

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна робота
на правах рукопису

БРОДСЬКА ЕЛІНА ВІКТОРІВНА

УДК: 614.2:616.71-007.234-055.2-84(043.3/.5)

ДИСЕРТАЦІЯ

**МЕДИКО-СОЦІАЛЬНЕ ОБГРУНТУВАННЯ МОДЕЛІ ПРОФІЛАКТИКИ
ОСТЕОПОРОЗУ У ЖІНОК**

229 – Громадське здоров'я

22 - Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Еліна БРОДСЬКА

Науковий керівник: д.мед.н., професор О.В. Макаренко

Дніпро — 2025

АНОТАЦІЯ

Бродська Е.В. Медико-соціальне обґрунтування моделі профілактики остеопорозу у жінок. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису. Дисертація на здобуття наукового ступеня доктор філософії за спеціальністю 229 Громадське здоров'я (22 – Охорона здоров'я). – Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро.

Дисертаційна робота виконана на кафедрі соціальної медицини, громадського здоров'я та управління охороною здоров'я Дніпровського державного медичного університету в період з 2020 по 2025 рр.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Виконання роботи проводиться в рамках НДР кафедри соціальної медицини, громадського здоров'я та управління охороною здоров'я: «Наукове обґрунтування організаційно-методичних основ системи безперервного підвищення якості надання медичної допомоги», № держреєстрації 0119U101403, термін виконання 01.01.2020 р. – 31.12.2023 р. та «Наукове обґрунтування стратегій збереження та відновлення громадського здоров'я через вплив на детермінанти ефективності системи охорони здоров'я», № держреєстрації 0123U104849, термін виконання 01.01.2024 р. – 31.12.2027 р.

Дизайн дослідження складається з чотирьох етапів: соціологічні дослідження, епідеміологічне дослідження, клініко-економічні дослідження та експертна оцінка фахівців. Було розроблено стандартизовану анкету, яка містила запитання, спрямовані на оцінку рівня обізнаності респондентів щодо розвитку дефіцитних мінеральних станів у жінок на фоні менопаузи, гінекологічний анамнез, особливості харчування, особливості способу життя та факти самостійного або за призначенням лікаря препаратів кальцію в якості профілактики остеопорозу. Анкета включала як закриті, так і напіввідкриті запитання.

Опитування проводилося серед жінок двох вікових категорій: I група (від 49 до 60 років) та II (від 61 років і старше). Збір даних здійснювався у електронному форматі за допомогою Google Forms.

Метод порівняльної оцінки якості двох і більше методів медикаментозного лікування на основі комплексного взаємопов'язаного обліку результатів лікування та витрат на його реалізацію. Фармакоекономічний аналіз допомагає ефективніше використовувати виділені фінансові кошти і зробити вибір і використання лікарського препарату раціональнішим, що обумовлює клінічну ефективність, безпеку та економічну доцільність терапії.

Методом управлінського обліку, який найчастіше застосовується для аналізу структури витрат на медикаментозні препарати в медичній установі, є ABC-аналіз. Метод передбачає ранжування застосовуваних лікарських засобів у порядку зменшення витрат на них з подальшим розподілом на три групи: «А» – максимально витратні, на які в цілому припадає 80% кошторису; «В» – менш витратні (15% бюджету) і «С» – мінімально витратні (5%). До групи «А» повинні належати препарати з ефективністю, підтвердженою відповідно до принципів доказової медицини; якщо до цієї групи потрапляють препарати з недоведеною ефективністю, то це свідчить про недоцільне витрачання коштів.

Метод експертних оцінок – для визначення перспектив внутрішньогалузевого співробітництва стейкхолдерів, оцінки ефективності запропонованої моделі.

Рівень проінформованості жінок у період менопаузи щодо профілактики остеопорозу, сучасних методів діагностики та лікування залишається недостатнім. Із 200 опитаних лише 2 жінки (1%) проходили аналіз на остеокальцин; ще 45 респонденток повідомили, що чули про цей аналіз, однак не вважають за доцільне проводити його наразі через брак часу, фінансові труднощі або відсутність явних симптомів.

Анкетування показало, що більшість жінок (82%) відмітили препарати кальцію в комбінації з вітаміном Д3 в якості засобу вибору щодо профілактики остеопорозу. Цікавим аспектом цього питання є той факт, що кожна 4 жінка, котра приймає цю комбінацію з метою профілактики остеопорозу придбає ці засоби в мережах супермаркетів, а не в аптеці та не ознайомлюються з інструкцією. Взагалі важливо відзначити, що майже всі жінки, що приймають препарати кальцію в комбінації з вітаміном Д3 не готові визначити яка сама форма мікроелементів кальцію в препаратах що приймаються.

Гіпокальціємія, асоційована з тяжкістю перебігу захворювання, є характерною особливістю коронарвірусної інфекції. Імовірно, стабілізація цього показника (у тому числі, шляхом усунення дефіциту чи недостатності вітаміну Д) викликатиме покращення загального стану пацієнтів із COVID-19, а своєчасне виявлення гіпокальціємії та дефіциту вітаміну Д з проведенням подальшої медикаментозної корекції сприятиме попередженню патологічної втрати кісткової тканини, спричиненої інфекції SARS-CoV-2, що дозволить знизити прояви остеопорозу.

Клініко-економічна оцінка тотального ендопротезування кульшового суглобу продемонструвала, що надмірне застосування другорядних лікарських засобів категорії N, яке становило 47,1% від загальної кількості призначень, майже зрівнялось за обсягом із використанням життєво необхідних препаратів категорії V, які склали 52,9%. Це вказує на те, що значна частина ресурсів була втрачена на засоби, які не є критично важливими для лікування.

Обґрунтована модель профілактичних заходів для жінок в період менопаузи з експертною оцінкою фахівців, з урахуванням показників обізнаності жінок до змін показників мінерального складу на тлі естрогенового дефіциту, фактору ризику в анамнезі на прикладі перенесеного COVID 19 та клініко-економічною оцінкою лікування ускладнення на прикладі тотального ендопротезування.

Наукова новизна дисертаційного дослідження.

➤ проведено соціологічне дослідження, яке визначило рівні обізнаності жінок 49 років та старше щодо стану здоров'я, а саме, дефіцитних мінеральних станів в період менопаузи, особливостей харчування та фізичних навантажень;

➤ проведено епідеміологічний аналіз захворюваності на остеоартрит кульшового суглобу у жінок Дніпропетровського регіону у порівнянні з даними світових показників, Європи та України;

- визначення показників мінералізації кісток в постковідний період у жінок в менопаузі, як фактору ризику розвитку остеопорозу;

- проведений комплексний підхід за допомогою ABC аналізу щодо оцінки економічної складової ендопротезування кульшового суглобу;

- проведена експертна оцінка моделі профілактики остеопорозу у жінок;

Теоретичне та практичне дослідження наукового дослідження.

На підставі проведеного соціологічного, епідеміологічного, клініко-економічного аналізу у жінок в період менопаузи щодо стану власного здоров'я, особливостей харчування та підходів щодо контролю дефіцитних мінеральних показників визначена модель профілактичних заходів для лікарів первинної та вторинної ланки для популяризації у жінок обізнаного підходу профілактики остеопорозу в менопаузальний період.

Результати дослідження впроваджені у науково-методичну роботу кафедри соціальної медицини, громадського здоров'я та управління охороною здоров'я Дніпровського державного медичного університету; кафедри фармації та лікувальну роботу Комунального некомерційного підприємства "Міська клінічна лікарня 16" Дніпровської міської ради.

Ключові слова: громадське здоров'я жінок, менопауза, мінеральний дефіцит, надмірна вага, ожиріння, остеопороз, харчова поведінка, COVID 19, соціологічне опитування, профілактика остеопорозу, клініко-економічна оцінка, препарати кальцію, анкетування

ABSTRACT

Brodskaya E.V. Medical and social substantiation of the osteoporosis prevention model in women. – Qualification scientific work in the form of a manuscript. Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the specialty 229 Public Health (22 – Health Care). – Dnipro State Medical University, Dnipro.

The dissertation was completed at the Department of Social Medicine, Public Health and Health Care Management of Dnipro State Medical University in the period from 2020 to 2025.

Relationship of work with scientific programs, plans, topics. The work is carried out within the framework of the research of the Department of Social Medicine, Public Health and Health Care Management: "Scientific Substantiation of the Organizational and Methodological Foundations of the System of Continuous Improvement of the Quality of Medical Care", state registration number 0119U101403, implementation period 01.01.2020 - 12.31.2023 and "Scientific Substantiation of Strategies for Preservation and Restoration of Public Health through Influence on Determinants of the Efficiency of the Health Care System", state registration number 0123U104849, implementation period 01.01.2024 - 12.31.2027.

The research design consists of four stages: sociological research, epidemiological research, clinical and economic research and expert assessment of specialists. A standardized questionnaire was developed, which included questions aimed at assessing the level of awareness of respondents regarding the development of mineral deficiency states in women during menopause, gynecological history, nutritional characteristics, lifestyle characteristics, and facts of self-administration or prescription of calcium preparations as a prevention of osteoporosis. The questionnaire included both closed and semi-open questions.

The survey was conducted among women of two age categories: Group I (from 49 to 60 years old) and Group II (from 61 years old and older). Data collection was carried out in electronic format using Google Forms.

A method of comparative assessment of the quality of two or more methods of drug treatment based on a comprehensive interrelated accounting of treatment results and costs for its implementation. Pharmacoeconomic analysis helps to use allocated financial resources more efficiently and make the choice and use of a drug more rational, which determines the clinical effectiveness, safety and economic feasibility of therapy.

The management accounting method most often used to analyze the structure of drug costs in a medical institution is ABC analysis. The method involves ranking the drugs used in order of decreasing costs for them with subsequent division into three groups: “A” – the most expensive, which in total account for 80% of the estimate; “B” – less expensive (15% of the budget) and “C” – the least expensive (5%). Group “A” should include drugs with efficacy confirmed in accordance with the principles of evidence-based medicine; if drugs with unproven efficacy fall into this group, this indicates inappropriate spending of funds.

Expert evaluation method – to determine the prospects for intra-industry cooperation of stakeholders, to assess the effectiveness of the proposed model.

The level of awareness of women during menopause regarding osteoporosis prevention, modern methods of diagnosis and treatment remains insufficient. Out of 200 respondents, only 2 women (1%) underwent an osteocalcin test; Another 45 respondents reported that they had heard about this analysis, but did not consider it advisable to conduct it at this time due to lack of time, financial difficulties or the absence of obvious symptoms.

The survey showed that the majority of women (82%) noted calcium preparations in combination with vitamin D3 as the means of choice for the prevention of osteoporosis. An interesting aspect of this issue is the fact that every 4th woman who

takes this combination for the prevention of osteoporosis purchases these products in supermarket chains, not in a pharmacy, and does not read the instructions. In general, it is important to note that almost all women who take calcium preparations in combination with vitamin D3 are not ready to determine the form of calcium trace elements in the preparations they are taking.

Hypocalcemia, associated with the severity of the disease, is a characteristic feature of coronavirus infection. Presumably, stabilization of this indicator (including by eliminating vitamin D deficiency or insufficiency) will lead to an improvement in the general condition of patients with COVID-19, and timely detection of hypocalcemia and vitamin D deficiency with subsequent drug correction will help prevent pathological bone loss caused by SARS-CoV-2 infection, which will reduce the manifestations of osteoporosis.

The clinical and economic evaluation of total hip arthroplasty demonstrated that the excessive use of secondary drugs of category N, which accounted for 47.1% of the total number of prescriptions, was almost equal in volume to the use of vital drugs of category V, which accounted for 52.9%. This indicates that a significant part of the resources was wasted on drugs that are not critically important for treatment.

A substantiated model of preventive measures for women during menopause with expert assessment of specialists, taking into account indicators of women's awareness of changes in mineral composition against the background of estrogen deficiency, risk factors in the anamnesis on the example of a person with COVID 19 and a clinical and economic evaluation of the treatment of complications on the example of total hip arthroplasty.

Scientific novelty of the dissertation research.

- a sociological study was conducted to determine the levels of awareness of women aged 49 and older regarding their health, namely, mineral deficiencies during menopause, nutritional characteristics and physical activity;

- an epidemiological analysis of the incidence of hip osteoarthritis in women in the Dnipropetrovsk region was conducted in comparison with global, European and Ukrainian data;
- determination of bone mineralization rates in the post-COVID period in menopausal women as a risk factor for osteoporosis;
- a comprehensive approach using ABC analysis was conducted to assess the economic component of hip replacement;
- an expert assessment of the osteoporosis prevention model in women was conducted;

Theoretical and practical study of the scientific study.

Based on the sociological, epidemiological, clinical and economic analysis of women during menopause regarding their own health status, nutritional characteristics and approaches to controlling deficient mineral indicators, a model of preventive measures for primary and secondary care physicians has been determined to popularize an informed approach to osteoporosis prevention in women during the menopause.

