\end{aligned}$$

Також перевіряємо узгодженість суджень, для цього спочатку знайдемо суму елементів кожного стовпця матриці суджень (див. табл. Д.3):

$s_1 =$	6,043635	15,66667
$s_2 =$	39,84522	80
$s_3 =$	12,31947	59,33333
$s_4 =$	11,06939	27,83333
$s_5 =$	19,98494	26,53175
$s_6 =$	22,61605	27,40278
$s_7 =$	10,95198	8,198413
$s_8 =$	16,83995	15,7
$s_9 =$	11,70645	6,490079
$s_{10} =$	13,48299	6,507937
$s_{11} =$	13,79412	6,615079
$s_{12} =$	20,14283	75
$s_{13} =$	27,07617	25,825

Тепер на основі векторів та g за формулою (Г.8, дод. Г) знаходимо значення $\lambda_{\max} = 14,24$.

Далі можемо знайти значення індекса узгодженості за формулою (Г.9, дод. Г)

$$I_U = \frac{14,24 - 13}{13 - 1} = 0,1037,$$

а на його основі, за формулою (Г.10, дод. Г), відношення узгодженості:

$$V_U = \frac{0,1037}{1,56} = 0,1152.$$

Оскільки значення V_U є прийнятним, то можна вважати, що значущість критеріїв з позиції обох експертів розподіляється так:

25(OH)D	0,1663
«Тандем-тест»	0,1017
Кут перистості	0,0989
«Встати та йти»	0,0872
BMD L1–L5	0,0850
«Сісти-встати»	0,0848
ОПГ	0,0782
Динамометрія	0,0766
Альгометрія	0,0532
ОК	0,0501
Інклінометрія	0,0496
Ехогенність	0,0386
СТх	0,0297

Результати, отримані вже на цьому етапі, дають нові знання щодо рейтингу критеріїв, які можна використовувати для оцінки ефективності лікування.

Але ці коефіцієнти можна використати для побудови лінійної згортки тринадцятих критеріїв:

$$f_j = q_1 * a_{1j} + q_2 * a_{2j} + \dots + q_{13} * a_{13j} \quad j=1,2,3, \quad (Д.1)$$

де j – номер групи хворих, який відповідає методу лікування, число $a_{1j..}$ – оцінка методу лікування у групі j за кожним з тринадцятих критеріїв – на скільки відсотків змінилося значення обраного показника ефективності у кращу сторону.

На основі цієї згортки отримаємо кількісну оцінку ефективності кожного методу лікування, тобто можна ухвалити рішення на основі значень глобальних пріоритетів:

$$f_1 = 0,1663 * 193,28 + 0,1017 * 83,45 + 0,0989 * 60,03 + 0,0872 * 34,96 + 0,0850 * 8,319 + 0,0848 * 40,00 + 0,0782 * 68,42 + 0,0766 * 122,77 + 0,0532 * 68,38 + 0,0501 * 40,00 + 0,0496 * 51,99 + 0,0386 * 45,38 + 0,0297 * 34,98 = 76,75413.$$

Аналогічно знайдемо оцінки для методів лікування у другій та третій групах:

$$f_2 = 62,48497,$$

$$f_3 = 43,73705.$$

Знайдені значення є кількісною оцінкою ефективності кожного методу лікування та дають можливість ухвалити рішення щодо вибору альтернативи – методу лікування: кращим є той метод лікування, у якого оцінка f_j приймає найбільше значення.

Отже, максимальною є оцінка f_1 , тому за сукупністю тринадцятих критеріїв з урахуванням вимог двох експертів – лікаря-травматолога та лікаря-реабілітолога, оптимальною є перша альтернатива – лікування у першій групі хворих: “Huber” + метаболіти.

