



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**ТУРЧИН МИКОЛА ІВАНОВИЧ**

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

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

14.01.33 — медична реабілітація, фізіотерапія і курортологія

**Автореферат**

дисертації на здобуття наукового ступеня  
доктора медичних наук

Одеса — 2021

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Одеському національному медичному університеті МОЗ України.

**Науковий консультант:** заслужений діяч науки і техніки України,  
доктор медичних наук, професор  
**Ігнат'єв Олександр Михайлович,**  
Одеський національний медичний університет  
МОЗ України, завідувач кафедри професійної  
патології та функціональної діагностики, м. Одеса

**Офіційні опоненти:** заслужений лікар України,  
доктор медичних наук, професор  
**Герасименко Сергій Іванович,**  
Державна установа «Інститут травматології  
та ортопедії НАМН України», головний лікар,  
керівник відділу захворювань суглобів у дорослих,  
м. Київ

заслужений діяч науки і техніки України,  
доктор медичних наук, професор

**Сміян Світлана Іванівна,**  
Тернопільський національний медичний  
університет імені І. Я. Горбачевського  
МОЗ України, завідувачка кафедри  
внутрішньої медицини № 2, м. Тернопіль

доктор медичних наук, професор

**Танькут Володимир Олексійович,**  
Державна установа «Інститут патології хребта та  
суглобів ім. проф. М. І. Ситенка НАМН України»,  
завідувач клінічного відділу медичної реабілітації,  
головний науковий співробітник, м. Харків

Захист відбудеться «13» травня 2021 р. о 10.00 на засіданні спеціалізованої  
вченої ради Д 41.600.02 при Одеському національному медичному університеті  
(65082, м. Одеса, Валіховський пров., 2).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Одеського національного  
медичного університету (65082, м. Одеса, Валіховський пров., 3).

Автореферат розісланий «12» квітня 2021 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради Д 41.600.02  
д. мед. н., професор

Н. В. Котова

Підписано до друку 08.04.2021. Формат 60x84/16.  
Папір офсетний. Друк офсетний.  
Обл.-вид. арк. 1,9. Тираж 100 прим. Зам. № 276

ФОП Яковлєв М. Ю. Свідоцтво № 25560170000067022  
Від 17.03.2003 року  
65000, м. Одеса, вул. Пастера, 52  
Тел.: +380487983696

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**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 (WHO, 2016). 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 (Burton L. A., Sumukadas D., 2010). Поширеність СП у популяції варіює від 4,3 до 73,3 % (Поворознюк В. В., Дзерович Н. І., 2012; Wright J. M. et al.; 2017; Morley J. E., Anker S. D., von Haehling S., 2014). Особливу увагу приділяють вивченню нейром'язових синапсів як ключової структури у здійсненні функціональної денервації, яка веде до втрати м'язової маси і слабкості (Jang Y. C., Remmen H. V., 2011). 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 (Стрельникова А. В., Самохін А. Г., Садовий М. А., 2017).

Поєднання СП і остеопорозу (ОП) вдвічі збільшує ризик переломів і передчасної смерті пацієнтів (Shostak N. A. et al., 2014; Walsh M. C., Hunter G. R., Livingstone M. B., 2006; Crepaldi G., Maggi S., 2005). Розвиток СП відзначено у 50 % жінок з ОП у постменопаузі (ПМ) і у 25 % жінок з остеопенією (Оп) у ПМ (Walsh M. C., Hunter G. R., Livingstone M. B., 2006). 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 (Perna S. et al., 2018). Саркопенічне і остеосаркопенічне ожиріння (ОСПЖ) — найбільш несприятливі складні метаболічні порушення, розвиток яких асоціюється з високим рівнем коморбідності, кардіоваскулярного ризику і смертності (Wannamethee S. G., Atkins J. L., 2015), відмічається 8-кратне підвищення ризику метаболічного синдрому, артеріальної гіпертензії і дисліпідемії (Choi K. M., 2016). 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) — остеомаліяція (ОМ), яка також супроводжується падінням міцності властивостей кісткових структур і зростанням ризику переломів у міру розвитку процесу (Ascenzi M. G. et al., 2011; Nazarian A., Arroyo F. J. A., Rosso C., 2011; Anumula S. et al., 2008). При цьому,

незважаючи на однаковий клінічний результат (переломи), морфоструктурні, етіологічні та патогенетичні характеристики ОП і ОМ розрізняються якісно (Аврунін А. С., 2014; Allgrove J., 2010; Demay M. V., Krane S. M., 2010). 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 обґрунтованим і може завдати шкоди пацієнтові (Мокришева Н. Г. і співавт., 2018; Аврунін А. С., 2014). Для виключення діагностичної помилки перед призначенням лікування конкретному пацієнту необхідно провести диференційно-діагностичні заходи, що визначають причину зниження МЦКТ. 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 (Капустник В. А., Костюк І. Ф., Бондаренко Г. О., 2015; Фартушина О. Є., Басанець А. В., 2014; Помыткина Т. Е., 2014; Шур П. З. и соавт., 2012). 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) (Ігнат'єв О. М. і співавт., 2016).

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 (Мокришева Н. Г. і співавт., 2018, Поворознюк В. В., Дзерович Н. І., 2012).

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 діа-

гностики 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 остеомаляції 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 остеомаляції у жінок в постменопаузі.

6. Вивчити діагностичні критерії остеопорозу і остеомаляції у жінок в постменопаузі та розробити метод неінвазивної діагностики остеомаляції: можливість спрогнозувати значення морфологічного показника при остеомаляції 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 остеомалаяції 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 ПМ жінок 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 (ОПГ), 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 (МЩКТ), 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 остеомалаяції (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 деносумаб, 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 МЦКТ, 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, ОПГ), 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 ОПГ та ОК, що нормалізує процеси остеогенезу 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 МЩКТ 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 БЗЗ), спрямованих на відновлення постурального балансу, в комплексі з остеотропною терапією, що сприяє ефективному підвищенню функціональних можливостей КМС: м'язової сили, стійкості, координації рухів, знижує функціональні обмеження; сприяє підвищенню МЩКТ, 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.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріал і методи досліджень.** Дане дослідження об'єднує кілька досліджень, які було проведено для реалізації поставлених мети і завдань.

1. Проспективне клінічне рандомізоване дослідження 455 жінок (середній вік —  $(58,70 \pm 3,05)$  року) у ПМ (тривалість ПМ —  $(8,4 \pm 2,5)$  року) з ОСП, що працюють під впливом ШФВ. Денситометрія (УЗД) проведена 1300 жінкам — працівникам морегосподарського комплексу Півдня України у віці від 50 до 64 років, які працюють під впливом ШФВ, у 455 (35 %) жінок виявлено остеопороз. Контрольна група — 30 практично здорових жінок (середній вік —  $(57,9 \pm 1,4)$  року) в ПМ, які не працювали під дією ШФВ.

2. Одноцентрове проспективне дослідження 56 жінок у ПМ, середній вік  $(60,30 \pm 2,74)$  року, яким для морфологічного дослідження фрагмент КТ брали під час оперативного втручання, ендопротезування з приводу перелому шийки стегнової кістки.

3. Одноцентрове проспективне дослідження 80 жінок у ПМ, середній вік  $(55,3 \pm 2,7)$  року, вивчали вплив екзогенного аміаку на функціональний стан

печінки і рівень вмісту 25(OH)D в організмі жінок, які працюють на хімічному виробництві.

На першому етапі проведено клініко-лабораторне, інструментальне, функціональне, морфологічне обстеження. На другому етапі проводили терапію та реабілітацію, а також оцінку ефективності комбінованої терапії метаболітами вітаміну D і деносумабу із застосуванням фізичної реабілітації (багатофункціональний апарат “Huber”, кінезитерапія, балансувальна платформа півсфера “Osport Bosu”) при остеосаркопенії на МЦКТ і 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.

Клінічне обстеження включало вимірювання антропометричних даних (зріст та маса тіла), розраховували ІМТ за формулою: маса тіла/зріст<sup>2</sup> (кг/м<sup>2</sup>). 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](http://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx)).

Оцінку показників фосфорно-кальцієвого обміну проводили шляхом визначення у сироватці крові: загального кальцію — колориметричним методом на аналізаторі Cobas 6000 (Roche Diagnostics, Швейцарія), кальцію іонізованого — іоноселективним методом на аналізаторі ABL 9180 (Roche Diagnostics, Швейцарія), фосфору — спектрофотометричним методом на аналізаторі Cobas 6000 (Roche Diagnostics, Швейцарія), рівня ПТГ — імунохемилюмінесцентним методом “ECLIA” на аналізаторі Cobas 6000 (Roche Diagnostics, Швейцарія).

Рівень 25(OH)D у сироватці крові визначали імуноферментним методом на аналізаторі EUROIMMUN (Німеччина). Рівень маркера резорбції КТ В-Cross Laps — С-термінального телопептиду, продукту деградації колагену I типу (СТх) та маркера формування КТ — ОК, ПТГ у сироватці крові визначали імунохемилюмінесцентним методом “ECLIA” на аналізаторі Cobas 6000 (Roche Diagnostics, Швейцарія), рівень OPG — методом імуноферментного аналізу на апараті “AxSYM System” (Abbot, Німеччина).