The results of the study have been implemented in the scientific and methodological work of the Department of Social Medicine, Public Health and Health Care Management of Dnipro State Medical University; the Department of Pharmacy and the medical work of the Municipal Non-profit Enterprise "City Clinical Hospital 16" of the Dnipro City Council.

Keywords: women's public health, menopause, mineral deficiency, overweight, obesity, osteoporosis, eating behavior, COVID 19, sociological survey, osteoporosis prevention, clinical and economic assessment, calcium preparations, questionnaire

**СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ,
ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

Наукові праці, у яких опубліковано основні наукові результати дисертації

1. Бродська Е.В., Макаренко О.В. Медико-соціальне значення остеопорозу та його ускладнення на фоні коронавірусної інфекції / Public Health Journal. (2024) № 2: С. 28-33 <https://doi.org/10.32782/pub.health.2024.2.4> (*Особистий внесок – аналіз літературних джерел, планування дослідження, формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, написання статті*)
2. Бродська Е.В., Макаренко О.В., Дронов С.М. Клініко-економічний аналіз призначення лікарських засобів післяопераційної підтримки тотального ендопротезування кульшового суглоба. Медичні перспективи. 2025. Т. 30, № 2. С. 164-170. DOI: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2025.2.333657> (*Особистий внесок – аналіз літературних джерел, планування дослідження, формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, написання статті*)
3. Бродська Е.В., Макаренко О.В. Особливості харчової поведінки у жінок з надмірною вагою в період менопаузи щодо профілактики остеопорозу // Вісник проблем біології і медицини (2025), Випуск 2, 177, 446-452 <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2025-2-177-446-452> (*Особистий внесок – аналіз літературних джерел, планування дослідження, формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, написання статті*).
4. Бродська ЕВ, Макаренко ОВ. Профілактика остеопорозу у жінок в період менопаузи: обізнаність та самолікування. Медицина сьогодні і завтра.2025;94(2):8с. <https://doi.org/10.35339/msz.2025.94.2.brm> (*Особистий внесок – аналіз літературних джерел, планування дослідження, формування*

груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, написання статті)

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

5. Бродська Е.В. Оцінка показників змін обміну кальцію у жінок в залежності від гормональних факторів (власні дослідження) / Proceedings of XII International Scientific and Practical Conference Chicago «MODERN DIRECTIONS OF SCIENTIFIC RESEARCH DEVELOPMENT», USA 18-20 May 2022 P. 92-94.
6. Бродська Е. В. Патогенетичні особливості кісткового метаболізму за умов коронавірусної інфекції // The 5th International scientific and practical conference “Scientific progress: innovations, achievements and prospects” (February 6-8, 2023) MDPC Publishing, Munich, Germany. 2023. 447 p. С. 56-60.
7. Бродська Е.В., Макаренко О.В. Ускладнення остеопорозу на фоні коронавірусної інфекції // Громадське здоров'я: від аналізу минулого до розуміння майбутнього: збірник матеріалів Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю, м. Дніпро, 10 жовтня 2024 р. / за ред. Крячкової Л.В. МОЗ України: ДДМУ. Дніпро, 2024. С. 21-22. ISBN 978-617-8489-59-5
8. Бродська Е.В., Макаренко О.В. Підходи до лікування остеопорозу та його ускладнення на фоні коронавірусної інфекції // Збірник матеріалів І науково-практичної конференції «ФАРМІННОВАЦІЇ: ВІД ОСВІТНЬОГО ПРОЦЕСУ ДО НАУКОВИХ ДОСЯГНЕНЬ» 03 – 04 грудня 2024 р., м. Вінниця, Україна

ЗМІСТ

	С.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	15
ВСТУП	16
РОЗДІЛ 1 МЕДИКО-СОЦІАЛЬНІ ТА СОЦІАЛЬНО-ЕКОНОМІЧНІ АСПЕКТИ ОСТЕОПОРОЗУ У ЖІНОК ПОСТМЕНОПАУЗНОГО ПЕРІОДУ (огляд літератури)	22
1.1. Епідеміологія, патофізіологічні та соціальні аспекти ризику розвитку остеопорозу у жінок	22
1.2. Роль кальцію і вітаміну D у підтриманні кісткового гомеостазу та медико-соціальна значимість їх дефіциту в розвитку постменопаузного остеопорозу	35
1.3. Соціально-економічний аналіз та оцінка наслідків перебігу остеопорозу у жінок	43
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	49
РОЗДІЛ 3 АНАЛІЗ ТА ОЦІНКА ВПЛИВУ ХАРЧОВОЇ ПОВЕДІНКИ І САМОЛІКУВАННЯ У ЖІНОК З НАДМІРНОЮ МАСОЮ/ОЖИРІННЯМ В ПЕРІОД МЕНОПАУЗИ НА ПРОФІЛАКТИКУ ОСТЕОПОРОЗУ	54
3.1. Особливості впливу харчових звичок, вподобань, обізнаності щодо принципів здорового харчування у жінок з надмірною вагою/ожирінням в період менопаузи на мінеральну щільність кісткової тканини	54

	3.2. Аналіз та оцінка причин і поширеності самолікування щодо профілактики остеопорозу у жінок в період менопаузи	66
РОЗДІЛ 4	АНАЛІЗ ВПЛИВУ ОСТЕОПОРОЗУ НА ЧАСТОТУ РОЗВИТКУ КЛІНІЧНО-МАНІФЕСТНОЇ КОРОНАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ SARS-CoV-2 ТА ОЦІНКА РИЗИКУ ЗНИЖЕННЯ МАСИ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ПАЦІЄНТОК З COVID-19	79
	4.1. Патогенетичні особливості кісткового метаболізму за умов коронавірусної інфекції	80
	4.2. Зміни показників мінерального обміну, асоційовані з COVID-19, та оцінка їх впливу на зниження рівня кісткової маси і ризик розвитку остеопорозу	86
	4.3. Аналіз впливу фармакотерапії остеопорозу на частоту розвитку маніфестної коронавірусної інфекції	92
РОЗДІЛ 5	КЛІНІКО-ЕКОНОМІЧНИЙ АНАЛІЗ ПРИЗНАЧЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОЇ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ ПІДТРИМКИ ТОТАЛЬНОГО ЕНДОПРОТЕЗУВАННЯ КУЛЬШОВИХ СУГЛОБІВ	97
	5.1. Епідеміологічний стан захворювань кульшового суглобу, як фактору ризику перелому шийки кульшового суглобу	97
	5.2. ABC / VEN аналіз лікування ендопротезування	

кульшового суглобу	100
5.3.	
РОЗДІЛ 6 МОДЕЛЬ ПРОФІЛАКТИКИ ОСТЕОПОРОЗУ У ЖІНОК	117
ВИСНОВКИ	122
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	124
СПИСОК ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ	125
ДОДАТКИ	150

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

FRAX	Інструмент оцінки ризику переломів
ВООЗ	Всесвітня організація охорони здоров'я
IOF	International Osteoporosis Foundation
EFPIA	The European Federation of Pharmaceutical Industry Associations
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
МЩК	Мінеральна щільність кістки
ОС	остеокальцин
ІМТ	індекс маси тіла
ГТХ	глобальний тягар хвороб
КМ	кишкова мікробіота
ТЕП	тотальне ендопротезування

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми. Поширеність остеопорозу у світі досягла межі, яка дозволяє говорити про епідемічний характер даної патології. Остеопороз носить епітет «прихованої безмовної епідемії» сьогодення, що пов'язано з неухильним прогресивним зростанням його поширеності та відсутністю специфічних клінічних проявів, починаючи з дебюту патологічних змін і аж до моменту виникнення переломів. З урахуванням певних статевих гормонозалежних особливостей, жінки у порівнянні з чоловіками більшою мірою схильні до остеопоротичних змін [2, 11 – 15], в структурі яких основне місце (до 85 %) займає первинний остеопороз пострепродуктивного періоду – постменопаузний та сенільний [16, 17].

Профілактика остеопорозу є основним завданням громадського здоров'я у вирішенні проблеми цього захворювання. Її можна розділити на первинну та вторинну:

До первинних заходів відносять:

- Контроль за адекватним вживанням кальцію та вітаміну Д, починаючи з дитинства;
- Забезпечення організму кальцієм у період вагітності та годування груддю;
- Активний спосіб життя, регулярне виконання фізичних вправ з помірним навантаженням;
- Максимальне запобігання дії чинників ризику

Показання для проведення вторинної профілактики є наявність достовірних факторів ризику, що забезпечується використанням різних медичних технологій, які несуть економічне навантаження для пацієнтів та системи охорони здоров'я.

Незважаючи на наявні рекомендації щодо менеджменту остеопорозу, за даними багатьох дослідників, у світі існують значні проблеми з недостатньою

діагностикою захворювання та ініціацією антиостеопоротичного лікування. Останні посилились під час пандемії COVID-19. Дані IOF свідчать як про зменшення потенціалу використання діагностичних методик, зокрема FRAX [3], так і про обмеження у наданні медичної допомоги.

Підсумовуючи, дані щодо показників захворювання на остеопороз у жінок та можливі ускладнення, в тому числі переломи та ендопротезування кульшового суглобу та інш., є значним економічним тягарем як для окремих осіб та їхніх родин, так і для держави. Інвестиції в профілактику, ранню діагностику та оптимізацію лікування є важливими шляхами зменшення цього тягара та покращення якості життя жінок в період менопаузи.

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

Виконання роботи проводиться в рамках НДР кафедри соціальної медицини, громадського здоров'я та управління охороною здоров'я: «Наукове обґрунтування організаційно-методичних основ системи безперервного підвищення якості надання медичної допомоги», № держреєстрації 0119U101403, термін виконання 01.01.2020 р. – 31.12.2023 р. та «Наукове обґрунтування стратегій збереження та відновлення громадського здоров'я через вплив на детермінанти ефективності системи охорони здоров'я», № держреєстрації 0123U104849, термін виконання 01.01.2024 р. – 31.12.2027 р.

Мета дослідження. Медико-соціальне обґрунтування моделі профілактичних заходів щодо остеопорозу у жінок на підставі соціологічного, епідеміологічного та клініко-економічного аналізу.

Завдання дослідження.

- 1) Проаналізувати соціологічну оцінку обізнаності жінок щодо профілактики остеопорозу;
- 2) Визначити рівень самолікування препаратами кальцію у жінок в період менопаузи;

- 3) Оцінити зміни мінеральної щільності кісток у жінок в постковідний період;
- 4) Визначити клініко-економічну складову витрат на лікування ендопротезування кульшового суглобу на тлі остеопорозу;
- 5) Обґрунтувати модель профілактичних заходів щодо остеопорозу з регулювання аспектів самолікування мінерального дефіциту у жінок в період менопаузи.

Об'єкт дослідження. захворюваність жінок на остеопороз в системі громадського здоров'я

Предмет дослідження. соціологічні аспекти, обізнаність щодо стану здоров'я, профілактичні заходи, самолікування, особливості харчування, клініко-економічна оцінка, фінансова складова.

Методи дослідження: системний підхід і порівняльний аналіз – для комплексної оцінки об'єкту та предмету дослідження, щодо визначення профілактичних та економічних показників здоров'я у жінок

- ✓ бібліосемантичний – для аналізу наукових розробок та досвіду з оцінки та забезпечення епідеміологічної складової захворюваності;
- ✓ соціологічний – для вивчення погляду обізнаності жінок щодо стану здоров'я, особливостей харчування, підходів профілактики мінеральних дефіцитів;
- ✓ епідеміологічний – для визначення показників остеоартриту кульшового суглобу у жінок;
- ✓ метод експертних оцінок
- ✓ клініко-економічний – для визначення фінансових витрат, а саме оцінка лікарських призначень при ендопротезуванні кульшового суглобу;
- ✓ медико-статистичний – для кількісного аналізу інформації, зібраної на різних етапах дослідження.

Наукова новизна дисертаційного дослідження.

➤ проведено соціологічне дослідження, яке визначило рівні обізнаності жінок 49 років та старше щодо стану здоров'я, а саме, дефіцитних мінеральних станів в період менопаузи, особливостей харчування та фізичних навантажень;

➤ проведено епідеміологічний аналіз захворюваності на остеоартрит кульшового суглобу у жінок Дніпропетровського регіону у порівнянні з даними світових показників, Європи та України;

- визначення показників мінералізації кісток в постковідний період у жінок в менопаузі, як фактору ризику розвитку остеопорозу;
- проведений комплексний підхід за допомогою ABC аналізу щодо оцінки економічної складової ендопротезування кульшового суглобу;
- проведена експертна оцінка моделі профілактики остеопорозу у жінок;

Теоретичне та практичне дослідження наукового дослідження.

На підставі проведеного соціологічного, епідеміологічного, клініко-економічного аналізу у жінок в період менопаузи щодо стану власного здоров'я, особливостей харчування та підходів щодо контролю дефіцитних мінеральних показників визначена модель профілактичних заходів для лікарів первинної та вторинної ланки для популяризації у жінок обізнаного підходу профілактики остеопорозу в менопаузальний період.