ДОДАТОК Е

ЗАДАЧІ БАГАТОКРИТЕРІАЛЬНОЇ ОПТИМІЗАЦІЇ

Італійський математик В. Парето ще наприкінці ХІХ ст. звернув увагу на те, що обираючи одну із альтернатив у задачі вибору, особа, яка приймає рішення, зазвичай оцінює альтернативи не за одним критерієм, а за кількома критеріями, оскільки саме так можна з різних точок зору проаналізувати всі альтернативи. Таким чином, виникає задача багатокритеріального вибору. Однак природа цієї задачі суттєво відрізняється від задачі, де альтернативи оцінюються лише за одним критерієм, оскільки серед обраних критеріїв можуть бути такі, що вступають у протиріччя між собою. Наприклад, щоб подолати одну і ту ж відстань за умови мінімальних витрат пального, вимагається один тип керування транспортним засобом, а за умови мінімізації часу – зовсім інший тип керування, а яким має бути керування з урахуванням цих двох критеріїв одночасно?

Багатокритеріальна задача оптимізації може розглядатися як особливий випадок задачі прийняття рішень, де із сукупності наявних варіантів рішення якої-небудь проблеми потрібно вибрати оптимальне (тобто найкраще з точки зору мети) рішення. Кожне можливе рішення характеризується певним ступенем досягнення мети. Відповідно до цього в особи, яка приймає рішення, є своє уявлення про переваги і недоліки альтернативи, на підставі якого одне рішення переважає інше.

Оптимальне рішення – це альтернатива, яка з погляду ОПР, переважніша, ніж інші можливі рішення. Таким чином, поняття оптимальності пов'язане з поняттями ОПР про переваги. Ці переваги на практиці виражаються в різній формі, а їхня математична формалізація може утворити складне завдання.

Постановка задачі багатокритеріальної оптимізації. Для розв'язання задачі вибору є множина можливих розв'язків (альтернатив) X , яка складається із елементів n -вимірного простору. Кожна альтернатива оцінюється за m ($m > 1$) цільовими функціями (критеріями) f_1, f_2, \dots, f_m , які визначені на множині X .

Тоді можна записати багатокритеріальну задачу оптимізації в загальному виді:

$$\begin{aligned} & \text{extr } f_1(x) \\ & \text{extr } f_2(x) \\ & \dots \\ & \text{extr } f_m(x) \\ & x \in X, \end{aligned} \quad (\text{E.1})$$

де як extr може бути \min або \max .

Необхідно знайти таке значення $x \in X$, що буде доставляти вказане екстремальне значення усім критеріям у задачі (E.1). Задача (E.1) також називається задачею багатокритеріального програмування. Зазвичай постановку задачі (E.1) приводять до виду з однотипним екстремумом (або всі критерії на максимум, або всі критерії на мінімум), використовуючи той факт, що $\min f(x) = -\max f(x)$. Тоді якщо в задачі (E.1) всі екстремуми однотипні, набір цільових функцій записують як вектор-функцію $f(x) = (f_1(x), f_2(x), \dots, f_m(x))$, а оптимізаційна задача називається задачею векторної оптимізації. Ознайомитися з теорією багатокритеріальної оптимізації можна, наприклад, в [354–356].

Наведемо ілюстративний приклад задачі з двома критеріями $f_1(x)$ і $f_2(x)$, які потрібно максимізувати (рис. E.1):