Визначення МЦКТ проводили методом УЗД за допомогою ультразвукового кісткового денситометра на апараті AOS-100NW, Aloka (Японія). Вимірювані параметри при УЗД: швидкість проведення ультразвуку (SOS — speed of sound), індекс ультразвукової оцінки кістки (OSI — Osteo-sono Assessment Index), T-критерій (T score of OSI), Z-критерій (Z score of OSI). За даними Z-критерію визначають ризик розвитку переломів, а також оцінюють терапевтичну ефективність лікувальних заходів. Оцінку МЦКТ проводили

також методом рентгенівської денситометрії (остеоденситометр Hologic Discovery, США).

Визначення стану скелетно-м'язової тканини проводили за допомогою ультразвукового дослідження основних УЗ-параметрів чотириголового м'яза стегна (*m. quadriceps femoris*) — кута перистості, (°); ехогенності на апараті “Toshiba arlio 300”, лінійний датчик 7,5 МГц. Візуалізація проводилася в горизонтальному положенні досліджуваного.

Досліджували гістоморфометричні параметри утворення кістки: об'єм остеїда (%) некальцифікованої кістки, поверхня остеобластів (ОБ) — частина (%) загального периметру КТ, вкрита остеобластами, та резорбції кістки: поверхня кістки з ерозіями — частина (%) поверхні кістки, вкрита лакунами резорбції. Фрагмент КТ брали під час оперативного втручання. Готували недокальциновані зрізи КТ. 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»).

Для оцінки функціонального стану КМС використовували комплекс для реєстрації та обробки біосигналів у вертебології “Insight TM”. Визначали індекс нейрорспінальної функції (NSF) і його складові компоненти: больову чутливість (Algometry); гнучкість хребта (ROM, інклінометрія); поверхневу електроміографію (EMG); термографію м'язів хребта (Thermal); варіабельність серцевого ритму (PWP). Оцінку параметрів проводили відповідно до бальної шкали “Insight TM”. Координацію оцінювали з урахуванням часу утримання рівноваги на рухомій опорній платформі, що обертається, багатофункціонального апарата “Huber”. Вимірювали в секундах (с) від моменту початку обертання платформи до появи перших ознак некоординованих рухів.

Оцінку функціонального стану КМС 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).

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 1 міс. (n=64) і метаболітами вітаміну D в поєднанні з деносумабом (n=209).

Для оцінки ефективності та можливості застосування в лікуванні та реабілітації жінок у ПМ з ОСП застосовували сучасну комп'ютеризовану

систему “Huber” з функцією БЗЗ у відновленні постурального балансу, запобігання падінь та переломів, а також традиційну комплексну програму на балансувальній платформі півсфері “Osport Bosu”, яка не має функції БЗЗ, і кінезитерапію. Пацієнтки отримували також комплексне лікування препаратами холекальциферол 4000 МО і альфакальцидол 1 мкг та деносумаб 60 мг кожні 6 міс.

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. Кожне заняття проводили індивідуально, в кілька наступних один за одним етапів, з урахуванням вихідного стану МЦКТ, наявності або відсутності переломів в анамнезі.

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою прикладних програм Microsoft Office Excel і Statistica 6.0. Для математичної обробки використовували методи первинної описової статистики: середнє значення показника, стандартне відхилення, стандартну помилку, t-критерій Стьюдента для зв'язаних вибірок, одновибірковий критерій Уїлкоксона й однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA). 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.

**Результати досліджень та їх обговорення.** У дослідженні вивчено поширеність ОП і дефіцит вітаміну D (ДВД) у жінок в ПМ, що працюють під впливом шкідливих факторів виробництва, зниження МЦКТ встановлено у 85 %, частота ОП становила 35 %, СП — 35 % у всіх жінок з ОП. Дефіцит вітаміну D був виявлений у 91,3 % робітниць, у тому числі тяжкий ДВД — у 32,9 %, недостатність вітаміну D (НВД) — у 7,5 %, оптимальний рівень вітаміну D (ОВД) — у 1,2 %.

Оцінка КФР та 10-річного ризику основних ОП переломів дозволила, з урахуванням стажу роботи під впливом ШФВ, виявити, що шкідливі та небезпечні умови праці є незалежним клінічним фактором ризику ОП перелому (рис. 1).

Однак наявність шкідливих звичок серед жінок достовірно ( $p < 0,05$ ) зростає зі стажем роботи (рис. 2).

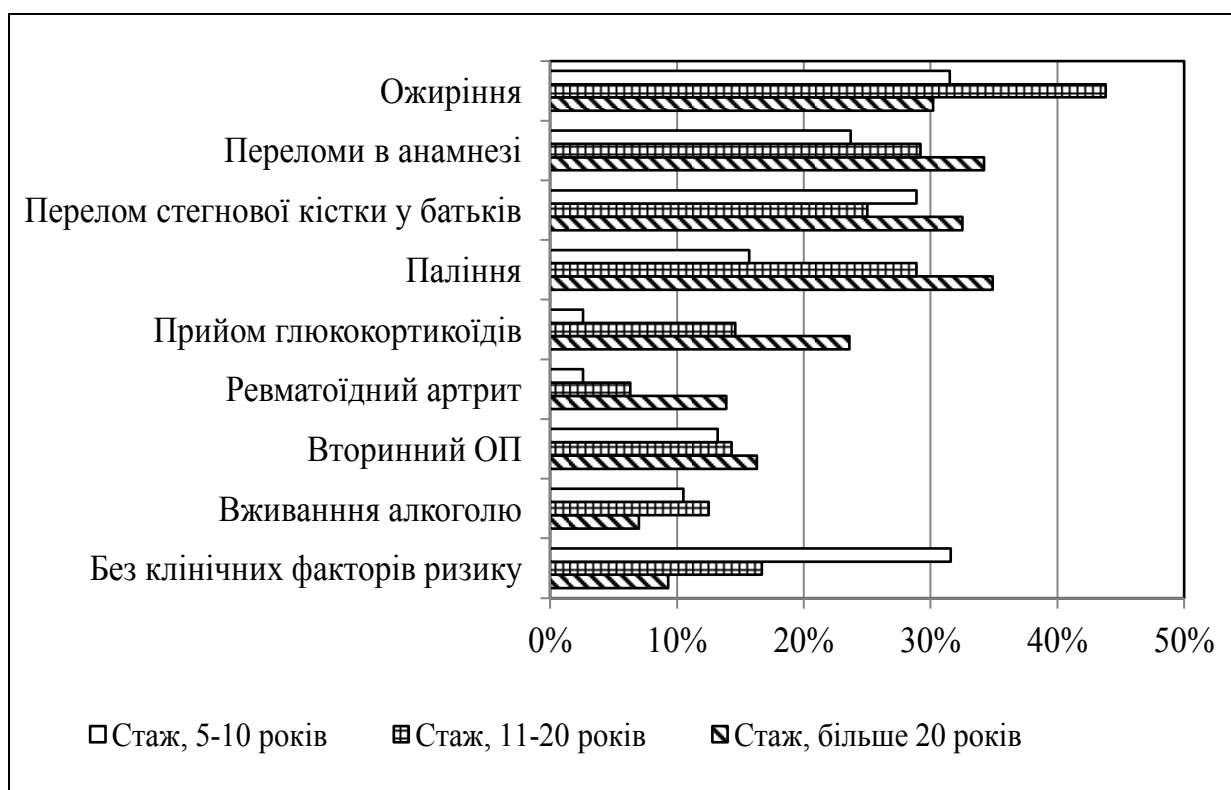


Рис. 1 Частота клінічних факторів ризику остеопоротичних переломів у жінок, які працюють під впливом шкідливих факторів виробництва, залежно від стажу роботи

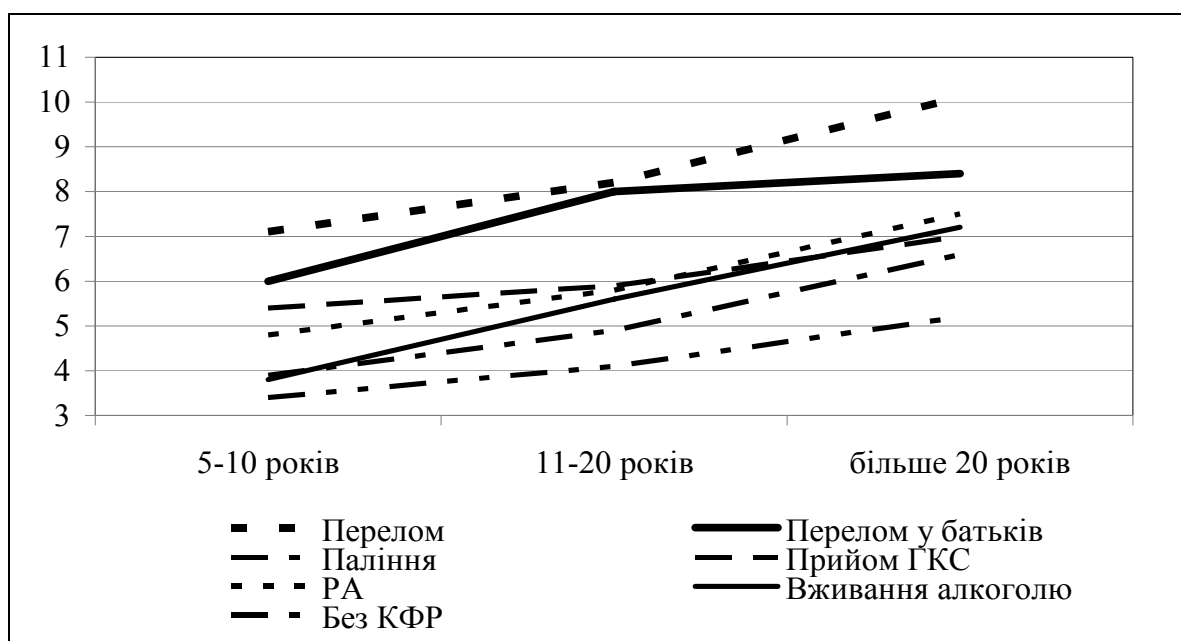


Рис. 2 Десятирічний ризик основних остеопоротичних переломів у жінок, які працюють під впливом шкідливих факторів виробництва

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 ( $r=-0,602$ ;  $p<0,001$ ).