Результати дослідження впроваджені у науково-методичну роботу кафедри соціальної медицини, громадського здоров'я та управління охороною здоров'я Дніпровського державного медичного університету; кафедри фармації та лікувальну роботу Комунального некомерційного підприємства "Міська клінічна лікарня 16" Дніпровської міської ради.

Особистий внесок дисертанта.

Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею здобувача. Дисертантка разом з науковим керівником (д.мед.н, професором Макаренко О.В.) була визначена мета і завдання наукової роботи, розроблена

загальна методика дослідження, окреслені предмет та об'єкти дослідження. Особисто здобувачкою проведений патентно-інформаційний та літературний пошук, виконані соціологічні, епідеміологічні та клініко-економічні дослідження, проведено узагальнення, аналіз та систематизація отриманих результатів, подана їх наукова інтерпретація, сформульовані висновки роботи та практичні рекомендації. За науковими працями, що опубліковані у співавторстві, у дисертаційній роботі наведені лише ті положення, що є результатом особистих досліджень здобувача

Апробація результатів дисертаційного дослідження.

Основні положення та результати дослідження представлено і обговорено на науково-практичних конгресах і конференціях різного рівня:

- Proceedings of XII International Scientific and Practical Conference Chicago «MODERN DIRECTIONS OF SCIENTIFIC RESEARCH DEVELOPMENT», USA 18-20 May 2022
- The 5th International scientific and practical conference “Scientific progress: innovations, achievements and prospects” (February 6-8, 2023) MDPC Publishing, Munich, Germany. 2023.
- Громадське здоров'я: від аналізу минулого до розуміння майбутнього: збірник матеріалів Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю, м. Дніпро, 10 жовтня 2024 р.
- I науково-практична конференція «ФАРМІННОВАЦІЇ: ВІД ОСВІТНЬОГО ПРОЦЕСУ ДО НАУКОВИХ ДОСЯГНЕНЬ» 03 – 04 грудня 2024 р., м. Вінниця, Україна

Публікації. За темою дисертації опубліковано 8 наукових праць: 4 статті у фахових виданнях, рекомендованих МОН України (1 стаття SCOPUS), 4 тези доповідей у матеріалах з'їздів та науково-практичних конференцій.

Структура та зміст дисертаційної роботи.

Дисертація складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів досліджень, 4 розділів власних досліджень, узагальнення та аналізу отриманих результатів, висновків, списку використаних літературних джерел, що включає 210 посилання (з них 34 із кириличною графікою, 176 - із латинською) та додатків. Робота викладена на 158 сторінках комп'ютерного тексту, ілюстрована 11 таблицями та 21 рисунками

РОЗДІЛ 1

МЕДИКО-СОЦІАЛЬНІ ТА СОЦІАЛЬНО-ЕКОНОМІЧНІ АСПЕКТИ ОСТЕОПОРОЗУ У ЖІНОК ПОСТМЕНОПАУЗНОГО ПЕРІОДУ (огляд літератури)

1.1. Епідеміологія, патофізіологічні та соціальні аспекти ризику розвитку остеопорозу у жінок

Сучасні стандарти позиціонують остеопороз як актуальну міждисциплінарну проблему, яка за своїми медичними та соціально-економічними наслідками займає одне із провідних місць в ієрархії неінфекційних захворювань, поступаючись лише патології серцево-судинного та онкологічного профілю і цукровому діабету. За визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), остеопороз – це прогресуюче захворювання скелету, що характеризується низькою кістковою масою та мікроархітектурними порушеннями кісткової тканини з подальшим підвищенням ламкості кісток і схильністю до переломів [1-7].

Поширеність остеопорозу у світі досягла межі, яка дозволяє говорити про епідемічний характер даної патології. Остеопороз носить епітет «прихованої безмовної епідемії» сьогодення, що пов'язано з неухильним прогресивним зростанням його поширеності та відсутністю специфічних клінічних проявів, починаючи з дебюту патологічних змін і аж до моменту виникнення переломів. З урахуванням певних статевих гормонозалежних особливостей, жінки у порівнянні з чоловіками більшою мірою схильні до остеопоротичних змін [2, 8 - 12], в структурі яких основне місце (до 85 %) займає первинний остеопороз пострепродуктивного періоду – постменопаузний та сенільний [13].

Як свідчать результати досліджень, проведених International Osteoporosis Foundation (IOF) та The European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA) [14], у 2010 році в країнах Євросоюзу на остеопороз страждали близько 22 мільйонів жінок та 5,5 мільйонів чоловіків віком від 50 до 84 років (рис. 1.1). У зв'язку із загальним старінням європейської популяції, експерти вважають, що до 2025 року кількість чоловіків та жінок з остеопорозом зросте на 23% – до 33,9 мільйонів, а кількість остеопоротичних переломів – на 28% (з 3,5 мільйонів у 2010 році до 4,5 мільйонів 2025 року).

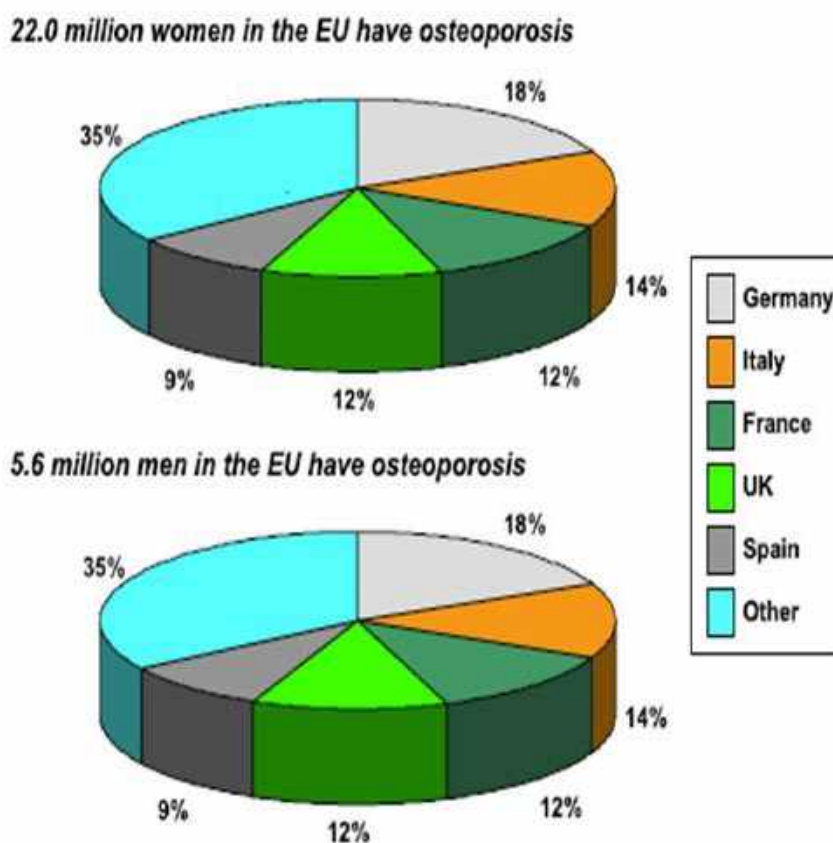


Рис. 1.1. Поширеність остеопорозу в країнах Європейського Союзу за даними IOF і EFPIA (за E. Hernlund et al., 2013 [18])

За інформацією National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), у США в 2017-2018 роках остеопороз спостерігався у 16% жінок та у 4% чоловіків, а остеопенія – у 61% та 39% відповідно [15].

У Китаї 50,1% жінок і 22,5% чоловіків старше 50 років страждають на остеопороз [16]. В Японії у 35% жінок відзначаються остеопоротичні зміни у хребті та у 9,5 % – стегновій кістці [17, 18]. В Індії остеопенія виявляється у 52%, а остеопороз – у 29% жінок [19].

Слід зазначити, що в країнах Латинської і Південної Америки та Близького Сходу, незважаючи на достатню інсоляцію, остеопороз також має високу поширеність. Так, у країнах Латинської Америки остеопенічні зміни хребців зустрічаються у 45,5-49,7 %, а остеопоротичні – у 12,1-17,6 % жінок віком 50 років і старше; остеопенія шийки стегнової кістки – у 46,0-57,2 %, остеопороз цієї ж локалізації – у 7,9-22,0 % [20]. В Аргентині остеопенія діагностується приблизно у 50%, остеопороз – у 25% жінок старше 50 років [21]. У Єгипті у 53,9% жінок постменопаузного періоду спостерігається остеопенія, а у 28,4% – остеопороз [22]. Загальна кількість людей з остеопенією у цій країні становить від 900000 до 1 мільйона [23].

Частка остеопорозу й остеопеній залежно від віку в жіночого населення України

■ норма
■ остеопенія
■ остеопороз

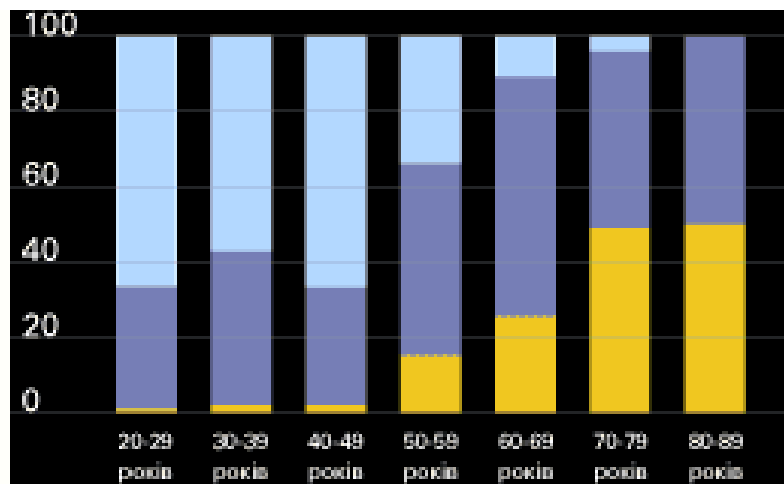


Рис. 1.2. Поширеність остеопорозу й остеопеній в різних вікових категоріях популяції жінок України (за В.В. Поворознюком, 2005 [24])

В.В. Поворознюк та В.Н. Коваленко і співавт. зазначають, що в Україні в популяції жінок 50-59 років поширеність остеопорозу складає 13,4%, причому з віком частка пацієнток зазначеного контингенту збільшується – до 53% (рис. 1.2). Так, повідомляється, що остеопорозом страждає близько 25% представниць вікової категорії віком 60-69 років, 50% жінок 70-79 років і 53% – 80-89 років [24]

Остеопороз вважається поліетіологічним захворюванням, розвиток якого залежить від генетичної схильності, способу життя, фізичної активності, ендокринологічного статусу, наявності супутніх захворювань, прийому лікарських препаратів, старіння людини та індивідуальної тривалості життя [5, 8, 25]. Важливою характеристикою остеопоротичних змін є зниження мінеральної щільності кістки (МЩК) – еквівалента кісткової маси. Остеопорозу передуює остеопенія – стан кістки з мінеральною щільністю, нижчою за встановлені значення фізіологічної норми. Згідно існуючим рекомендаціям Міжнародного товариства клінічної денситометрії, використання терміна «остеопенія» зберігається, однак, поряд з цим, застосовуються такі визначення, як «низька кісткова маса» або «низька кісткова щільність» [26, 27]. Зменшення кісткової маси виникає внаслідок порушення ремоделювання кісткової тканини – безперервного процесу, який забезпечує стан кісткової системи дорослої людини [28].

Кісткова тканина – особливий вид сполучної тканини, що розвивається з мезенхіми на місці хрящового зачатка та складається з клітин, міжклітинного органічного матриксу і основної мінералізованої міжклітинної речовини. Клітинними елементами кісткової тканини є остеобласти, остеоцити і остеокласти [29].

Ремоделювання кістки відбувається в базовій багатоклітинній одиниці, яка представляє собою мікропорожнину, в котрій знаходяться остеокласти, остеобласти та остеоцити. При ремоделюванні за умов фізіологічної норми резорбована кістка повністю заміщається новою в тому ж об'ємі і в тій же локалізації. Ці процеси контролюють молекули, які екскретуються остеокластами,

що індукують кісткоутворення на рівні базової багатоклітинної одиниці або шляхом залучення остеопрогеніторних клітин та остеобластів, або стимулюючи їх диференціювання та активацію [30].

При резорбції кістки з позаклітинного матриксу вивільняються трансформуючий чинник росту β (TGF- β) та інсуліноподібний фактор росту-1 (IGF-1), тоді як такі фактори, як кардіотрофін-1, сфінгозин-1-фосфат, BMP6 та Wnt10b секретуються остеокластами [31]. Білки ephrin-B1 та ephrin-B2 розташовані на клітинній мембрані і функціонують тільки локально для забезпечення переходу від кісткової резорбції до фази остеогенезу в базовій багатоклітинній одиниці [32].