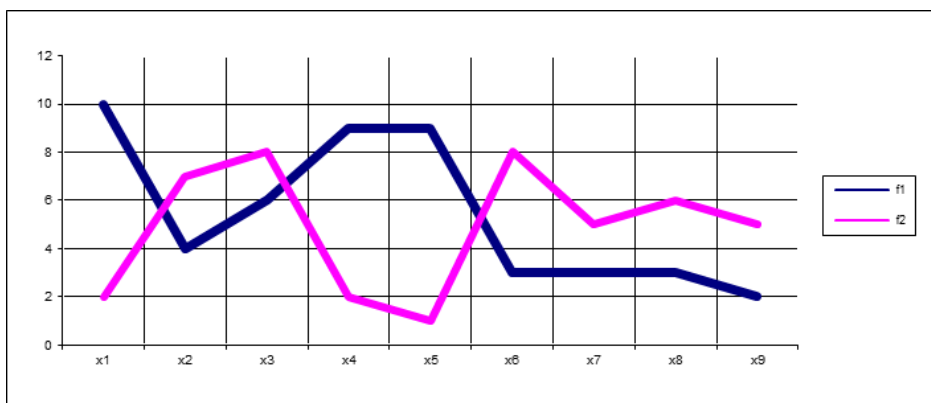


Рис. E.1 Приклад задачі максимізації двох критеріїв

Продовж. дод. Е

Потрібно знайти таке значення $x \in [x_1, x_9]$, яке одночасно надає максимуму двом критеріям $f_1(x)$ і $f_2(x)$. Як видно на графіку, максимальне значення критерія f_1 відповідає майже найменшому з можливих значень критерію 2, з другого боку, максимальному значенню другого критерія відповідають два значення першого критерія. Що обрати?

Разом з множиною допустимих розв'язків X будемо розглядати множину $Y = f(X) = \{y \in \mathbb{R}^m \mid y = f(x), x \in X\}$, яку називають множиною оцінок, а його елементи – *оцінками*. Кожному розв'язку $x \in X$ відповідає цілком певна оцінка $y = f(x) \in Y$, тобто кожний критерій на даному розв'язку має своє конкретне значення $f_1(x), f_2(x), \dots, f_m(x)$. З другого боку, кожній оцінці $y \in Y$ відповідають ті розв'язки $x \in X$, для яких $f(x) = y$.

Таким чином, при розв'язуванні задачі (Е.1) можна говорити про вибір розв'язку $x \in X$ або про вибір оцінки $y \in Y$. При виборі однієї оцінки з кількох (одного розв'язку з кількох) використовують поняття переваги. Якщо з двох оцінок $y_1, y_2 \in Y$ ОПР вибирає оцінку y_1 , то говорять, що оцінка y_1 переважає оцінку y_2 і записують $y_1 \succ y_2$ (для розв'язків: $x_1 \succ x_2$). Для зручності будемо використовувати позначення $y_1 \succ y_2$ ($x_1 \succ x_2$).

Відношення переваги може бути строгим і нестрогим: $y_1 \succ y_2$, $y_1 \geq y_2$ ($x_1 \succ x_2$, $x_1 \geq x_2$). Якщо при порівнянні пари оцінок перевагу не надано жодній з оцінок, то оцінки вважаються нерозрізненими (непорівнянними).

Нехай задача (Е.1) – задача максимізації критеріїв $f_1(x), f_2(x), \dots, f_m(x)$. Відношення переваги на множинах оцінок Y і розв'язків X є погодженими, тобто $y_1 \succ y_2$ має місце тоді і тільки тоді, коли $x_1 \succ x_2$, де $y_1 = f(x_1)$ і $y_2 = f(x_2)$.

Аналіз розв'язків за набором показників. Досі ми не накладали якісь конкретні умови на функції-критерії – вони можуть бути як неперервними на множині визначення X , так і заданими дискретними значеннями:

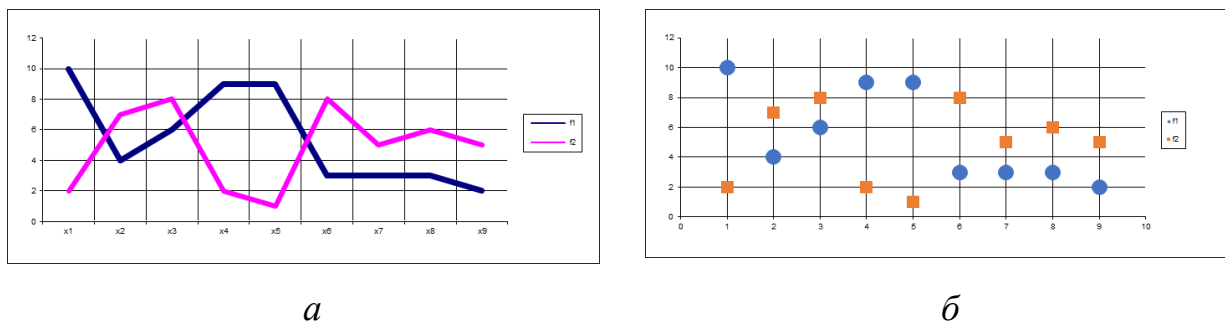


Рис. Е.2 Задача максимізації двох критеріїв з неперервними (а) та дискретними (б) функціями-критеріями

Залежно від цього будуть застосовуватися методи аналізу та розв'язання багатокритеріальної оптимізаційної задачі – багатокритеріальне оцінювання (multiple criteria evaluation) – на випадок скінченної множини альтернатив, або багатоцільова оптимізація (multiple objective optimization).