Аналіз факторів ризику ОП 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 ШФВ ( $r=-0,456$ ;  $p=0,011$ ), стажем роботи у ШФВ ( $r=-0,724$ ;  $p=0,024$ ). Це дозволило розробити математичну модель оцінки ступеня тяжкості ОП ( $\varphi_{\text{тяж}}$ ), яка дає змогу з урахуванням додаткових факторів ризику розвитку ОП своєчасно проводити діагностику зниженої МЦКТ 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.).

Дослідження чинників, що впливають на рівень забезпеченості вітаміном D у обстежених жінок, показав достовірну залежність рівня вітаміну D та стажу роботи у ШФВ ( $r=-0,687$ ;  $p=0,001$ ), рівня вітаміну D та тривалості ПМ ( $r=-0,436$ ;  $p=0,008$ ). Наявність загальних патогенетичних механізмів порушення функції печінки та біосинтезу 25(OH)D підтверджують результати власних досліджень: виявлено зв'язок між рівнем 25(OH)D у сироватці крові й активністю холінестерази ( $r=0,85$ ;  $p=0,001$ ) та негативний зв'язок між рівнем 25(OH)D у сироватці крові та лужною фосфатазою ( $r=-0,74$ ;  $p=0,001$ ). Дані зміни свідчать про зниження функції печінки в умовах впливу на організм працюючих жінок хімічних та інших ШФВ.

Постменопаузальна СП призводить до зниження м'язової маси, сили, функціональних можливостей, а також до зниження МЦКТ, що підвищують ризик падінь і низькоенергетичних переломів: порушення координації і Frax All ( $r=-0,67$ ;  $p=0,05$ ), рівновага і Frax All ( $r=0,64$ ;  $p=0,05$ ), 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 ( $r=0,51$ ;  $p=0,05$ ).

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), біохімічних маркерів резорбції, а також достовірно низький ( $p<0,05$ ) рівень вмісту 25(OH)D та ОПГ. 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 пацієнток з ОМ в порівнянні з групою ОП, підвищений ( $p<0,05$ ) рівень ПТГ, а також достовірно низький ( $p<0,05$ ) рівень вмісту 25(OH)D. Ширина *m. quadriceps femoris*, кут перистості були достовірно знижені ( $p<0,05$ ), а ехогенність *m.*



*quadriceps femoris* була достовірно вищою ( $p < 0,05$ ) також в групі пацієток з ОМ (рис. 3).

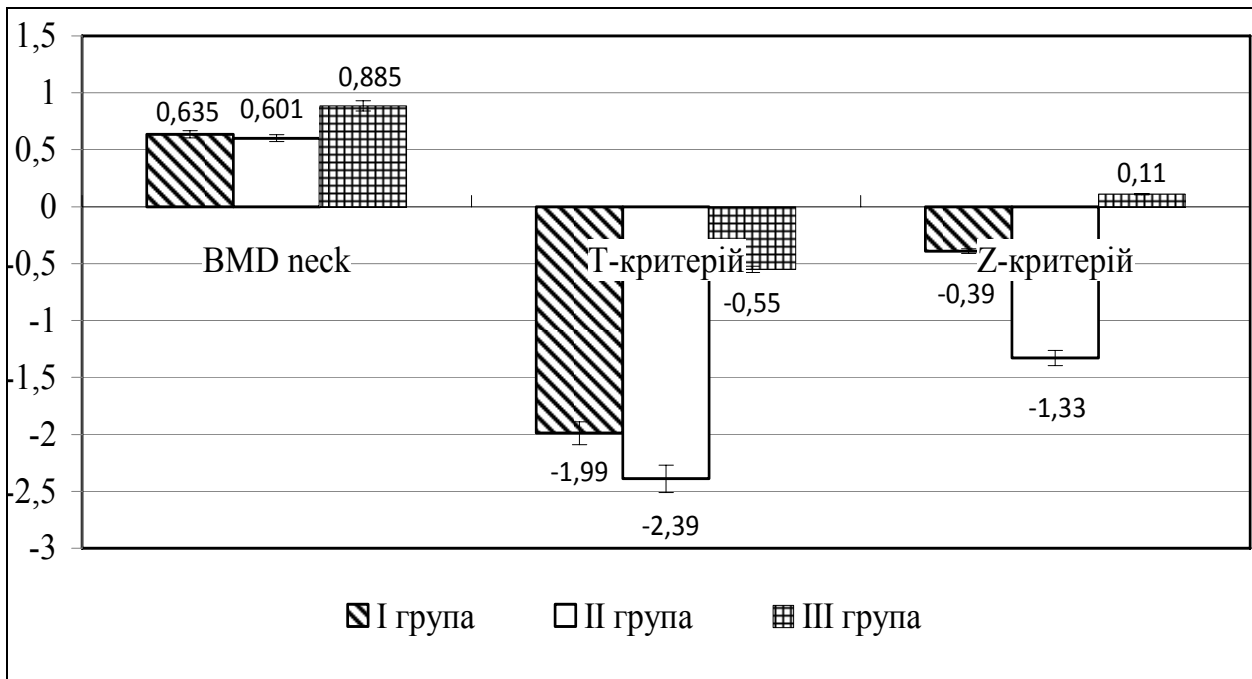


Рис. 3 Стан мінеральної щільності кісткової тканини у жінок в постменопаузі, які працюють під впливом шкідливих факторів виробництва (рентгенівська денситометрія)

В результаті проведених досліджень виявлені відмінності морфометричних показників кісткоутворення та резорбції КТ у хворих на ОП та ОМ. 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. Функціональні показники стану кістково-м'язової системи в порівнянні між групами нижчі ( $p < 0,05$ ) у пацієток з ОМ. На відміну від ОП при ОМ збільшуються товщина і площа остеоїда, менш виразне зменшення оксифілії матриксу, спостерігається більш висока ( $p < 0,05$ ) функціональна активність ядер клітин КТ (ВФА). При ОМ товщина остеоїда була у 2,2 раза ( $p < 0,05$ ) більшою, ніж у пацієнтів з ОП, і у 1,8 раза ( $p < 0,05$ ), ніж у пацієнтів без метаболічних розладів у КТ.

Статистично достовірних відмінностей товщини остеоїда у пацієнтів з ОП і у пацієнтів без метаболічних розладів у КТ не виявлено. Аналогічні зміни спостерігали стосовно поверхні остеоїда, тобто частини загального периметру губчастої КТ, вкритої остеоїдом. Вона була статистично більшою ( $p < 0,05$ ) у пацієнтів з ОМ. У свою чергу, поверхня остеобластів, тобто частина загального периметру губчастої КТ, вкритої активними остеобластами, 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 в КТ не спостерігали статистично достовірних відмінностей в резорбції КТ.

Створено математичну модель, яка дозволяє прогнозувати значення морфологічного показника «Висока функціональна активність ядер клітин кісткової тканини» при ОМ та ОП через інші, найбільш прості та доступні лабораторні показники (СТх, ОПГ), за даними рентгенівської денситометрії та обстеження на апараті “Insight TM” — Algometry та ROM (табл. 1; рис. 4).

Таблиця 1

**Моделі оцінки значення показника високої функціональної активності клітин кісткової тканини за даними первинного обстеження у жінок**

Показник	R <sup>2</sup> коефіцієнти	Модель1	Модель2	Модель3	Модель4	Модель5
		0,9926	0,9892	0,9891	0,9719	0,938
25(OH)D	$\alpha_1$	-0,4	0,057			
СТх	$\alpha_2$	12,38	18,46	17,9	14,7	
ОПГ	$\alpha_3$	6,25	10,2	10,5		
BMD	$\alpha_4$	11,02	15,05	16,5	36,97	50,26
Algometry	$\alpha_5$	0,15				
ROM	$\alpha_6$	0,16				

Модель 1 ( $R^2=0,9926$ ):

$$BFA = -0,4 \cdot 25(OH)D + 12,38 \cdot CTx + 6,25 \cdot OPG + 11,02 \cdot BMD L1-L4 + 0,149 \cdot Algometry + 0,16 \cdot ROM.$$

Модель 2 ( $R^2=0,9892$ ):

$$BFA = 0,057 \cdot 25(OH)D + 18,46 \cdot CTx + 10,2 \cdot OPG + 15,05 \cdot BMD L1-L4.$$