Eph-рецептори відносяться до сімейства рецепторів-тирозинкіназ (EphA- та EphB-рецептори), які активуються ephrin-лігандами. Як правило, EphA-рецептори (EphA1-A8, A10) взаємодіють з ephrinA (ephrinA1-A5), EphB-рецептори (EphB1-B6) – з лігандами ephrinB (ephrinB1-B3) на поверхні клітини, ініціюючи двонаправлену сигналізацію: пряму через Eph-рецептори та реверсивну через ephrin-ліганд [33, 34]. Двонаправлена сигналізація між лігандами ephrin-B2 остеобластів та рецепторами EphB4 остеокластів пригнічує остеокластичну резорбцію кістки та збільшує остеобластогенез, забезпечуючи перехід між цими двома станами. При цьому паратиреоїдний гормон індукує утворення ephrin-B2 в остеобластах та посилює кісткоутворення, а ephrin-A2 діє як інгібітор кісткового формування [35].

Ремоделювання в губчастих кістках у середньому триває 200 днів, резорбція – 30-40 днів, період формування – близько 150 днів. У кортикальному шарі ремоделювання відбувається швидше та займає близько 120 днів [36].

Маркерами формування кістки (bone formation markers) є ферменти остеобластів або побічні продукти активних остеобластів, які включають загальну лужну фосфатазу (ALP), кістково-специфічну лужну фосфатазу (BALP), остеокальцин (OC), N-кінцевий пропептид проколагену 1 типу (P1NP) та C-

кінцевий пропептид проколагену 1 типу (P1CP). Маркери кісткової резорбції (bone resorption markers) – це, в основному, продукти деградації кісткового колагену (гідроксипролін НУР, гідроксилізин НУЛ, деоксипіридинолін DPD, піридинолін РУД, карбокси-термінальний телопептид колагену I типу СТХ, аміно-термінальний телопептид колагену I типу NTX) або ж ферменти остеокластів (тартрат-резистентна кисла фосфатаза TRAP 5b та катепсин К СТСК). Регуляторами кісткового обміну (regulators of bone turnover) є ліганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа В (RANKL), остеопротегерин (OPG), диккопф-1 (DKK-1) та склеростин (SCL). DKK-1 і SCL продукуються остеоцитами та інгібують wnt-сигнал. Остеоцити регулюють кістковий обмін при прямому контакті з іншими кістковими клітинами та за рахунок продукції різних факторів – диккопф-1 (DKK-1) та склеростин (SCL), білок матриксу дентину 1 (dentin matrix protein 1 DMP1), матричний позаклітинний фосфоглікопротеїн (matrix extracellular phosphoglycoprotein MEPE) [37, 38] (рис. 1.3).

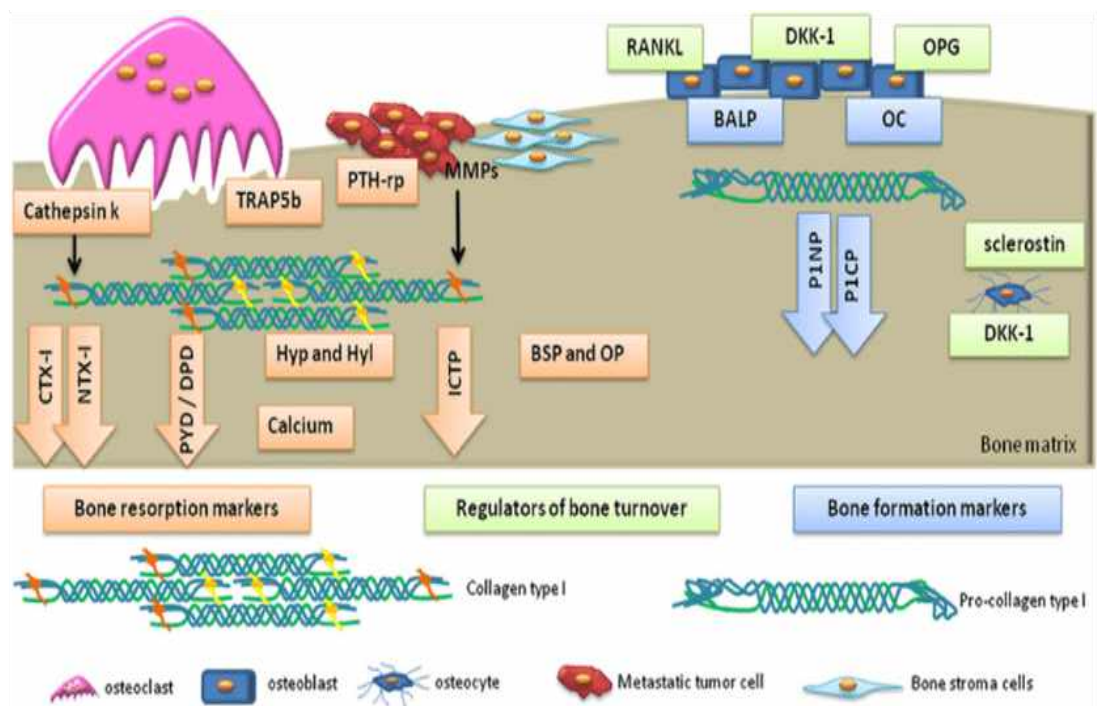


Рис. 1.3. Біохімічні біомаркери кісткового обміну (за T.R. Kuo, 2017 [38])

При остеопорозі процес ремоделювання стає незбалансованим, що призводить до поступових втрат маси кісток та зниженню їх мінеральної щільності внаслідок посиленої кісткової резорбції та/або недостатнього кісткового формування. Було ідентифіковано декілька сигнальних шляхів, що лежать в основі первинного остеопорозу – остеопротегерин/рецептор ядерного фактора В (RANK)/RANK ліганд (RANKL), кісткові морфогенні білки, канонічний wnt-сигнальний шлях [39].

Зокрема, як свідчать результати генетичних досліджень, поліморфізми Wnt10b (біомаркера змін регуляції кісткового обміну) впливають на зниження рівня кісткової маси та ризик розвитку остеопорозу [40]. Ймовірно, Wnt10b є модулятором регенерації кістки та її гомеостазу. Дефіцит β -катеніну призводить до зупинки розвитку остеобластів на ранній стадії в мезенхімальних остеобластичних попередниках та викликає порушення дозрівання і мінералізації остеобластів [41].

Крім того, доведено, що мезенхімальні ствові клітини у пацієнтів з остеопорозом характеризуються розладами функціонування, причому це пошкодження пов'язано із сигналізацією BMP – кісткових морфогенетичних білків (bone morphogenetic proteins) [42]. Однак були описані антагоністи BMP, зокрема, noggin (NOG) та гремлін (GREM). Як показано в дослідженнях трансгенних мишей, надмірна експресія NOG, призводить до зменшення мінеральної щільності кістки через підвищене інгібування утворення кісток [43]. Одноклітинні нуклеотидні поліморфізми в NOG-гені асоційовані з фенотипами пацієнтів, які страждають остеопорозом [44]. GREM виявляється в скелеті, а його гіперекспресія викликає остеопенію та переломи. Генетичні варіанти GREM2 асоціюються з мінеральною щільністю кісткової тканини, а GREM2 вважається геном, що збільшує ризик остеопорозу [45].

У пацієнтів із дефіцитом остеопротегерину спостерігається остеопороз із надмірною кількістю остеокластів. При цьому зниження вмісту OPG асоціюється з

підвищенням RANKL [46, 47]. Крім того, збільшується рівень низки прозапальних цитокінів, зокрема, TNF- α , IL-1, IL-4 та IL-6 [48, 49].

Продемонстровано також, що порушення субпопуляцій Т-клітин та їх прозапальних цитокінів пов'язані з розвитком остеопорозу. Так, опосередковано через цитокіни, що секретуються Th1 і Th2-клітинами кісткової тканини, включаючи RANKL, зазначені субпопуляції впливають на утворення і активність остеокластів [50, 51] (рис. 1.4).



Рис. 1.4. Механізм цитокінзалежної резорбції кісткової тканини при остеопорозі (за А.Р. Хиць, 2021 [5])

До того ж, особлива лінія прозапальних Т-хелперів – Th17-клітини – нещодавно визначена як потенційна субпопуляція Т-лімфоцитів, яка відіграє роль у руйнуванні кістки [52]. Встановлено, що Th17-клітини продукують IL-17, однією з функцій якого є опосередкований вплив на диференціювання остеокластів [53]. Показово, що Th17-хелпери також продукують RANKL, що безпосередньо сприяє втраті кісткової маси. При цьому саме при постменопаузальному остеопорозі у кістковому мозку та периферичній крові виявляється висока популяція Th17. Загалом Th1/Th2/Th17-клітини та їх цитокіни можуть відігравати ключову роль як

сильні проостеокластогенні медіатори, які лежать в основі патогенезу розвитку остеопорозу (рис. 1.5).

Патогенетична концепція постменопаузного остеопорозу складна і різноманітна. Комплексний вплив численних ендогенних та екзогенних факторів протягом життя впливає на зростання поширеності остеопорозу. Існує ціла низка чинників, що викликають втрату кісткової маси [25, 28, 54], які поділяються на некеровані (котрі не модифікуються) та керовані (потенційно змінювані).

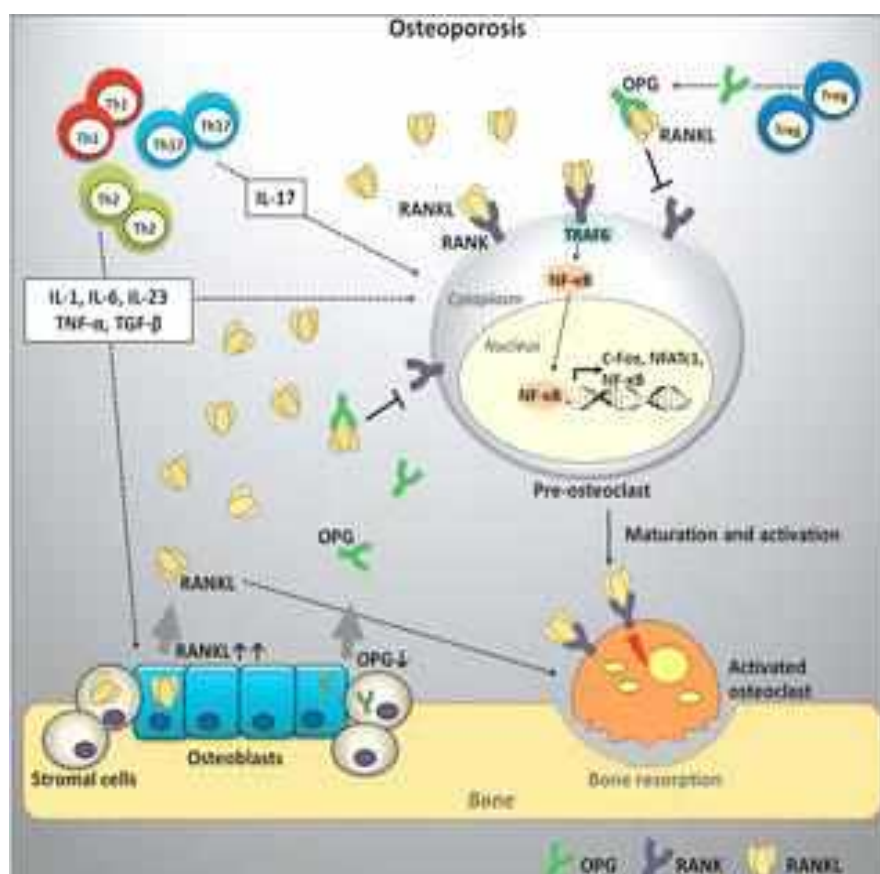


Рис. 1.5. Регуляція гомеостазу кістки за участю системи OPG/RANK/RANKL (за J. Phetfong, 2016 [39])

До некерованих належать: жіноча стать, вік, генетична схильність, європеїдна раса, передчасна менопауза, гіпогонадізм. Група факторів, що модифікуються, об'єднує: низький індекс маси тіла, знижена фізична активність,

дефіцит у раціоні кальцію та вітаміну D, паління, прийом ряду лікарських препаратів, що впливають на кістковий обмін, шкідливі фактори середовища [28].

В ряду некерованих чинників у формуванні остеопорозу важливе факторне навантаження відіграють стать та вік. Численними денситометричними дослідженнями продемонстровано, що жінки більше чоловіків схильні до остеопоротичних змін; особливо ж ця відмінність проявляється з настанням менопаузи [2, 8, 10, 11, 13].

Причинами більшої схильності жінок до остеопоротичних змін вважаються особливості кісткової геометрії, менша ширина кістки, нижча пікова кісткова маса і більше виражені, порівняно з чоловіками, вікові інволюційні зміни, що виникають після настання менопаузи [55, 56].