Аналіз розв'язків за набором показників найчастіше застосовується в ситуаціях з невеликою кількістю альтернатив – для розв'язання суспільних проблем, зокрема задачі корекції стану здоров'я. Книга Р. Л. Кіні і Х. Райфа [355] присвячена методам аналізу задач із скінченною кількістю альтернатив, у ній як приклад багатокритеріальної задачі наводиться проблема про медичну діагностику та лікування.

Аксиоми Парето і Парето-оптимальність

Аксиома Парето (у термінах оцінок) [354]. Для будь-яких двох оцінок $y_1, y_2 \in Y$, що задовольняють нерівність $y_1 \geq y_2$, завжди оцінка y_1 переважніша за оцінку y_2 .

Аксиома Парето (у термінах розв'язків) [354]. Для будь-яких двох розв'язків $x_1, x_2 \in X$, які задовольняють нерівність $f(x_1) \geq f(x_2)$, завжди розв'язок x_1 переважніший за розв'язок x_2 .

На практиці вкрай рідко має місце випадок, коли максимум усіх критеріїв одночасно досягається на одному й тому самому розв'язку x , зазвичай,

збільшення значення одного критерію приводить до зменшення значення іншого критерію.

Означення Е.1 [354]. Оцінка $y^0 \in Y$ називається *оптимальною за Парето*, якщо не існує іншої оцінки $y \in Y$, такої, що $y \geq y^0$ за всіма критеріями f_1, f_2, \dots, f_m . Множина оптимальних оцінок за відношенням \geq на множині Y називається *множиною парето-оптимальних (оптимальних за Парето) оцінок* і позначається $P(Y)$.

Означення Е.2 [354]. Розв'язок $x^0 \in X$, для якого справедливе включення $f(x^0) = y^0 \in P(Y)$, називають *парето-оптимальним розв'язком*, або ефективним розв'язком щодо вектор-функції f на множині X . Множину усіх таких розв'язків позначають через $P_f(X)$.

Таким чином, включення $x^0 \in P_f(X)$ має місце тоді і тільки тоді, коли не існує $x \in X$ такого, що $f(x) \geq f(x^0)$.

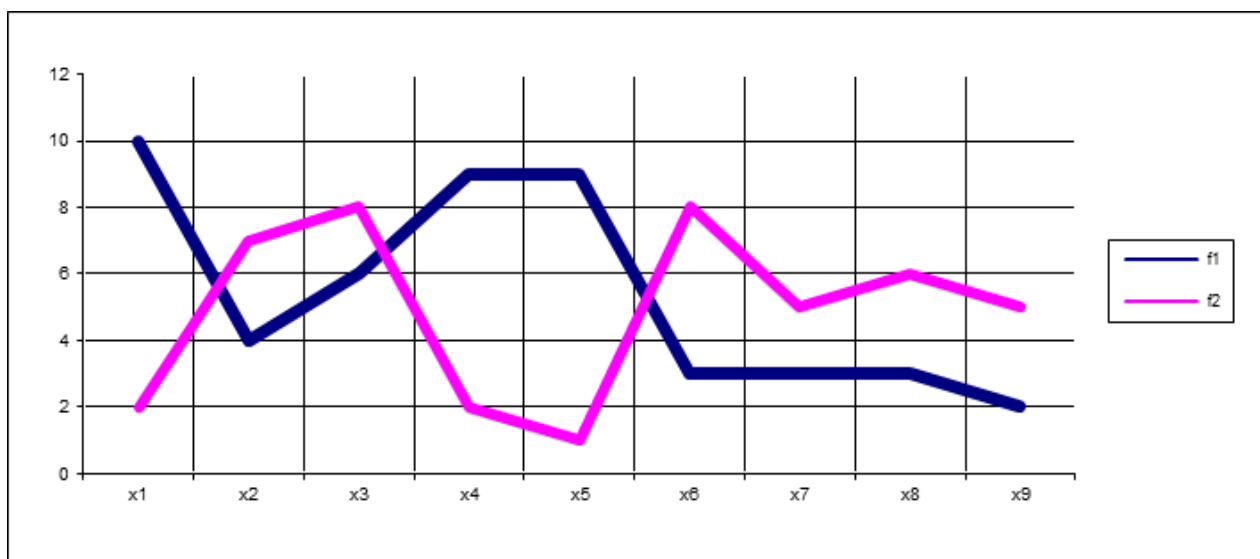
Оптимальними оцінками (розв'язками) можуть бути такі оцінки (розв'язки), для яких не знайдуться оцінки (розв'язки), які домінують над ними, тобто всі ті оцінки (розв'язки), для яких знайдуться кращі, варто виключити з розгляду, оскільки вони не можуть бути оптимальними. Оцінки (розв'язки), що залишилися, будуть являти собою множину парето-оптимальних оцінок $P(Y)$ (парето-оптимальних розв'язків $P_f(X)$).