Модель 3 ( $R^2=0,9891$ ), яка за значенням  $R^2$  майже не відрізняється від моделі 2:

$$BFA = 17,9 \cdot CTx + 10,5 \cdot OPG + 16,5 \cdot BMD.$$

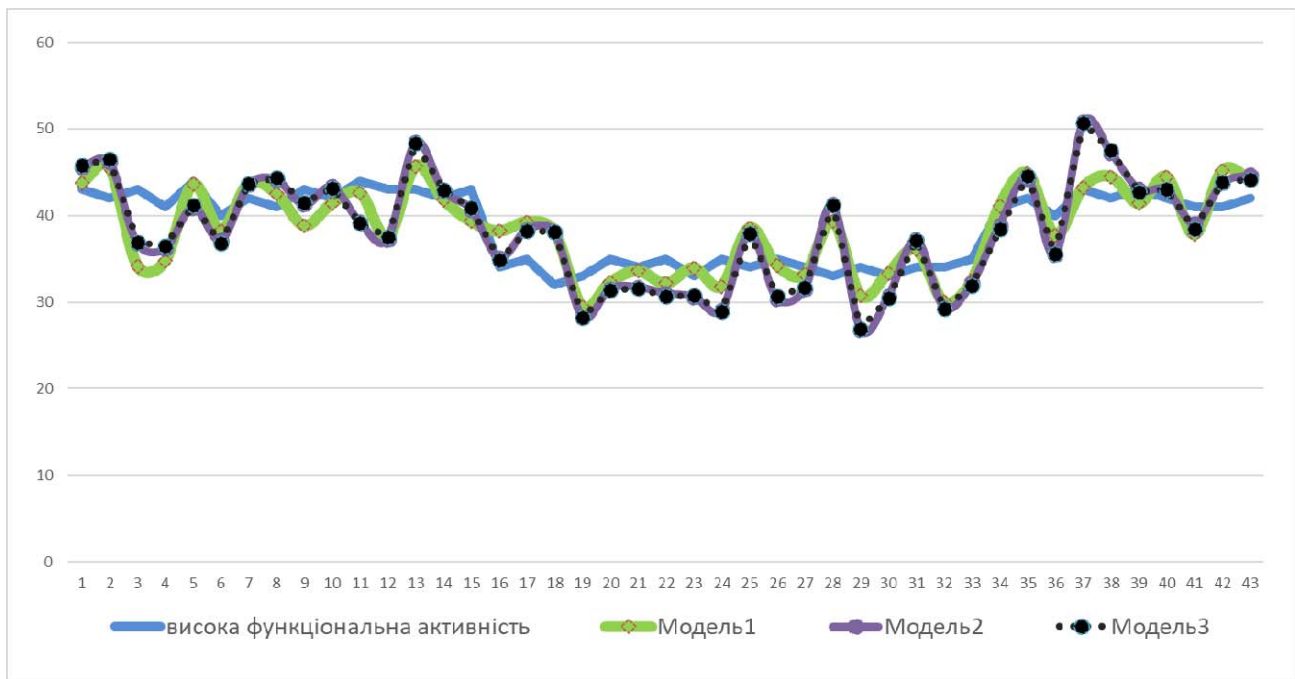


Рис. 4 Значення показника високої функціональної активності (мкм): первинні та розраховані за допомогою моделей 1–3

Побудовані моделі 1, 2 та 3 максимально відтворюють первинні показники «Високої функціональної активності клітин кісткової тканини».

Рівень ОПГ є предиктором втрати кісткової маси і свідчить про порушення процесів кісткового ремоделювання: ОПГ і С-термінальний телопептид ( $r=-0,773$ ;  $p=0,001$ ), ОПГ і остеокальцин ( $r=0,548$ ;  $p=0,008$ ); ОПГ і 25-гідроксिवітамін D ( $r=0,674$ ;  $p=0,025$ ), Т-критерій та ОПГ ( $r=0,601$ ;  $p=0,012$ ), рівень ОПГ та індекс інсулінорезистентності ( $r=-0,328$ ;  $p=0,001$ ). Середній рівень ОПГ у жінок в ПМ з ОСП був достовірно нижчим порівняно з практично здоровими жінками на 36,6 % ( $p<0,05$ ). Кореляційний аналіз виявив зв'язок між рівнем ОПГ та стажем роботи в ШФВ ( $r=-0,695$ ;  $p<0,01$ ), тривалістю ПМ ( $r=-0,435$ ;  $p<0,01$ ) та ІМТ ( $r=-0,504$ ;  $p<0,01$ ).

Баланс між 25(ОН)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 25(ОН)D відіграє важливу роль у метаболічних процесах в КМС, впливає на силу м'яза і його скоротливі можливості: EMG ( $r=0,937$ ;  $p=0,001$ ), Therma ( $r=0,922$ ;  $p=0,003$ ), ROM ( $r=0,920$ ;  $p=0,004$ ), динамометрія ( $r=0,936$ ;  $p=0,001$ ), Algometry ( $r=0,926$ ;  $p=0,002$ ), (рис. 5).

Аналіз рівня 25(ОН)D і показників УЗ-дослідження *m. quadriceps femoris* показав: ширина м'яза ( $r=0,608$ ;  $p=0,012$ ), кут перистості ( $r=0,715$ ;  $p=0,001$ ), ехогенність м'яза ( $r=-0,760$ ;  $p=0,006$ ).

Також виявлений зв'язок між рівнем 25(ОН)D та показниками структурно-функціональних змін КТ: 25(ОН)D і СТх ( $r=-0,669$ ;  $p=0,001$ ), (рис. 6), 25 (ОН)D і BMD neck ( $r=0,736$ ;  $p=0,002$ ), (рис. 7). Також виявлений зв'язок між BMD neck і СТх ( $r=-0,463$ ;  $p=0,002$ ), (рис. 8).

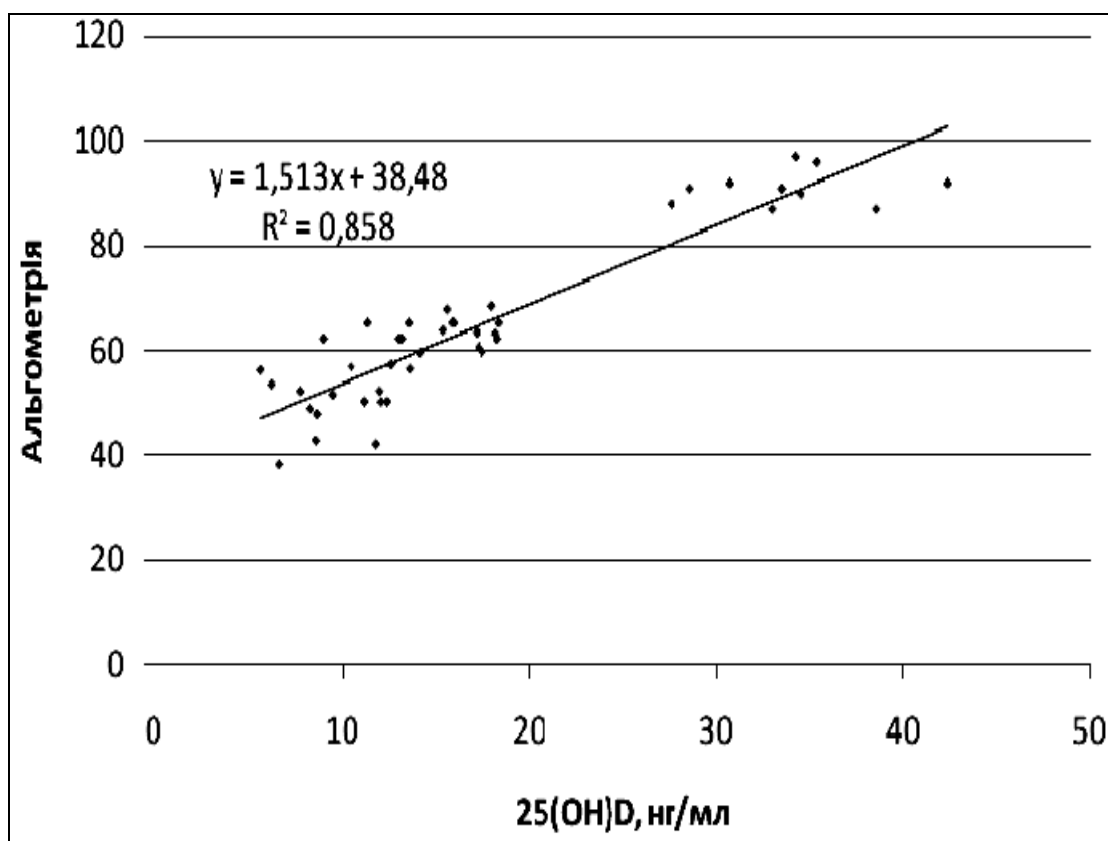


Рис. 5 Регресія залежності показника альгометрії та рівня 25-гідроксिवітаміну D у жінок в постменопаузі, що працюють у шкідливих умовах виробництва