Поступове зниження мінеральної щільності кісток починається після досягнення піку кісткової маси та тривалого плато рівня МЩК – в середньому, після 40-річного віку. Середня швидкість втрати кісткової маси у жінок достовірно вища, ніж у чоловіків, і складає 0,86-1,21% та 0,04-0,90% на рік відповідно. Це пов'язано зі зниженням остеопротективного впливу естрогенів після згасання репродуктивної функції та більшою тривалістю життя. При цьому перші 5 років постменопаузного періоду губчаста тканина у хребцях щорічно зменшується на 35%, кортикальна – на 1,5%, а в подальшому – на 0,5-2,2% [57, 58]. Значне зниження мінеральної щільності кісткової тканини у жінок починається після 50 років, у чоловіків – 61-70 років [11, 13, 15], а найбільший ризик остеопорозу виникає після 65 років в обох гендерних групах.

У білих американських жінок при визначенні мінеральної щільності стегнової кістки остеопороз був виявлений у 20% обстежених, остеопенія – у 49,6%. Показово, що у американських чоловіків остеопороз діагностувався лише у 3,5% респондентів, остеопенія – у 30,4%, причому у чоловічій групі не спостерігалось суттєвих расових відмінностей [59].

Отже, у літературних публікаціях накопичені переконливі дані, що свідчать про гендерну та вікову обумовленість остеопорозу. Істотним некерованим фактором ризику формування постменопаузного остеопорозу є також гіпоестрогенія, яка обумовлюється, насамперед, природним ослабленням функції жіночих статевих залоз. При цьому дефіцит естрогену супроводжується зменшенням інгібування остеокластів і гальмуванням активності остеобластів, сенсibiliзацією кісткової тканини до впливу паратиреоїдного гормону і прорезорбтивних цитокінів, що індукує прискорення та відокремлення процесів кісткового ремоделювання, внаслідок чого суттєво зменшується мінеральна щільність кістки, передусім, за рахунок декальцифікації, втрачається трабекулярна мережа та зростає ламкість кісток, що й призводить до розвитку остеопенії та остеопорозу. На думку І.С. Пилипчук і співавт., за дефіциту естрогену кістка більше схильна до резорбуючої дії паратиреоїдного гормону і зниження активності 1 α -гiдроксилази, внаслідок чого порушується продукція кальцитріолу нирками [60, 61].

Як відомо, природна або хiрургiчна менопауза викликає активацію остеокластів та їх попередників та знижує апоптоз цих видів клітин, що спричиняє значне зниження мінеральної щільності кісткової тканини [62]. Крім того, естрогендефіцитні стани у дiвчат та жінок репродуктивного віку підвищують ризик формування остеопорозу у майбутньому. У проведених дослідженнях отримані переконливі дані щодо низьких показників МЩК при дисгенезії гонад та як первинній, так і вторинній аменореї [62, 63]. При цьому на показники мінеральної щільності кісткової тканини впливає тривалість аменореї. Так, у жінок з передчасним згасанням функції яєчників та гіпогонадотропною аменореєю відсутність менструації понад 5 років була асоційована з більшою втратою МЩК, ніж за аменореї тривалістю менше п'ятирічного періоду. Найбільш виражені зміни МЩК відзначалися в поперековому відділі хребта L1–L4 та дистальному відділі передпліччя [64].

Доведено, що існує взаємозв'язок між віком менархе та мінеральною щільністю кістки. Раннє менархе асоційоване з вищими показниками гонадотропінів та естрадіолу [65] і, як наслідок, з більш високим рівнем МЩК, на відміну від дівчаток, у яких перша менструація настала після 14 років.

В соціальному аспекті важливу роль в якості керованих чинників ризику формування остеопорозу відіграють антропометричні показники. Так, виявлено взаємозв'язок між показниками росту і маси тіла та частотою остеопоротичних переломів [66]. Зокрема, показано, що у високих жінок ризик переломів стегнової кістки був більшим, ніж у низькорослих однолітків. При цьому у представників чоловічої популяції такого взаємозв'язку між ростом і частотою переломів стегна не спостерігалось [67].

Низький індекс маси тіла (ІМТ менше 20 кг/м²) та невелика маса тіла (менше 57 кг) є предикторами розвитку остеопорозу, причому у жінок роль цих показників є більш значимою, ніж у чоловіків. Показано, що жінки з низькою масою тіла в постменопаузному періоді у 2-2,4 рази більше схильні до остеопоротичних переломів [68].

Дані про вплив надмірної маси тіла на показники мінеральної щільності кісток суперечливі. Так, на думку ряду авторів, помірно підвищена маса тіла в постменопаузному періоді виявляє протективну дію щодо остеопорозу. Жінки після настання менопаузи з ІМТ 115% (щодо нормальних показників для даного віку) мали більш високий рівень МЩК поперекових хребців, стегнової та променевої кісток порівняно з жінками з нормальним індексом маси тіла. Однак при цьому в осіб періоду менопаузального переходу такої закономірності не спостерігалось [69].

Зниження фізичних навантажень або ж тривала іммобілізація також спричиняють втрату кісткової маси та розвиток остеопорозу. Низкою публікацій продемонстровано позитивний вплив ходьби, аеробіки, вправ з обтяженням на рівень мінеральної щільності хребців та стегнової кістки у жінок у постменопаузі

[70]. У моделюванні на тваринах було виявлено вплив механічного навантаження на товщину коркового шару кістки. Інші дослідження показали, що фізичні вправи сприяють збільшенню окружності стегнової кістки та передпліччя. Як зазначають К. Uusi-Rasi et al., фізична активність у поєднанні з достатнім прийомом кальцію збільшує товщину їх коркового шару [71].

Паління також позиціонується як керований чинник, що знижує мінеральну щільність кісток. Так, саме у курців відзначається досить високий ризик переломів. Існує кілька пояснень негативного впливу паління на кісткову тканину. Зокрема, в експериментальних моделях з тваринами було виявлено роль самого нікотину у формуванні остеопорозу. У людей, що палять, достовірно нижчий рівень абсорбції кальцію у кишечнику та нижчий, ніж у некурців, рівень 25(OH) вітаміну D [72, 73].

Паління, як правило, асоціюється з нижчою масою тіла, що відповідно підвищує ризик остеопорозу. Згідно проведеним дослідженням, МЩК залежить не тільки від індексу «пачка/рік», а переважно від «стажу» і віку дебюту паління [74].

До інших факторів, що призводять до формування остеопорозу, відносяться ревматичні захворювання, патологія ендокринної, нервової, травної систем, захворювання нирок, системи крові, сполучної тканини [75].

Крім того, ряд лікарських препаратів (кортикостероїди, антиконвульсанти, імунодепресанти, агоністи гонадотропін-релізинг гормону, антациди, що містять алюміній, тиреоїдні гормони) при тривалому застосуванні призводять до формування остеопорозу [76, 77].

Таким чином, багатофакторність формування остеопоротичних змін викликає необхідність комплексної оцінки предикторів та створення прогностичного алгоритму, який би брав до уваги ризик розвитку постменопаузного остеопорозу.

1.2. Роль кальцію і вітаміну D у підтриманні кісткового гомеостазу та медико-соціальна значимість їх дефіциту в розвитку постменопаузного остеопорозу

Кальцій – один з основних структурних макроелементів, які забезпечують нормальний розвиток організму. Кальцій, який надходить з їжею у вигляді фосфатів CaHPO_4 та $\text{Ca}(\text{HPO}_4)_2$, погано всмоктується в тонкій кишці, оскільки характерне для неї лужне середовище призводить до утворення сполук, які важко засвоюються. Проте вплив на них жовчних кислот супроводжується продукцією розчинних комплексних солей, які й транспортуються через мембрани ентероцитів.

Абсорбцію кальцію ускладнює наявність у раціоні великої кількості насичених жирних кислот, які містяться в баранячому, яловичому салі, кулінарні жири. Покращують всмоктування кальцію ненасичені жирні кислоти та магній та фосфор, що містяться в них у відповідних кількостях. З близько 800 мг елемента, що надходить до організму щодня у складі раціону, 25-50% абсорбуються і залучаються до оновлюваного кальцієвого пулу. Цей пул складається з невеликої кількості кальцію в біологічних рідинах і становить 1% загальної кількості кальцію в організмі. Інші 99% кальцію знаходяться в кістках і зубах.

У дорослої людини позаклітинний пул кальцію оновлюється 20-30 разів на добу, тоді як кістка оновлює його кожні 5-6 років. Нирки фільтрують приблизно 8,6 г елемента на добу, майже вся кількість його повторно абсорбується і лише від 100 до 200 мг екскретується із сечею. Всмоктування кальцію в кишечнику, реабсорбція нирками та оновлення в кістках безпосередньо регулюється гормоном паращитоподібної залози, кальцитоніном та вітаміном D [78].

Підтримання постійної концентрації кальцію у крові – жорстко детермінована константа: 2,3-2,8 ммоль/л. Половина його вмісту знаходиться в зв'язаному з альбуміном стані, а з частки, що залишилася, більше 80% становить іонізований кальцій, здатний проходити через стінку капіляра в інтерстиціальну

рідину. Підтримка необхідної концентрації кальцію в цитоплазмі клітин різних типів, зокрема, й кісткової, забезпечується роботою спеціальних мембранних ферментів – кальцієвих АТФаз (Ca^{2+} -насосів) плазматичної мембрани та саркоплазматичного ретикулуму, які здатні переносити через мембрану два іони Ca^{2+} проти градієнта його концентрації за рахунок гідролізу однієї молекули АТФ, а також роботи системного $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обміну [79].

З народження до 25 років людина накопичує кальцій, депонуючи його в скелеті. Організм новонародженого містить 30 г кальцію, рівень якого збільшується до 1000–1200 г в періоді дорослого життя. Для накопичення такої кількості макроелементу щодня в дитинстві в раціоні має міститися від 100 до 150 мг кальцію. Пік досягається при досягненні статевої зрілості: 200 мг для жінок та 280 мг для чоловіків. Більше 90% кальцію та 70% фосфору знаходиться в кістках у вигляді неорганічних солей у складі 3 типів клітин: остеобластів, остеоцитів та остеокластів. Ці клітини – своєрідне депо, в якому елемент перебуває у стані динамічного рівноваги з кальцієм кровоносної системи та служить буфером для підтримки стабільного рівня його циркуляції [80].

Надходження в організм кальцію знижується з віком, чому сприяють як зміни особливостей харчового раціону, так і «приєднання» різних патологічних станів, що знижують абсорбцію макроелемента у кишечнику. Так, продемонстровано, що надходження кальцію в періоді менопаузального переходу у жінок ряду регіонів становить в середньому 1050 мг на добу, тоді як у постменопаузі – 904 мг/добу, причому найбільший дефіцит цього елемента відзначається після 70 років [81]. Показово, що достатнє надходження в організм кальцію у жінок у постменопаузному періоді знижує ризик розвитку не лише остеопенії і остеопорозу, а й колоректального раку, артеріальної гіпертензії, сечокам'яної хвороби та ожиріння [81, 82].

Понад 70 років тому було встановлено, що інтенсивність поглинання кальцію через слизову кишечника істотно залежить від вітаміну D, що

забезпечується завдяки його здатності стимулювати у тонкому кишечнику транскрипцію генів, які впливають на абсорбцію елемента [83]. Утворювана в клітинах проксимальних відділів каналців кори нирок гормонально активна форма вітаміну D – 1,25-дигідровітамін D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$) – посилює експресію гена перехідного рецепторного потенційного катіонного каналу TRPV6 та гена кальцій-зв'язуючого білка (calcium-binding protein, CaBP) кальбіндину $\text{D}_{9\text{k}}$. Продукти цих генів забезпечують абсорбцію іонів Ca^{2+} у клітинах слизової оболонки кишечника. У зв'язку з цим дефіцит вітаміну D супроводжується зменшенням показників експресії вищезгаданих генів і, відповідно, суттєвим зниженням (понад 75 %) ефективності кишкової абсорбції кальцію [83, 84]. Наряду з вищезазначеними механізмами, кальцитріол виявляє здатність посилювати абсорбцію кальцію в кишечнику також через негеномні ефекти (феномен «transcaltachia»), які розвиваються протягом кількох хвилин і, очевидно, відбуваються без потенціювання транскрипції генів TRPV6 і кальбіндину $\text{D}_{9\text{k}}$ [84].

Геномні ефекти вітаміну D щодо абсорбції кальцію реалізуються через відповідні ядерні рецептори в епітелії кишечника, підтвердженням чому є результати експериментального дослідження, якими продемонстровано, що відсутність таких рецепторів поєднувалася зі зниженням надходження до організму кальцію більш як на 70%. Внаслідок цього у експериментальних тварин відзначалися низькі показники рівня сироваткового кальцію, збільшення рівня паратиреоїдного гормону, уповільнення росту та тяжкий остеопороз. При цьому відновлення функції ядерних рецепторів забезпечувало нормалізацію вищевказаних порушень [85]. Слід зазначити, що експресія таких рецепторів в епітелії кишечника людини знижується при дефіциті естрогенів, а також зменшується з віком, що має певне значення у патогенезі постменопаузного остеопорозу [86, 87].