Таким чином, задачу (Е.1) можна розв'язувати як у термінах розв'язків, так і в термінах оцінок. Оскільки в обох випадках необхідно порівнювати векторні величини із значеннями всіх критеріїв для кожного розв'язку, зручніше від простору розв'язки-критерії перейти до критеріального простору.

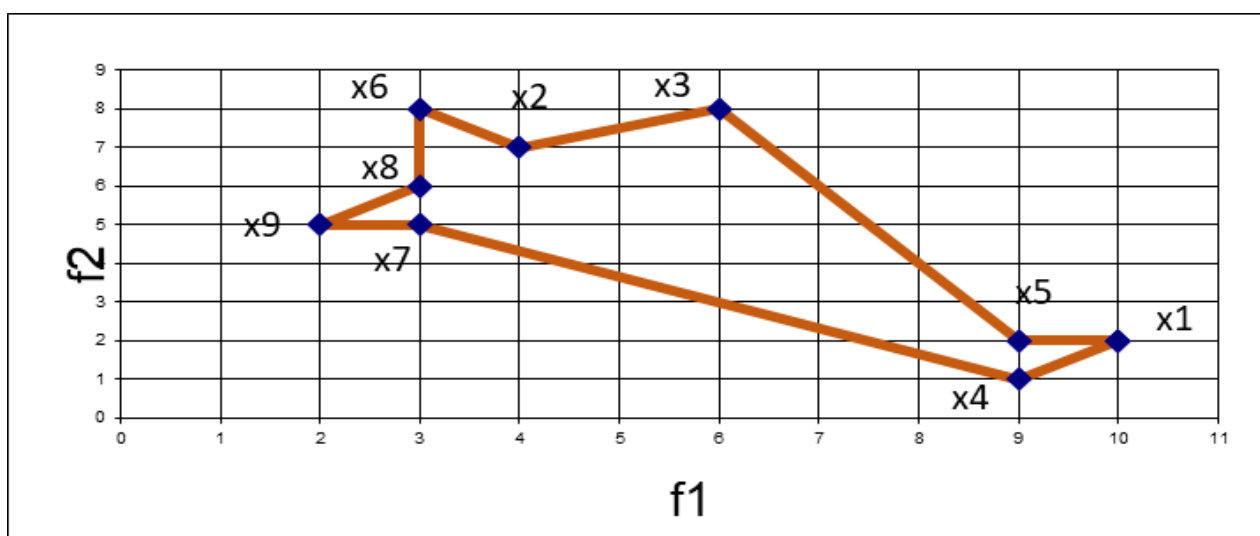
Зауважимо, що простір розв'язки-критерії має розмірність $n+1$, де n – це розмірність елементів з множини X . У наведеному на рис. Е.3, а прикладі елементи множини X – це числа на відрізку від x_1 до x_9 на осі абсцис, а значення всіх критеріїв відкладаються на осі ординат та зображаються окремими графіками.