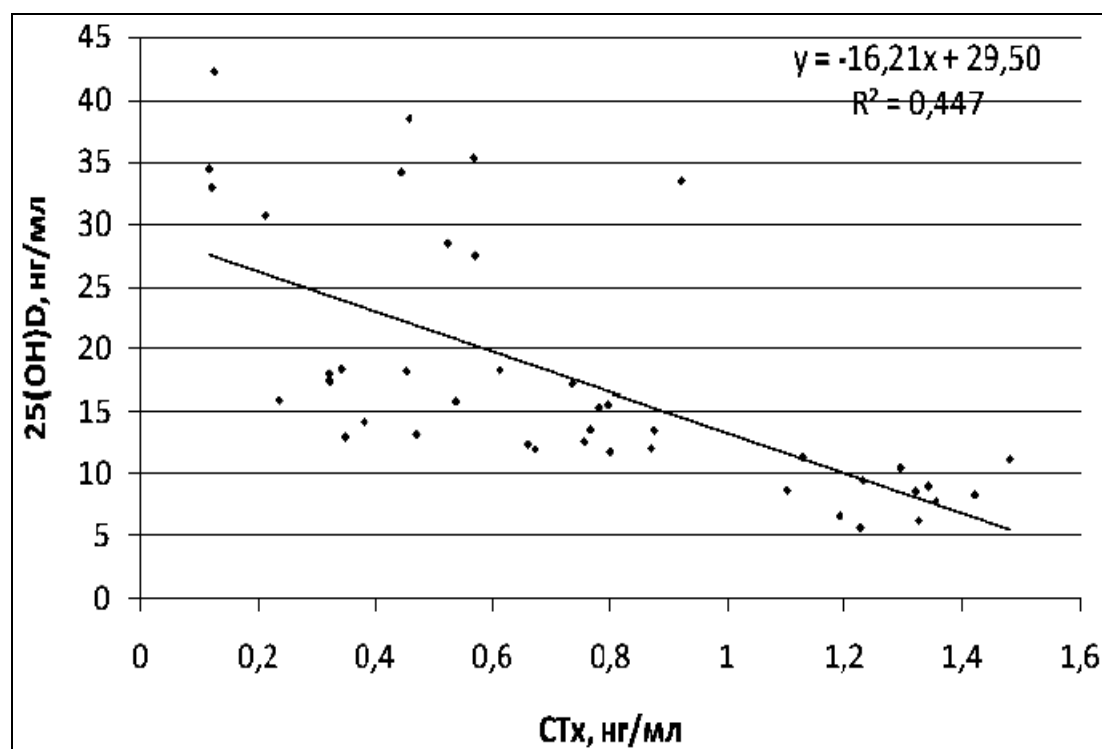


Рис. 6 Регресія залежності рівня С-телопептиду колагену I типу та рівня 25-гідроксिवітаміну D у жінок в постменопаузі, що працюють у шкідливих умовах виробництва

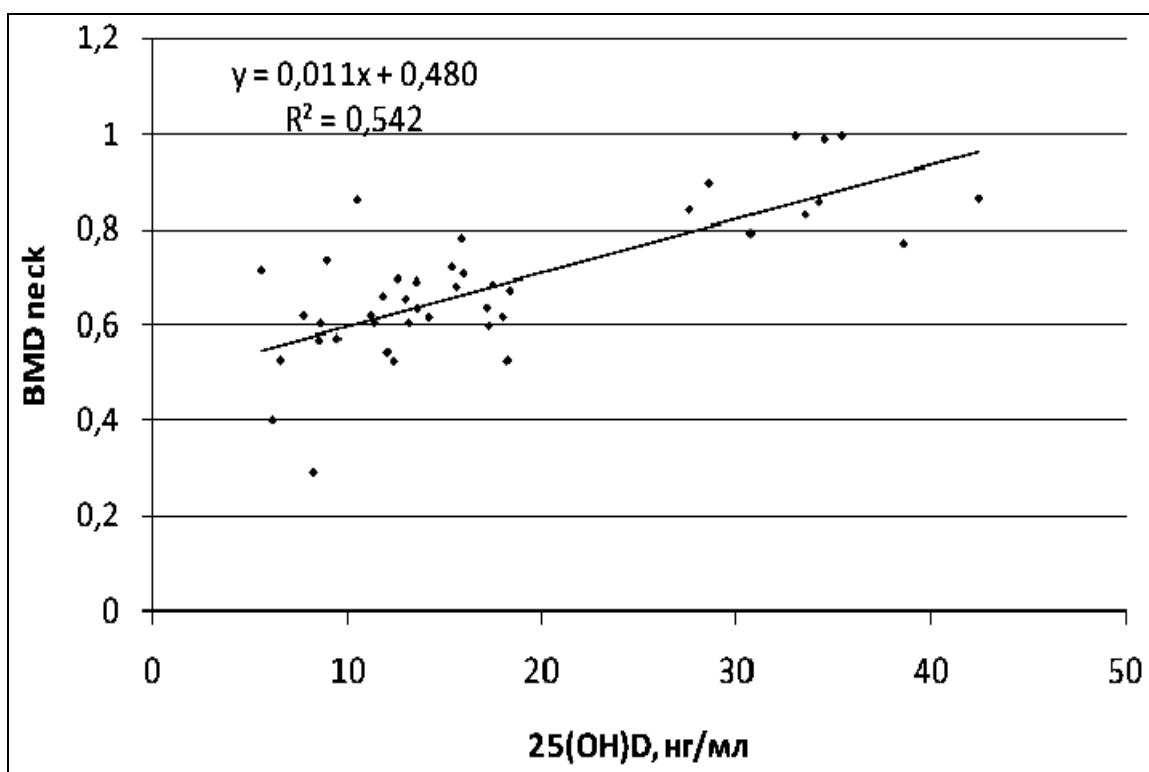


Рис. 7 Регресія залежності показника BMD п'єкк та рівня 25-гідроксивітаміну D у жінок в постменопаузі, що працюють у шкідливих умовах виробництва

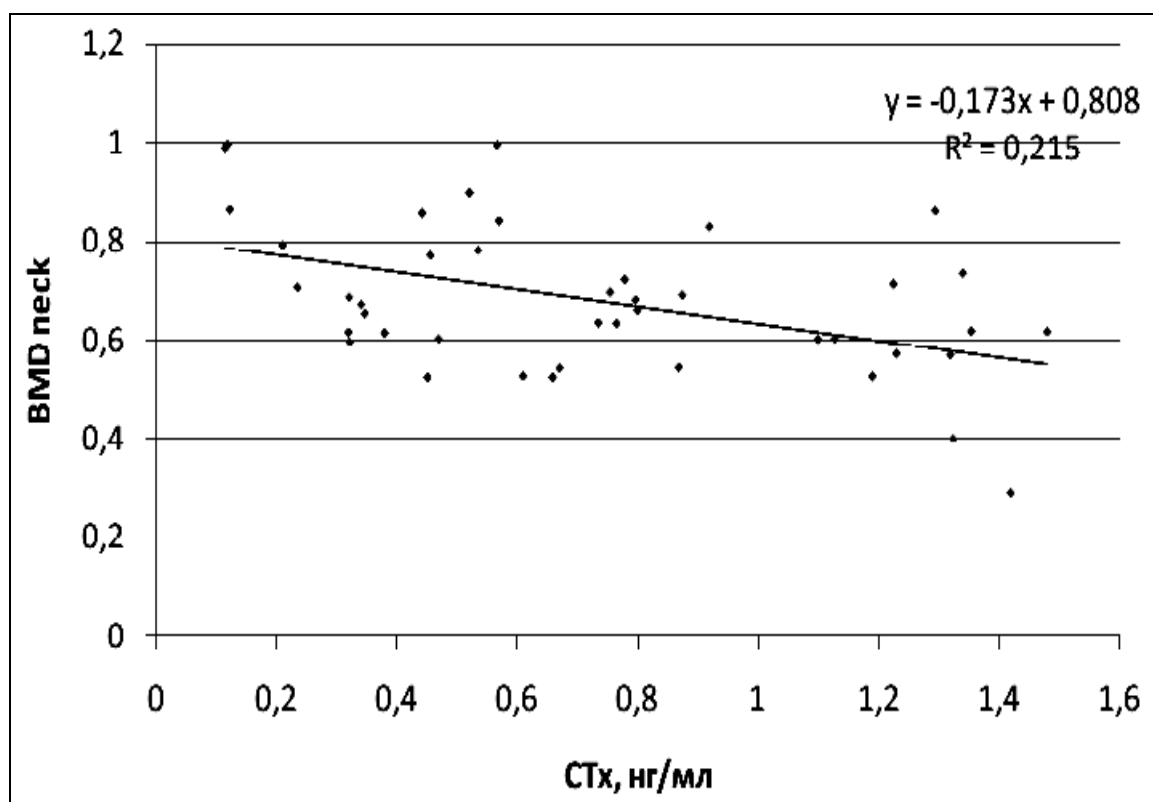


Рис. 8 Регресія залежності показника BMD п'єкк та рівня С-телопептиду колагену I типу у жінок в постменопаузі, що працюють у шкідливих умовах виробництва

М'язова архітектоніка визначається кутом перистості та дає інформацію про м'язову силу: що більше кут перистості, то вище скоротливі можливості м'язової тканини, що підвищує її силові характеристики. Аналіз УЗ-параметрів стану скелетної м'язової тканини продемонстрував, що 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 адинамія призводить до зміни її складу, що характеризується збільшенням накопичення внутрішньом'язового жиру та супроводжується значною втратою м'язової сили. Ехогенність м'язової тканини 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 ( $r=0,99$ ;  $p=0,05$ ), корелює з Frax All ( $r=0,53$ ;  $p=0,05$ ), Frax hip ( $r=0,51$ ;  $p=0,05$ ). Виявлений зв'язок між рівнем BMD neck і ехогенністю *m. quadriceps femoris* ( $r=-0,522$ ;  $p=0,001$ ), (рис. 9).