Гормонально активні метаболіти вітаміну D здатні впливати на експресію та/або секрецію великої кількості факторів, у тому числі тих, які продукуються

кістковими клітинами. До них відносяться інсулін-подібний фактор росту-1 (IGF-I), його рецептор і зв'язувальні білки, фактор росту β (TGF- β), фактор росту ендотелію судин (VEGF), інтерлейкіни 6 та 4, рецептори ендотеліну, які можуть виявляти вплив на кісткову тканину як самостійно, так і через регулювання функції вітаміну D [88].

Необхідно зазначити, що участь вітаміну D в кісткоутворенні не обмежується лише його опосередкованим впливом на формування кісткової тканини через стимуляцію абсорбції кальцію і фосфору в тонкому кишечнику. Наразі немає сумнівів у тому, що вітамін D безпосередньо бере участь у метаболізмі кісткової тканини, прямо впливаючи через ядерні рецептори на її клітинні елементи (хондроцити, остеобласти, остецити та остеокласти). Незаперечним є той факт, що механізми як прямої, так і непрямой участі вітаміну D є важливими та необхідними для повноцінного регулювання метаболізму кісткової тканини, а дефіцит одного з них, принаймні частково, може компенсуватись іншим [88, 89].

Вважається, що основною мішенню з клітин кісткової системи для 1,25-дигідровітаміну D є остеобласти. З одного боку, активація ядерних рецепторів вітаміну D остеобластів призводить до посилення транскрипції генів-мішеней, які забезпечують диференціювання та функціональну активність вищезгаданих клітин. З іншого, утворення ліганд-рецепторного комплексу здатне викликати і негеномні, швидкі ефекти в остеобластах, що, ймовірно, обумовлено зв'язуванням 1,25(OH)₂D з рецепторами вітаміну D, розташованими поза ядром.

Так, P. Biswas et al., вивчаючи механізми негеномних ефектів вітаміну D, показали, що вплив 1,25(OH)₂D на остеобласти у культурі клітин призводить до швидкого посилення процесів екзоцитозу, збільшення продукції АТФ та активності протеїнкінази. Автори припускають, що дані ефекти, обумовлені, очевидно, активацією цитоплазматичних рецепторів вітаміну D, доповнюють

геномні ефекти кальциферолу у регуляції остеобластів і виявляють анаболічну дію щодо кісткової тканини [90].

Отже, поряд з досконально вивченими властивостями вітаміну D стимулювати абсорбцію кальцію та фосфору в кишечнику велика увага приділяється його прямому регулюванню процесу формування кісткової тканини завдяки безпосередньому впливу на остеобласти та остеокласти (рис. 1.6), причому і механізми стимулювання кишкової абсорбції кальцію та фосфору, і безпосереднього впливу вітаміну на клітини кістки є значимими та взаємодоповнюють один одного в процесі повноцінної регуляції метаболізму кісткової тканини, а їх порушення відіграють одну із провідних ролей у патогенезі постменопаузного остеопорозу.

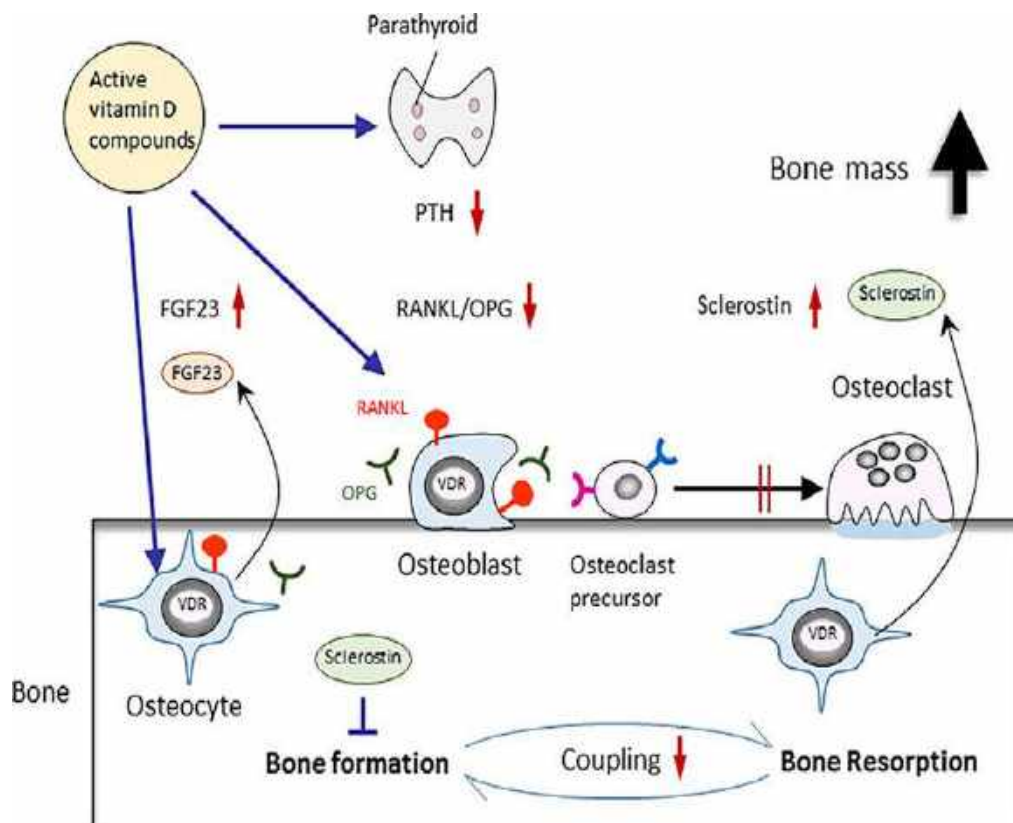


Рис. 1.6. Гіпотетичні механізми прямого регулювання вітаміном D процесу формування кісткової тканини (за Y. Nakamichi, 2017 [89])

З урахуванням вищезазначеного, серед жінок, які мають модифіковані (потенційно змінювані) та/або некеровані фактори ризику остеопорозу, доцільно проводити профілактику втрати кісткової маси, використовуючи два ключових підходи: пропаганду здорового образу життя та фармакологічну корекцію.

Для досягнення оптимального рівня кальцію в організмі дорослої людини існує три основних джерела: продукти для щоденного споживання; продукти, збагачені кальцієм; добавки солей кальцію. У реальному житті для профілактики та лікування дефіциту макроелементу перевага надається раціональному харчуванню та прийому препаратів кальцію. Основними джерелами кальцію є молочні (молоко, сир, тверді сири) та рибні продукти, лісові горіхи, морська капуста тощо [91]. Проте дані щодо фактичного харчування свідчать про те, що у багатьох економічно розвинених країнах населення незалежно від віку споживає з їжею значно менше кальцію (максимум 800 мг на добу), ніж того вимагають фізіологічні норми. Так, доведено, що до настання менопаузи норма споживання кальцію з їжею становить 1000-1200 мг на добу.

Водночас щодо рекомендованої норми надходження кальцію у постменопаузному періоді єдиної думки немає. У аналізі, проведеному I. Chiodini et al. (2018), продемонстровано зниження ризику переломів при надходженні кальцію в організм в кількості 1200 мг/добу [92]. Однак збільшення споживання кальцію з їжею понад 2000 мг на добу асоційовано з низкою захворювань [93], тому за результатами мета-аналізу J.G. Zhao et al. (2017), необхідний рівень надходження кальцію в організм у жінок постменопаузного періоду має становити 1000 мг на добу [94].

При плануванні профілактики остеопорозу насамперед необхідна оцінка дієти з включенням продуктів, що містять сполуки кальцію. Молоко та молочні продукти є основним джерелом макроелемента, що надходить із їжею. Це зумовлено не лише високим вмістом у них кальцію, а й його високою біодоступністю. У молочних продуктах містяться лактоза, фосфопептиди та

молочна кислота; крім того, кисле середовище молочних продуктів забезпечує розчинність та іонізацію солей кальцію, що у свою чергу полегшує його абсорбцію та транспорт через слизову оболонку кишечника. Вважається, що їжа забезпечує в середньому близько 50% потреби організму у кальції з широкою індивідуальною варіабельністю [25, 91]. Харчовий раціон, збагачений кальцієм, та застосування кальційвмісних препаратів також достовірно знижують ризик розвитку остеопоротичних змін у жінок. Кальцій сприяє збереженню кісткової маси та синергує з остеопротективними ефектами естрогенів [95].

Результати численних досліджень впевнено свідчать про позитивний вплив кальцію на кісткову масу у людей похилого віку, в яких загалом був показаний слабкий антирезорбтивний ефект та доведено попередження втрати кісткової маси. При цьому ефект був максимально виражений у старечому віці, дещо слабшим – в період менопаузи, але мінімальним у перші роки постменопаузи, коли дефіцит естрогенів призводив до значної втрати кісткової маси [96, 97]. На думку ряду дослідників, кількість проявів остеопоротичних змін та прямі медичні витрати можна було б зменшити вдвічі, якщо б людям з 50 років призначали препарати кальцію [98].

Показово, що проведені дослідження демонструють меншу ефективність ізольованої терапії препаратами кальцію, ніж у комплексі з вітаміном D [97, 98], достатнє вживання якого відіграє важливу роль у збереженні здоров'я кісткової системи. Так, відповідно рекомендаціям Міжнародного товариства ендокринологів, добова норма вітаміну D повинна становити не менше 600-800 МО для дорослих віком 18-50 років, не менше 800-1000 МЕ особам старше 50 років, не менше 800-1200 МО для вагітних і жінок, що годують.

Лабораторна оцінка адекватного рівня вітаміну D в організмі здійснюється на підставі визначення рівня його метаболітів у сироватці крові. Найбільш інформативним показником є концентрація кальцидіолу 25(OH)D у сироватці та плазмі крові, оскільки він є основним циркулюючим метаболітом вітаміну D, має

тривалий період напіврозпаду (2-3 тижні) і відображає надходження як екзогенного (харчового), так і ендогенного (що синтезується у шкірі на фоні інсоляції) вітаміну D. Напроти, біологічно активний кальцитріол $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ циркулює у значно менших кількостях (концентрації в 1000 разів нижчі), має короткий період напіврозпаду (4 години), його вміст залежить від активності паратиреоїдного гормону, концентрації кальцію і фосфатів у крові та не відображає стан резервів вітаміну D в організмі [99]. Зважаючи на це, лабораторним індикатором рівня вітаміну D в організмі є саме кальцидіол.

На думку експертів, про адекватний вміст вітаміну D в організмі свідчать значення кальцидіолу $25(\text{OH})\text{D}$ вище 75 нмоль/л (30 нг/мл), про недостатність – рівень 51-75 нмоль/л (21-30 нг/мл), про дефіцит – нижче 50 нмоль/л (20 нг/мл) та про виражений дефіцит – менше 25 нмоль/л (10 нг/мл) у плазмі крові. Вважається, що для підтримки оптимальних рівнів вітаміну D в організмі ($25(\text{OH})\text{D} \geq 30$ нг/мл) може знадобитися щоденний його прийом понад 1500-2000 МО на добу, а при ожирінні та порушеннях метаболізму вітаміну – понад 6000-8000 МО на добу [100].

У дослідженнях останніх років показано, що поширеність дефіциту вітаміну D (рівень $25(\text{OH})\text{D}$ менше 20 нг/мл) в різних вікових групах у США склала 24%, у Канаді – 37%, у Європі – 40%. У низці країн (Індія, Пакистан, Туніс) відзначається поширеність надзвичайно тяжкого дефіциту вітаміну D на рівні понад 20% населення (концентрація $25(\text{OH})\text{D} < 12$ нг/мл). При цьому привертає увагу значна поширеність недостатності та дефіциту вітаміну D саме у жінок постменопаузного періоду: США – у 75 %, Кореї – у 86,5 %, Японії – у 90 % [101, 102].

Дефіцит та недостатність вітаміну D відносять до групи аліментарно-залежних захворювань, зокрема, до хвороб недостатності харчування [103]. У рамках Міжнародної класифікації хвороб (МКХ) 10-го перегляду дефіцит та недостатність вітаміну D входять до класу IV «Ендокринні захворювання, хвороби харчування та метаболічні захворювання» (Endocrine, nutritional and metabolic

diseases), код E55, а в рамках прийнятої ВООЗ в 2019 році класифікації МКХ-11, що натеper активно впроваджується, – до класу 05 «Ендокринні захворювання, хвороби харчування та метаболічні захворювання» (Endocrine, nutritional and metabolic diseases), код 5B57 [104].