Продовж. дод. Е

Критеріальний простір завжди матиме розмірність m (за кількістю критеріїв), у цьому просторі зображаються точки як координати вектора $f(x) = (f_1(x), f_2(x), \dots, f_m(x))$ для кожного значення $x \in X$, тобто зображується множина оцінок $Y = f(X) = \{y \in \mathbb{R}^m \mid y = f(x), x \in X\}$. На рис. Е.3, б зображена множина всіх оцінок, які є двокомпонентними векторами, вершини багатокутника відповідають розв'язкам x_1 – x_9 .



а



б

Рис. Е.3 Задача максимізації двох критеріїв, представлена у просторі розв'язок-критерій (а) та у критеріальному просторі (б)

Продовж. дод. Е

Застосуємо означення Е.1 для визначення парето-оптимальних оцінок у критеріальному просторі, зображених на рис. Е.3, пам'ятаючи, що обидва критерії необхідно максимізувати. Вилучимо всі розв'язки, які можуть бути покращені одночасно за двома критеріями, та залишимо лише ті, які знаходяться вище та правіше: розв'язок x_3 домінує над розв'язками x_2, x_7, x_8, x_9 одночасно за двома критеріями, аналогічно розв'язок x_1 одночасно за двома критеріями домінує над x_4 , тому вилучаємо x_2, x_4, x_7, x_8, x_9 . Розв'язки x_3 та x_6 мають однакове значення за другим критерієм, але за першим критерієм значення у розв'язку x_3 більше, тому вилучаємо також і розв'язок x_6 . Аналогічно x_1 має більше значення за першим критерієм у порівнянні з розв'язком x_5 при однакових значеннях другого критерію, тому вилучаємо x_5 . Отже, множина парето-оптимальних розв'язків у прикладі з двома критеріями – це $P_f(X) = \{x_1, x_3\}$ (рис. Е.4).

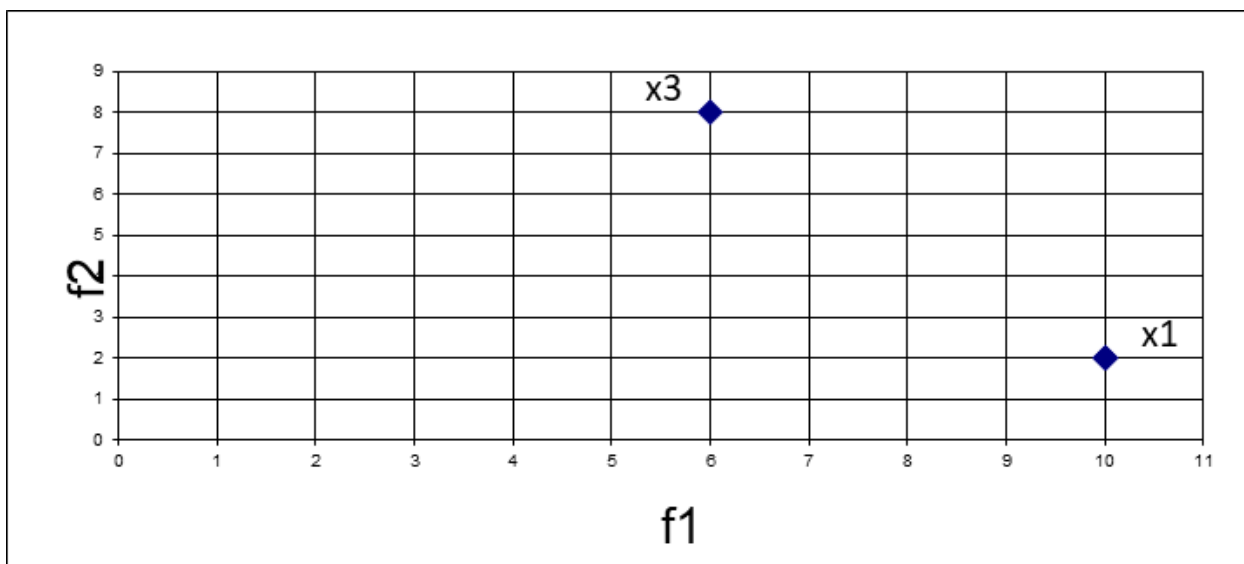


Рис. Е.4 Множина парето-оптимальних оцінок у задачі максимізації двох критеріїв

Аналогічно можна аналізувати розв'язки для неперервного випадку функцій-критеріїв.