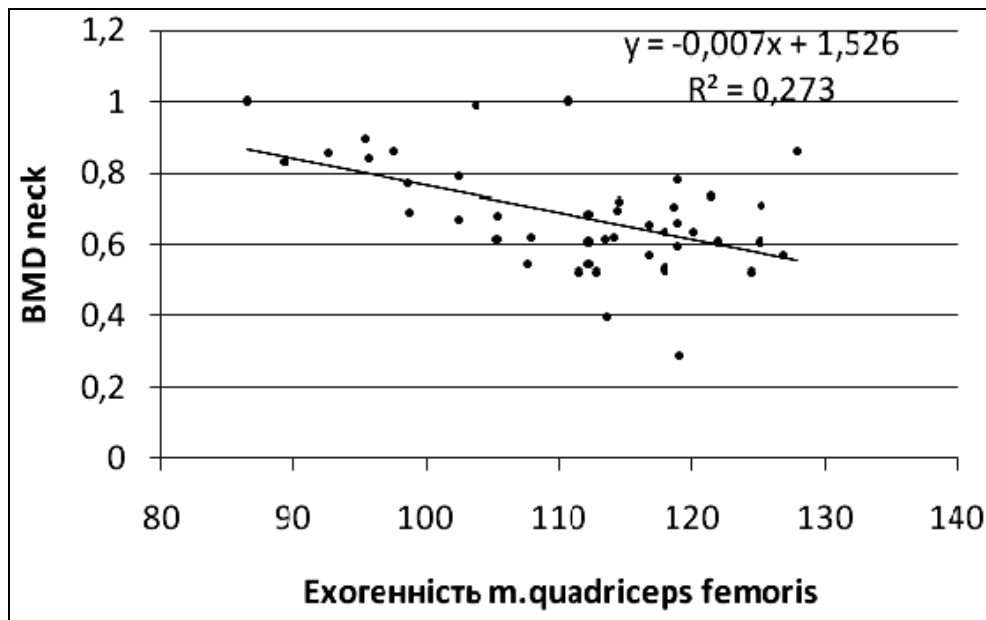


Рис. 9 Регресія залежності між рівнем BMD neck та ехогенністю *m. quadriceps femoris* у жінок в постменопаузі, що працюють у шкідливих умовах виробництва

Ефективність лікування метаболітами вітаміну D в усіх групах (ОП, ОМ) у перші три місяці є надзвичайно високою — більше ніж удвічі підвищується ( $p<0,05$ ) значення показника 25(ОН)D, оскільки медикаментозна корекція 25(ОН)D є складовою частиною усіх трьох методів лікування, але в кожний наступний період спостереження темпи росту значення показника 25(ОН)D значно сповільнюються, також варто відзначити, що характерні зміни в усіх групах однакові. Протягом усього курсу лікування в обстежених жінок не спостерігалось достовірного підвищення показників загального та іонізованого кальцію ( $p>0,05$ ) у сироватці крові, що розцінювалося як безпечність у

призначенні заявленої комбінації препаратів вітаміну D. Тести оцінки функціонального стану м'язової системи також вказують на достовірне ( $p < 0,001$ ) покращання функціональних можливостей м'язів на тлі терапії.

У жінок із саркопенією і ОП лікування ібандроновою кислотою і деносумабом приводило до зниження ( $p < 0,05$ ) маркера кісткової резорбції СТх, підвищення ( $p < 0,05$ ) маркера кісткоутворення ОК і ОПГ в обох групах, що свідчить про ефективність проведеної терапії вже у перший рік лікування. При проведенні порівняльного аналізу змін МЩКТ у двох групах пацієнтів відзначено, що в другій групі (метаболіти вітаміну D і деносумаб) жінок в порівнянні з першою (метаболіти вітаміну D і ібандронова кислота) приріст МЩКТ у поперековому відділі через рік був на 1,6 % більше ( $p > 0,05$ ), через два роки — 1,5 % ( $p > 0,05$ ); через 3 роки — 2,6 % ( $p < 0,05$ ); через 4 роки — 2,7 % ( $p < 0,05$ ); через 5 років — 3,9 % ( $p < 0,05$ ); через 6 років — 4,4 % ( $p < 0,05$ ); через 7 років — 4,5 % ( $p < 0,05$ ), (рис. 10). За час лікування у пацієнтів нових переломів не відзначено. При тривалому лікуванні ефективність терапії щодо підвищення МЩКТ є вищою ( $p < 0,01$ ) при застосуванні в комплексній схемі терапії деносумабу в порівнянні з ібандроновою кислотою.

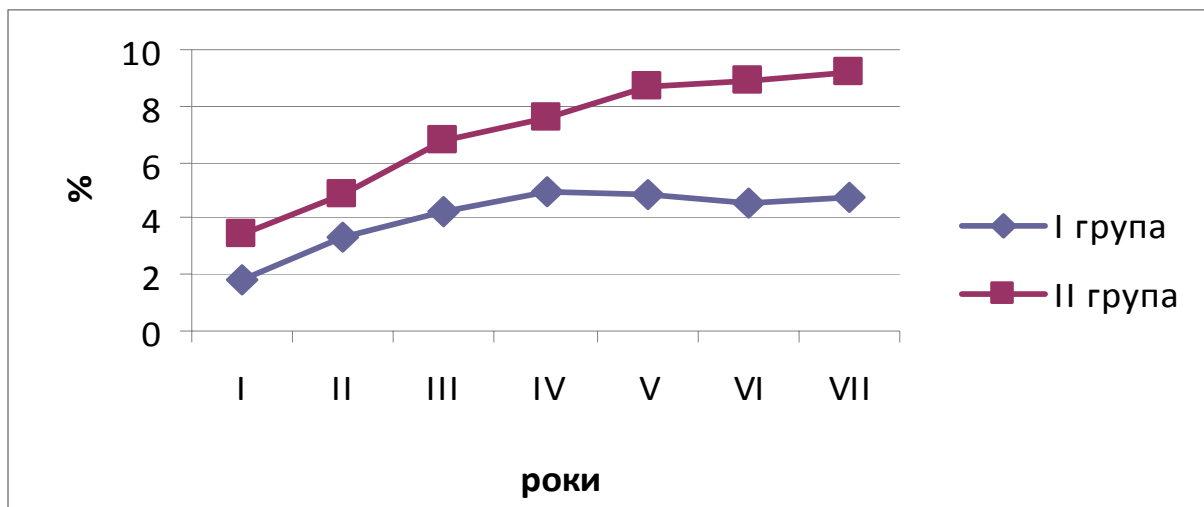


Рис. 10 Приріст мінеральної щільності кісткової тканини при комплексному лікуванні: I група — ібандронова кислота; II група — деносумаб

Результати проведених лікувально-реабілітаційних заходів показали збільшення досліджуваних показників в усіх групах спостереження ( $p < 0,05$ ). Проте найкращий приріст МЩКТ було відмічено у групі пацієнтів, де для корекції структурно-функціональних змін КМС застосовували багатофункціональний апаратний комплекс “Huber” ( $p < 0,05$ ). Серед показників функціонального стану хребта (NSF index, Algometry, ROM, EMG, Thermal, RWP) відмічено достовірне підвищення у цій групі ( $p < 0,05$ ), що свідчить про ефективне покращання біомеханічного і неврологічного стану хребта з

допомогою комплексу вправ, запропонованих на апараті “Huber”. Отримані результати часу утримання рівноваги вказують на те, що індивідуальне і дозоване виконання складних координаційних завдань на апаратному комплексі “Huber” сприяє покращанню координаційних здатностей пацієнта.

Застосування багатофункціонального апарата “Huber” у комплексі з остеотропною терапією (деносуаб + метаболіти вітаміну D) сприяє більш ефективному підвищенню функціональних можливостей КМС: м’язової сили, стійкості, координації рухів, знижує функціональні обмеження (рис. 11), сприяє більш ефективному лікуванню структурно-функціональних змін КТ, підвищенню МЦКТ.