В клінічну практику розроблено та впроваджено схеми лікування, підтримуючої терапії та профілактики дефіциту та недостатності вітаміну D, в тому числі, й при остеопоротичній патології [105, 106]. Відповідно консенсусу експертів Європейського товариства клінічних та економічних аспектів остеопорозу, остеоартриту та м'язово-скелетних захворювань, а також Міжнародного Фонду з Остеопорозу, призначення препаратів кальцію у поєднанні з вітаміном D рекомендується людям з високим ризиком недостатнього споживання кальцію та дефіциту вітаміну D, а також тим, хто отримує лікування щодо остеопорозу [107]. Якщо пацієнти, яким призначається лікування остеопорозу, перед початком терапії не отримували препаратів вітаміну D або неможливе визначення його рівня, рекомендується призначити помірну навантажувальну дозу вітаміну D – 50000 МО одноразово, після чого пацієнт переходить на звичайну підтримуючу дозу [109].

Отже, кальцій та вітамін D – важливі компоненти терапії для підтримки здоров'я кісток, що доведено численними дослідженнями. Недостатність їх споживання веде до прогресування багатьох захворювань, зокрема, й різних метаболічних захворювань скелета. Вони є ефективними засобами зниження ризику переломів (при встановленому остеопорозі у поєднанні з антиостеопоротичними препаратами) і смертності людей похилого віку.

1.3. Соціально-економічний аналіз та оцінка наслідків перебігу остеопорозу у жінок

Соціальна значимість остеопорозу визначається його наслідками – переломами кісток периферичного скелета та тіл хребців, що призводять до

суттєвих матеріальних затрат у галузі охорони здоров'я та зумовлюють високий рівень непрацездатності, включаючи інвалідність та смертність [109]. Остеопоротичні (низькоенергетичні) переломи вважаються ключовим та вкрай несприятливим ускладненням остеопорозу, яке поєднує зниження кісткової маси та порушення мікроархітекτονіки кістки. Ця дефініція характеризує переломи, що виникають спонтанно або за мінімального механічного впливу, зокрема, при падінні з висоти власного росту. Крім того, як остеопоротичні також розцінюються компресійні переломи хребців [110-112].

Найбільш серйозним видом остеопоротичних переломів, частота яких експоненційно зростає з віком, вважається перелом проксимального відділу стегна, який в більшості випадків відбувається при падінні з положення стоячи, хоча в деяких випадках може виникнути спонтанно [113]. У світі залежно від регіону та популяції спостерігається значна варіабельність поширеності зазначених переломів. Так, у мешканок Швеції віком 50 років та старше частота переломів проксимального відділу стегна становить 1391 на 100 тис. населення, тоді як у білого населення Нової Зеландії – 620 на 100 тис. [114]. У Польщі поширеність переломів стегна у жінок старше 50 років становить 165 на 100 тис. [115]. У Казахстані середня поширеність цієї патології складає 140,03 на 100 тис. при співвідношенні переломів у чоловіків/у жінок 1:1,8. В Україні поширеність переломів шийки стегна у мешканців віком від 50 років залежно від регіону перебуває в межах від 117 до 171 на 100 тис., причому жінки вдвічі частіше за чоловіків страждають на це ускладнення остеопорозу [116, 117].

За оцінками ВООЗ, наразі частота остеопоротичних переломів стегнової кістки у світі становить 1,6 мільйонів на рік і до 2050 року зросте до 4,5-6,3 млн. Ризик перелому шийки стегна у жінок оцінюється як 1:6, тоді як ймовірність захворіти на рак молочної залози – 1:9. У віці старше 50 років ризик смерті від наслідків перелому стегна для жінок становить 2,8%, що еквівалентно летальності від раку молочної залози і майже в 4 рази перевищує смертність від раку матки

[118]. При цьому лише 9% пацієнтів, які перенесли перелом шийки стегна, повертаються до звичної щоденної активності [119].

Причиною остеопоротичних переломів передпліччя у типовому місці (типу Коллеса) найчастіше є падіння на витягнуту руку [120]. Як і у випадках з переломами шийки стегна, більшість зазначених переломів розвивається у жінок, причому більше половини – віком від 65 років. При цьому в Африці та Південно-Східній Азії переломи дистального відділу передпліччя виникають рідше, ніж у Європі чи США [121]. За результатами великомасштабного дослідження, проведеного в Швеції, низькоенергетичні переломи дистального відділу передпліччя у жінок старше 64 років зустрічаються з частотою 530/100 тис. населення [122].

Компресійні переломи хребців – найбільш складний для діагностики вид остеопоротичного перелому. Переломи хребців часто характеризуються безсимптомним перебігом. Так, в США лише один із трьох таких переломів привертає увагу у зв'язку з больовим синдромом чи функціональними порушеннями, а в Швеції тільки 23% остеопоротичних компресійних переломів хребців протікають з явними клінічними проявами [123]. Дослідження, в яких оцінювалися результати рентгенографії, показали, що у 19-26% жінок білої раси в період постменопаузи спостерігаються характерні деформації хребців [124].

Остеопоротичні переломи є поширеними причинами захворюваності у популяції та асоціюються зі зниженням якості життя [125]. Переломи проксимального відділу стегна викликають гострий біль, обмеження функціональності та практично завжди приводять до госпіталізації. Тільки половина таких пацієнтів після одужання можуть знову почати ходити, але не завжди в колишньому обсязі. У дослідженні пацієнтів із переломом шийки стегна, проведеному N.F. Taylor et al. (2021), тільки 8% були здатні підніматися сходами на відміну від 63% до перелому і лише 6% могли пройти близько 500 метрів проти 41% до перелому [126]. У дослідженні «випадок-контроль» пацієнти з переломом

шийки стегна через 2 роки після перелому були в 4,2 рази більш обмежені у функціональній активності у суспільстві та у 2,6 рази більш функціонально залежні порівняно з контролем [127].

Летальні наслідки пацієнтів із остеопорозом у переважній більшості випадків пов'язані з остеопоротичними переломами та їх ускладненнями. У 2010 році в країнах Євросоюзу кількість смертей, обумовлених переломами, становила 43 тисячі. У жінок у 50% випадків летальності була пов'язана з переломом стегна, у 28 % – з переломами хребців та у 22 % – з переломами інших локалізацій. У Швеції смертність внаслідок перелому стегнової кістки порівнянна зі смертністю від раку молочної залози [128].

Найбільш висока смертність притаманна переломам проксимального відділу стегна, яка залежить від віку хворого, проведеного лікування та супутніх захворювань [129]. Прогноз погіршується, якщо хірургічне втручання проведено пізніше 3 доби після перелому. До 20% пацієнтів гинуть у перший рік після перелому в основному через серйозні ускладнення, а також через зниження активності та обсягу рухів. Лише 24% (17–32% в залежності від віку) всіх смертей, що виникли після перелому шийки стегна, пов'язані з власне переломом [128].

Досить високий рівень смертності спостерігається також у пацієнтів з остеопоротичними компресійними переломами тіл хребців. Для морфометричних деформацій хребців цей показник менший, ніж для клінічних переломів, однак зростає зі збільшенням їх числа. Для клінічних переломів хребців ризик смерті вищий і сягає 28% [130]. На противагу переломам шийки стегна, коли більшість смертей виникає у досить короткі терміни після травми, рівень летальності після морфометричних переломів хребців з часом збільшується [131].

Терапія остеопорозу та асоційованих з ним переломів пов'язана зі значними економічними витратами [132, 133]. Загальні фінансові вкладення, спрямовані на боротьбу із остеопорозом та його ускладненнями, в Європі у 2010 році склали 37 мільярдів євро. З них 66% – це засоби на лікування переломів, 29% – на

реабілітацію пацієнтів після травми та близько 5 % – на медикаментозну профілактику остеопорозу [14]. 2019 року в Бельгії сталося близько 80 тис. нових переломів у осіб старше 50 років, фінансовий тягар при цьому склав 606 млн. євро. Тоді ж у Німеччині зареєстровано 725 тисяч остеопоротичних переломів; фінансові витрати становили близько 9 мільярдів євро. У Франції – 377 тис. нових переломів; економічні витрати – близько 5 мільярдів євро. У Швеції – близько 107 тис. переломів; фінансові витрати – 1,4 мільярдів євро. У Іспанії – 204 тис. нових переломів; економічний тягар – 2,8 мільярдів євро. У Великій Британії протягом року відбувається приблизно 536 тис. переломів, причому фінансові витрати, пов'язані з наданням допомоги, становлять 3,49 мільярдів фунтів стерлінгів (або 5,4 мільярдів євро) кожен рік [134].

В Австралії щорічно реєструється близько 20 тис. остеопоротичних переломів стегнової кістки, і кожне десятиліття ця цифра збільшується на 40%. У цій країні витрати, пов'язані з остеопорозом, становлять близько 7,4 млрд. доларів на рік [135]. У досить нечисленній Новій Зеландії щороку на боротьбу з остеопорозом та його ускладненнями витрачається близько 1,15 мільярдів доларів [136]. У Канаді у 2014 році витрати на ведення пацієнтів з остеопорозом склали 1,3% від загальних витрат на охорону здоров'я цієї країни [137]. У Саудівській Аравії щороку реєструється близько 8,7 тис. переломів стегнової кістки, на лікування яких витрачається 1,14 мільярдів доларів [138].

Лікування переломів проксимального відділу стегна серед усіх остеопоротичних переломів вимагає найбільших фінансових вкладень, однак є відмінності у витратах на ведення пацієнтів, які перебувають вдома на інвалідності, від тих, хто проживає в будинках для людей похилого віку. Середня вартість лікування одного пацієнта з переломом проксимального відділу стегна (у цінах на 2014 рік) у Великобританії становила 13 519 фунтів стерлінгів у перший рік після травми та 5291 – у другий, всього 18 810 фунтів за кожен випадок перелому [139]. У США середня вартість лікування одного остеопоротичного

перелому проксимального відділу стегна була порівнянна з такою у Великій Британії і становила 21 тис. дол. в перший рік, перелому хребців – 1200 дол., а перелому Коллеса – 800 дол. [140]. У Великобританії на переломи шийки стегна припадає 90% всіх ліжко-днів, пов'язаних з остеопорозом, що обумовлено тривалим перебуванням пацієнтів із даними переломами у стаціонарі, а витрати на стаціонарне лікування таких пацієнтів порівнянні з фінансовими вкладеннями при різних хронічних захворюваннях у країнах Північної Європи [141].

Таким чином, незважаючи на колосальний накопичений досвід, залишаються невирішеними остаточно деякі питання якості прогнозування постменопаузального остеопорозу та пов'язаних з ним остеопоротичних переломів, що підтверджується високою поширеністю даної патології, яка не має тенденції до зниження. Підтримці здоров'я кісток жінок у постменопаузі можуть сприяти рекомендації щодо способу життя, які включають оптимізацію рівня кальцію та вітаміну D, відповідне фізичне навантаження, відмову від тютюнопаління та зловживання алкоголем, а також відмову від ліків, токсичних для кісткової тканини. Необхідно приділяти увагу заходам, спрямованим на покращення координації рухів, оцінювати доцільність застосування препаратів, які можуть підвищити ризик падінь (зокрема, седативних та анксиолітичних засобів), а також доступним на місцевому рівні програмам (наприклад, службам зв'язку з організаціями, що займаються проблемами лікування переломів).

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Дизайн дослідження

Дизайн дослідження представлений на рис. 2.1. та складається з чотирьох етапів:

1. Соціологічні дослідження
2. Епідеміологічне дослідження
3. Клініко-економічні дослідження
4. Експертна оцінка фахівців



Рис. 2.1. Дизайн дослідження

2.2. Соціологічне дослідження (анкетування)

Було розроблено стандартизовану анкету, яка містила запитання, спрямовані на оцінку рівня обізнаності респондентів щодо розвитку дефіцитних мінеральних станів у жінок на фоні менопаузи, гінекологічний анамнез, особливості харчування, особливості способу життя та факти самостійного або за призначенням лікаря препаратів кальцію в якості профілактики остеопорозу. Анкета включала як закриті, так і напіввідкриті запитання.

Опитування проводилося серед жінок двох вікових категорій: I група (від 49 до 60 років) та II (від 61 років і старше). Збір даних здійснювався у електронному форматі за допомогою Google Forms.

Отримані результати були зведені та оброблені в програмному середовищі Microsoft Excel. Для аналізу використовувалися інструменти табличної обробки даних, побудови діаграм, а також розрахунки часткових (%) показників для кожної категорії респондентів. Побудовано кругові діаграми та гістограми для наочного представлення порівняльних характеристик між жінками обох груп.

Статистичний аналіз обмежувався описовими методами (кількісне порівняння у відсотках), що дозволило встановити основні тенденції у вибраних групах. При побудові порівняльних графіків використовувалася групована гістограма, що дозволяє наочно зіставити показники двох вікових категорій у розрізі кожного запитання анкети.

Для виявлення статистично значущих зв'язків між інформованістю респондентів, їх поведінковими звичками та ставленням до репродуктивного здоров'я застосовано кореляційний аналіз із використанням коефіцієнта Пірсона. Показники оцінювались на шкалі Лайкерта (від 1 до 5), що дало змогу перетворити якісні змінні на кількісні.