Продовж. дод. Е

Хоча задача багатокритеріальної оптимізації розв'язана, тобто знайдена множина парето-оптимальних розв'язків – найкращих за сукупністю двох критеріїв, та з практичної точки зору залишається відкритим питання: який із розв'язків все ж треба обрати (обидва розв'язки одночасно не можуть бути обрані). Тут можуть бути застосовані різні методи звуження множини Парето – такі, як, наприклад, метод згортки векторного критерію, метод обмежень або метод аналізу ієрархій.

Метод згортки векторного критерію. Задачу векторної оптимізації (Е.1) можна звести до однокритеріальної задачі за допомогою *згортки векторного критерію*. Будується скалярна неспадна функція F , що є узагальненим критерієм щодо векторного критерію $f(x) = (f_1(x), f_2(x), \dots, f_m(x))$, при цьому враховується відносна важливість кожного часткового критерію. Способи побудови скалярного критерію F можуть бути різними, але найбільш часто використовуваний – це адитивний критерій оптимальності.

Якщо для кожного часткового критерію $f_1(x), f_2(x), \dots, f_m(x)$ задати вагові коефіцієнти (коефіцієнти важливості) w_1, w_2, \dots, w_m ($w_i > 0, i = 1, \dots, m$), то узагальнений критерій F буде мати вигляд:

$$F(x) = \sum_{i=1}^m w_i f_i(x).$$

Тоді замість задачі (Е.1) розв'язується задача однокритеріальної оптимізації:

$$\text{extr } F(x) = \sum_{i=1}^m w_i f_i(x) \quad x \in X, \quad (\text{Е.2})$$

де на вагові коефіцієнти накладається умова $\sum_{i=1}^m w_i = 1$.

Задача (Е.2) це вже звичайна задача математичного програмування, для розв'язування якої застосовуються класичні або чисельні методи оптимізації.

Такий метод називається *методом зважених сум* [354], він дозволяє надати пріоритет найбільш важливим частковим критеріям оптимальності за рахунок збільшення для них значень w_i . Способів «призначення» вагових коефіцієнтів теж є ціла низка.

Продовж. дод. Е

Найбільш простий з них – це визнання рівноцінності всіх часткових критеріїв, тобто усі w_i визначаються рівними $\frac{1}{m}$. Якщо є яка-небудь додаткова інформація про ступінь важливості кожного часткового критерію, то вона допомагає щонайкраще визначити w_i .

Зауваження 1. Застосування методу згортки векторного критерію можливо, якщо, по-перше, всі критерії мають однаковий екстремум, тобто або \min або \max , по друге, значення всіх часткових критеріїв буде приведено до деяких однотипних або безрозмірних величин.

Найпоширеніший спосіб приведення значень всіх часткових критеріїв задачі (Е.1) до однієї розмірності – це нормування значень $f_1(x) > 0, \dots, f_m(x) > 0$, при якому нові значення критеріїв обчислюються за формулою:

$$f_i^H(x) = \frac{f_i(x)}{\max_i f_i(x)}. \quad (\text{Е.3})$$

Тоді $0 < f_i^H(x) \leq 1$. При такому способі нормування для $\max f_i(x)$ найкраще значення буде дорівнювати 1 (для $\min f_i(x)$ – найгірше значення буде рівним 1), а на всіх інших розв'язках x значення цього критерію буде $0 < f_i^H(x) < 1$.

Зауваження 2. Множина розв'язків задачі (Е.2) і множина розв'язків задачі (Е.1) у загальному випадку не збігаються, а якщо сказати більш точно, то множина розв'язків задачі (Е.2) міститься у множині розв'язків задачі (Е.1). Таким чином, метод згортки векторного критерію дозволяє звузити множину парето-оптимальних оцінок (розв'язків).