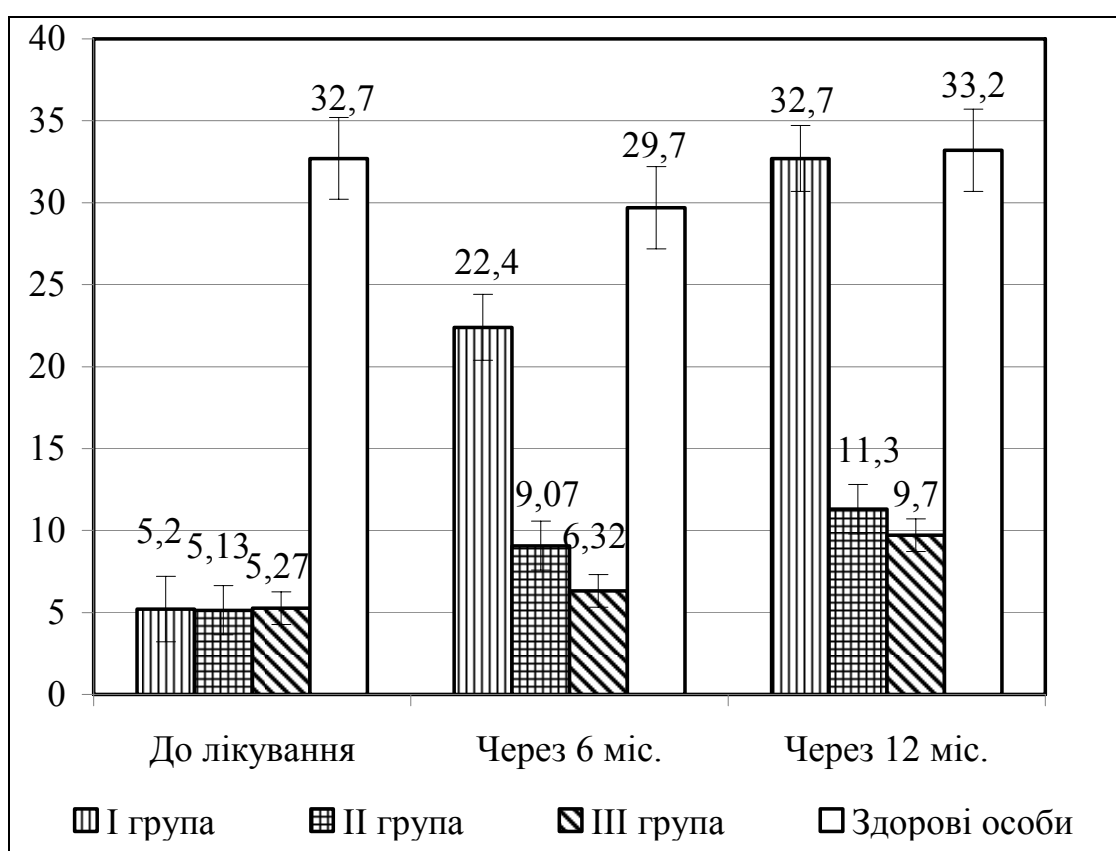


Рис. 11 Динаміка часу утримання рівноваги (постуральний баланс), с

Для 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) і оцінити ефективність терапії.

Вибір методу лікування посідає головне місце — 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,



відносно збільшення 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 піти», відносно 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. 12).

### Рівні ієрархії

*Рівень 1*

*Мета*

*Рівень 2*

*Експерти*

*Рівень 3*

*Критерії*

*Рівень 3*

*Альтернативи*

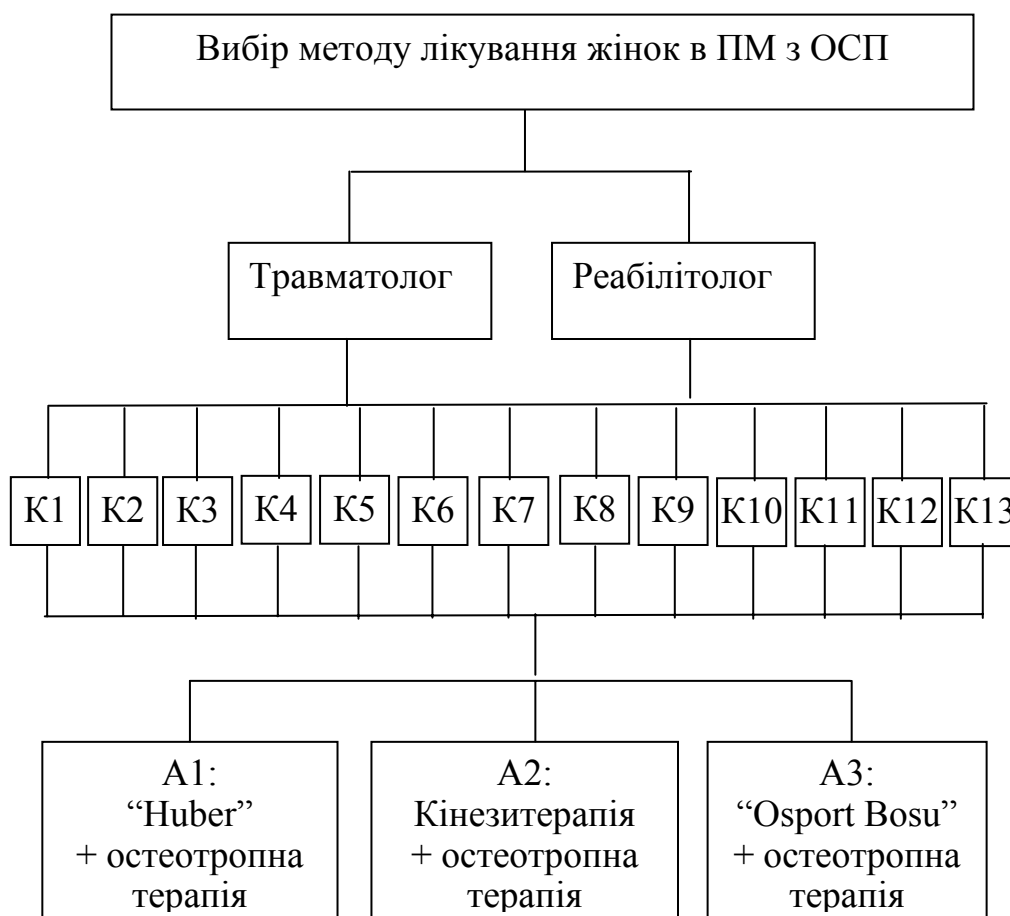


Рис. 12 Структура ієрархії задачі вибору методу лікування жінок у постменопаузі з остеосаркопенією

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 здоров'я у осіб з різним початковим станом та реалізувати комплексний підхід у оцінці ефективності лікування (табл. 2).

Таблиця 2

### Критерії оцінки ефективності лікування

Значущість критеріїв з позиції лікаря-травматолога	Значущість критеріїв з позиції лікаря-реабілітолога
25 (ОН)D 0,2892	«тандем-тест» 0,1636
ОПГ 0,1957	«встати та піти» 0,1619
BMD L1-L5 0,1238	«сісти-встати» 0,1565
ОК 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 (ОН)D 0,0554
«встати та піти» 0,0272	ехогенність 0,0428
«сісти-встати» 0,0266	BMD L1-L5 0,0338
альгометрія 0,0253	ОПГ 0,0181
інклінометрія 0,0216	ОК 0,0138
ехогенність 0,0202	СТх 0,0117

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.

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

Таким чином, застосування багатофункціонального апарата “Huber” в 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. 13).

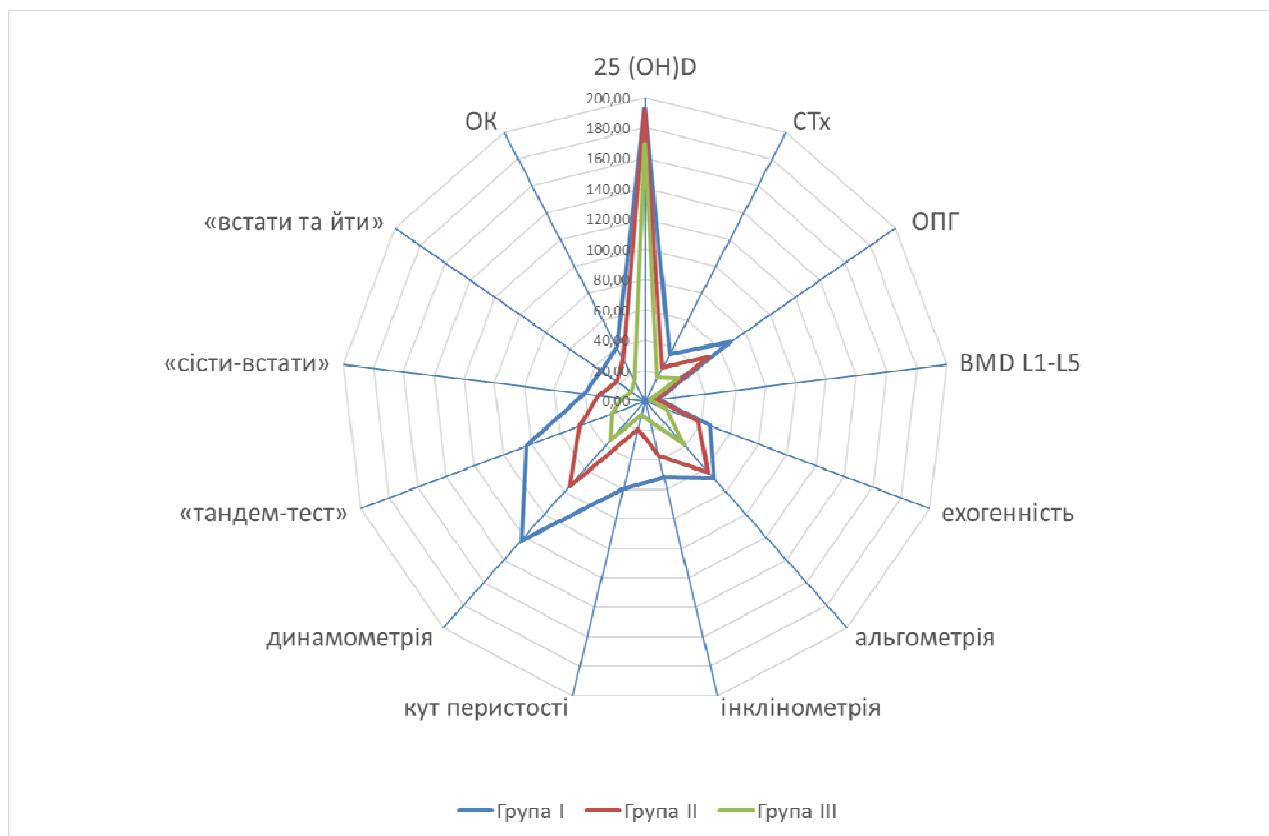


Рис. 13 Оцінка ефективності лікування за сукупністю обраних критеріїв

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 в кінцевому підсумку сприяє запобіганню падінь і попереджує виникнення 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 остеомаліяції, 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 ризику 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

ризик 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 ( $r=0,937$ ;  $p=0,001$ ), альгометрія ( $r=0,926$ ;  $p=0,002$ ), 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 збільшується 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 остеомаліції розрізняються якісно і остеомаліція діагностується лише при використанні методів морфологічного контролю.

Створено математичну модель, яка дозволяє прогнозувати значення морфологічного показника «Висока функціональна активність ядер клітин кісткової тканини» при остеомаліції 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, препарат деносуаб (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 (СТх, ОПГ) та за даними рентгенівської денситометрії: модель  $R^2=0,9891$ ,  $VFA=17,9 \cdot СТх + 10,5 \cdot ОПГ + 16,5 \cdot BMD$ .

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(ОН)D з подальшою підтримуючою дозою 1000–2000 МО) та альфакальцидолу (1 мкг 1 раз на добу) протягом 12 міс. у жінок в постменопаузі, 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 жінок в ПМ 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(ОН)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 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, Прутиян 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, Прутиян 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, Прутиян 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. Игнатъев ОМ, Турчин МІ, Ермоленко 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, 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 деносумабом 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 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. Ігнат'єв АМ, Турчин НІ, Ермоленко ТА, Манасова ГС, Прутіян 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. Ігнат'єв ОМ, Пругіян 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, Пругіян 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, Пругіян 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, Пругіян 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, Пругіян 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, Пругіян 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, Пругіян 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. Игнатьев 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. Игнатьев ОМ, Турчин МІ, Шанигін АВ. Особенности 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. Игнатьев ОМ, Ермоленко 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).*

## 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 та курортологія. — Одеський національний медичний університет МОЗ України, Одеса, 2021.

Представлено результати досліджень функціонального стану скелетно-м'язової тканини, вплив комплексної терапії та реабілітації на остеосаркопенію в постменопаузі, які одержані за допомогою методів ультразвукової остеоденситометрії, рентгенівської денситометрії, функціональних тестів, комплексу реєстрації та обробки біосигналів “Insight TM” і біохімічних маркерів кісткового метаболізму у 591 пацієнта, хворих на остеосаркопенію, під впливом лікування метаболітами вітаміну D, остеотропної терапії, фізичних вправ, багатофункціонального комплексу “Huber” з біологічним зворотним зв'язком.

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

Виявлено і досліджено клініко-функціональні взаємозв'язки між показниками кісткового ремоделювання, мінеральною щільністю кісткової тканини, ультразвукових параметрів стану скелетно-м'язової тканини, показниками функціонального стану кістково-м'язової системи, індексом маси тіла, стажем роботи у робітниць з постменопаузальною остеосаркопенією, що працюють під впливом шкідливих факторів виробничого середовища.

Розроблений метод неінвазивної диференційної діагностики остеомаліції та остеопорозу 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 досліджено особливості кісткового ремоделювання (остеопротегерин, паратгормон, 25-гідроксивітамін D, остеокальцин та С-телопептид колагену I типу) при остеосаркопенії у жінок в постменопаузі, що працюють під впливом шкідливих факторів виробництва.

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.

Застосовані методи системного аналізу для оцінки ефективності схем комплексної терапії та реабілітації остеосаркопенії в постменопаузі.

Використання 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.

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

## АННОТАЦІЯ

**Турчин Н. И. Патогенетические особенности комплексного лечения и реабилитация при саркопении и снижении минеральной плотности костной ткани в постменопаузе.** — Квалификационная научная работа на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.33 — медицинская реабилитация, физиотерапия и курортология. — Одесский национальный медицинский университет МЗ Украины, Одесса, 2021.

Представлены результаты исследований функционального состояния скелетно-мышечной ткани, влияние комплексной терапии и реабилитации на остеосаркопению в постменопаузе, полученные с помощью методов ультразвуковой остеоденситометрии, рентгеновской денситометрии, функциональных тестов, комплекса регистрации и обработки биосигналов “Insight TM” и биохимических маркеров костного метаболизма у 591 пациента с остеосаркопенией под влиянием лечения метаболитами витамина D, остеотропной терапии, физических упражнений, многофункционального комплекса “Huber” с биологической обратной связью.

Выявлены особенности структурно-функциональных изменений скелетно-мышечной ткани при остеосаркопении у женщин в постменопаузе, работающих под воздействием вредных факторов производства.

Выявлены и исследованы клиничко-функциональные взаимосвязи между показателями костного ремоделирования, минеральной плотностью костной ткани, ультразвуковых параметров состояния скелетно-мышечной ткани, показателями функционального состояния костно-мышечной системы, индексом массы тела, стажем работы у работниц с постменопаузальной остеосаркопенией, работающих под воздействием вредных факторов производственной среды.

Разработан метод неинвазивной дифференциальной диагностики остеопороза и остеопороза путем математического моделирования: возможность спрогнозировать значение морфологического показателя «Высокая функциональная активность ядер клеток костной ткани» при остеопорозе через доступные лабораторные показатели и по данным рентгеновской денситометрии. Впервые исследованы особенности костного

ремоделирования (остеопротегерин, паратгормон, 25-гидроксивитамин D, остеокальцин и С-телопептид коллагена I типа) при остеосаркопении у женщин в постменопаузе, работающих под воздействием вредных факторов производства.

Разработан реабилитационный комплекс, который состоит из дифференцированного подхода к выбору индивидуальных физических упражнений на многофункциональном аппарате “Huber” с биологической обратной связью и направленных на восстановление постурального баланса при остеосаркопении в постменопаузе.

Применены методы системного анализа для оценки эффективности схем комплексной терапии и реабилитации остеосаркопении в постменопаузе. Использование метода анализа иерархий позволило определить коэффициенты важности построенных критериев с точки зрения врача-травматолога, врача-реабилитолога и, что самое важное, коэффициенты важности построенных критериев с учетом требований двух экспертов одновременно.

**Ключевые слова:** остеосаркопения, постменопауза, реабилитация, аппарат “Huber”.

## SUMMARY

**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. — The Odesa National Medical University MH of Ukraine, Odesa, 2021.

The results of studies of the functional state of skeletal-muscle tissue are presented, the effect of complex therapy and rehabilitation on osteosarcopenia in postmenopause obtained by ultrasonic osteodensitometry, X-ray densitometry, functional tests, registration and processing of the biosignals “Insight TM” and biochemical markers of bone metabolism in 591 patients with osteosarcopenia under the influence of vitamin D metabolites treatment, osteotropic therapy, exercise therapy, multifunctional complex “Huber” with a biologically reverse relation.

The peculiarities of structural and functional changes in skeletal-muscle tissue under osteosarcopenia in postmenopausal women working under the influence of harmful factors of production are investigated.

The clinical and functional relationships between bone remodeling indicators, mineral bone density, ultrasound parameters of the state of skeletal and muscle tissue, indicators of the functional state of the bone and muscular system, body weight index, working experience in women workers with postmenopausal osteosarcopenia working under the influence of harmful factors of the production.

The method of non-invasive differentiated diagnosis of osteomalacia and osteoporosis by the mathematical modeling is developed: an ability to predict the

value of the morphological indicator “High functional activity of the bone tissue cells nuclei” with osteomalacia due to the available laboratory parameters, and according to X-ray densitometry. For the first time, the peculiarities of bone remodeling (osteoprotegerin, parathyroid hormone, 25-hydroxyvitamine D, osteocalcin and 1st type collagen C-telopeptide) are investigated in postmenopausal osteosarcopenia working under the influence of harmful factors of the production.

The rehabilitation complex, which consists of a differentiated approach to the choice of individual physical exercises on the multifunctional apparatus “Huber” with a biologically reverse relation and aimed at restoring the postural balance at osteosarcopenia in postmenopause.

The methods of the system analysis are used to evaluate the effectiveness of complex therapy and rehabilitation of osteosarcopenia in postmenopause. The use of the hierarchy analysis method allowed to determine the coefficients of the importance of the made criteria from the point of view of the traumatologist and the rehabilitation therapist and the most important, the significance coefficients of the developed criteria taking into account the requirements of two experts at the same time.

**Key words:** osteosarcopenia, postmenopause, rehabilitation, apparatus “Huber”.

### ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ І СКОРОЧЕНЬ

БЗЗ	— біологічний зворотний зв'язок
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
МС	— метаболічний синдром
МЦКТ	— мінеральна щільність кісткової тканини
НВД	— недостатність вітаміну D
ОБ	— остеобласти
ОВД	— оптимальний рівень вітаміну D
ОК	— остеокальцин
ОМ	— остеомаліяція
ОП	— остеопороз
Оп	— остеопенія

ОПГ	— остеопротегерин
ОСП	— остеосаркопенія
ОСПЖ	— остеосаркопенічне ожиріння
ПМ	— постменопауза
ПТГ	— паратгормон
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)
$\beta$ -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