Анкета представлена в Додатку Б.

2.3. Епідеміологічне дослідження

При оцінці розповсюдженості остеоартрозу кульшового суглобу, часто використовувався глобальний тягар хвороб – ГТХ (Global Burden of Disease – GBD), який дає повну картину смертності, інвалідності та втрат працездатності в різних країнах світу у різних розрізах. Під керівництвом Інституту показників і оцінки здоров'я Університету Вашингтону (Institute for Health Metrics and Evaluation – IHME) було створено унікальну платформу для порівняння масштабів захворювань, травм і факторів ризику за часом, віком, статтю та територіями [142](<https://www.healthdata.org/>).

Дослідниками проводяться регулярні оцінки показників смертності та інтегральних показників здоров'я населення: років життя, втрачених через передчасну смертність (years of life lost due to premature mortality – YLL), років, прожитих з інвалідністю/неповносправністю (years lived with disability – YLD), роки життя з поправкою на інвалідність / неповносправність (disability-adjusted life years – DALY) [142].

ГТХ кількісно визначає втрати здоров'я внаслідок різних хвороб, травм і факторів ризику, зокрема раку сечового міхура. Дослідження ГТХ з 2016 до 2021 року, оцінювалися захворюваність і поширеність раку сечового міхура, роки, прожиті з інвалідністю (YLD), роки життя з поправкою на інвалідність (DALY), при цьому роки життя, втрачені через передчасну смертність (YLL) не аналізуються, враховуючи специфіку захворювання, пов'язану передусім із часом, що людина проживає у стані не ідеального здоров'я, що може недовго тривати.

2.4. Клініко-економічні методи

Метод порівняльної оцінки якості двох і більше методів медикаментозного лікування на основі комплексного взаємопов'язаного обліку результатів лікування та витрат на його реалізацію. Фармакоеконімічний аналіз допомагає ефективніше використовувати виділені фінансові кошти і зробити вибір і використання

лікарського препарату раціональнішим, що обумовлює клінічну ефективність, безпеку та економічну доцільність терапії.

Методом управлінського обліку, який найчастіше застосовується для аналізу структури витрат на медикаментозні препарати в медичній установі, є АВС-аналіз. Метод передбачає ранжування застосовуваних лікарських засобів у порядку зменшення витрат на них з подальшим розподілом на три групи: «А» – максимально витратні, на які в цілому припадає 80% кошторису; «В» – менш витратні (15% бюджету) і «С» – мінімально витратні (5%). До групи «А» повинні належати препарати з ефективністю, підтвердженою відповідно до принципів доказової медицини; якщо до цієї групи потрапляють препарати з недоведеною ефективністю, то це свідчить про недоцільне витрачання коштів [143].

2.5. Експертна оцінка фахівців

Використовувався метод аналізу зацікавлених сторін з мапуванням стейкхолдерів, експертні оцінки та концептуальне моделювання.

Для визначення переліку зацікавлених сторін було проведено пошук необхідної інформації у наявних нормативних документах та базах даних медичної і наукової літератури за допомогою бібліосемантичного методу.

Після опитування експертів проводилася процедура мапування стейкхолдерів, визначення пріоритетних функцій розвитку профілактичних заходів для жінок в період менопаузи, що представляють громадське здоров'я [144].

У контексті нашого дослідження воно включало визначення груп, які дотичні до забезпечення профілактичних заходів для жінок в період менопаузи з подальшим аналізом можливостей впливу на його зміцнення.

2.5. Статистична обробка отриманих результатів

Статистична обробка даних здійснювалася за допомогою стандартних пакетів статистичного аналізу Statistica (version 12.0, StatSoft, Tulsa, USA) and Microsoft Excel (<https://www.microsoft.com/microsoft-365/free-office-online-for-the-web>). Значення $p < 0,05$ вважалося статистично значущим [145, 146].

РОЗДІЛ 3

АНАЛІЗ ТА ОЦІНКА ВПЛИВУ ХАРЧОВОЇ ПОВЕДІНКИ І САМОЛІКУВАННЯ У ЖІНОК З НАДМІРНОЮ МАСОЮ/ОЖИРІННЯМ В ПЕРІОД МЕНОПАУЗИ НА ПРОФІЛАКТИКУ ОСТЕОПОРОЗУ

3.1. Особливості впливу харчових звичок, вподобань, обізнаності щодо принципів здорового харчування у жінок з надмірною вагою/ожирінням в період менопаузи на мінеральну щільність кісткової тканини

Остеопороз і ожиріння є досить розповсюдженими захворюваннями, поширеність яких за останні три десятиліття подвоїлася та набула характеру глобальної неінфекційної епідемії, що викликає серйозне занепокоєння в усьому світі. Обидва стани асоціюються з численними супутніми хронічними захворюваннями, значною втратою якості життя та суттєвим економічним тягарем для систем охорони здоров'я. Так, надмірна маса тіла й ожиріння є чинниками ризику не лише для розвитку серцево-судинних захворювань, цукрового діабету 2 типу, артеріальної гіпертензії, неалкогольної жирової хвороби печінки, а й для ряду порушень з боку опорно-рухового апарату, зокрема остеоартриту та остеопорозу.

Остеопороз супроводжується значними витратами на медичну допомогу, реабілітацію та втрату працездатності. Наприклад, лише у США щороку реєструється понад 1,3 мільйона переломів, з яких 500 тисяч становлять компресійні переломи хребців, 250 тисяч – переломи шийки стегна, а 240 тисяч – переломи променевої кістки, що обумовлює щорічні витрати системи охорони здоров'я на рівні близько 10 мільярдів доларів [147].

Зростаюча поширеність як ожиріння, так і остеопорозу актуалізує необхідність вивчення взаємозв'язку між цими патологіями. Традиційно

вважалося, що ожиріння має захисний ефект щодо кісткової тканини завдяки підвищеному механічному навантаженню та більш високому рівню естрогенів у жировій тканині [148]. Проте сучасні дані свідчать про складний і часто парадоксальний характер цих взаємовідносин. Так, вісцеральне ожиріння асоціюється з низькою мінеральною щільністю кісток та зниженням їх якості, що може бути зумовлено системним запаленням, гормональними порушеннями, дисбалансом адипокінів (зокрема лептину й адипонектину), дефіцитом вітаміну D та підвищеним рівнем цитокінів [149].

Крім того, останні дослідження демонструють, що кісткова і жирова тканини мають спільне клітинне походження – обидві формуються з мезенхімальних стовбурових клітин. У разі переважання диференціації цих клітин у напрямку адипоцитів замість остеобластів формуються умови для розвитку остеопенії та остеопорозу. Важливу роль у цьому процесі відіграють гормональні зміни (особливо дефіцит естрогенів) [149], сигнальні шляхи (наприклад, Wnt) [14], а також фактори транскрипції, зокрема PPAR- γ [150].

Вивчення взаємозв'язків між кістковою та жировою тканиною на молекулярному, клітинному та клінічному рівнях може сприяти глибшому розумінню патогенезу як остеопорозу, так і ожиріння. Це, у свою чергу, відкриває нові перспективи для розробки цільових підходів до профілактики та лікування цих поширених патологій – шляхом стимуляції остеогенезу, пригнічення адипогенезу та мінімізації запальних процесів у тканинах.

З урахуванням вищевикладеного, метою 1-го етапу чинного розділу нашого дослідження був аналіз впливу харчових звичок, вподобань, обізнаності щодо принципів здорового харчування жінок з надмірною вагою чи ожирінням в період менопаузи на мінеральну щільність кісткової тканини.

Насамперед, слід зазначити, що надмірна вага та ожиріння визначаються як аномальне або надмірне накопичення жирової тканини, що становить ризик для здоров'я. Широко використовуваним, проте недосконалим показником ожиріння

вважається ІМТ, який визначається як маса тіла людини в кілограмах, поділена на квадрат її зросту в метрах. За визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я, ожирінням вважається ІМТ ≥ 30 кг/м², тоді як значення ІМТ у межах 25-30 кг/м² класифікується як надмірна вага [151].

В свою чергу, остеопороз визначається як значення Т-показника мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ), що на 2,5 стандартних відхилення або більше нижче за середнє значення для дорослої популяції (вимірювання проводиться у ділянці шийки стегнової кістки за допомогою двохенергетичної рентгенівської абсорбціометрії) [152].

Наше дослідження охоплювало популяцію осіб жіночої статі віком від 49 до 72 років, які постійно проживають на території України, здебільшого у міських умовах. Загальна вибірка становила 200 жінок, з яких 174 перебували у періоді менопаузи, що дозволило зосередити увагу на специфічних особливостях цієї вікової та фізіологічної групи.

Далі жінки були поділені на 2 групи: I група від 49 до 60 років та II група від 61 та старше. Було проведено аналіз характерних підходів до харчування в жінок у менопаузальному періоді, вивчення їхніх харчових звичок, вподобань, обізнаності щодо принципів здорового харчування та їхнього дотримання на практиці (рис. 3.1).

У дослідженні було застосовано кількісний підхід, що дозволив провести статистичну обробку даних, оцінити поширеність певних харчових моделей, а також простежити можливі взаємозв'язки між харчовими звичками, віком, ІМТ, рівнем фізичної активності та іншими соціально-демографічними показниками. Опитування проводилося із використанням спеціально розробленої анкети (додаток В), яка включала як закриті, так і відкриті запитання, структуровані за основними тематичними блоками: загальні соціальні характеристики, особливості харчування, частота споживання окремих груп продуктів, наявність дієтичних

обмежень, обізнаність про ризики, пов'язані з незбалансованим харчуванням у менопаузі.

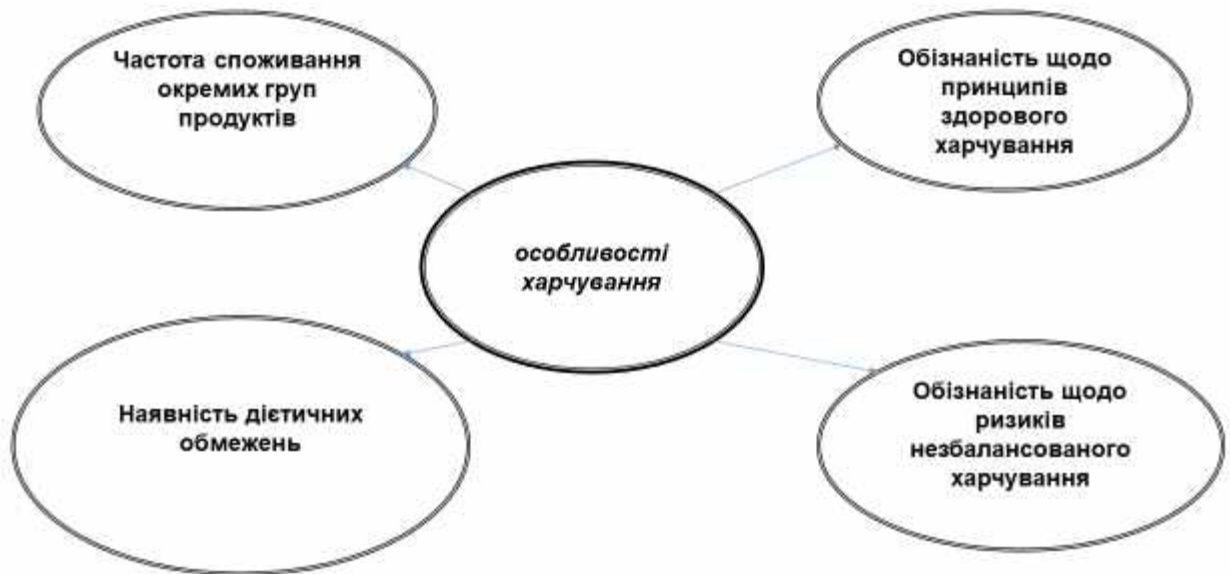


Рис. 3.1. Методологія аналізу харчової поведінки у жінок з надмірною вагою/ожирінням в період менопаузи

Методологія дослідження була побудована на принципах соціального аналізу, що охоплює як описові (частотний розподіл, середні значення, медіани), так і аналітичні (перехресний аналіз, кореляційний аналіз) методи. Попередньо було проведено пілотне тестування анкети на невеликій контрольній групі (n=15), що дало змогу усунути недоліки в логіці та формулюваннях запитань. Для підвищення достовірності результатів респондентам були надані усні інструкції щодо заповнення анкети, а саме опитування проводилося в умовах, що забезпечували збереження анонімності та добровільної згоди на участь.

Загалом, обрана методологія дозволила отримати достовірну, репрезентативну та аналітично цінну інформацію про підходи до харчування серед жінок у період менопаузи, яка може бути використана для формування

рекомендацій щодо профілактики захворювань, пов'язаних із харчуванням, зокрема остеопорозу, метаболічного синдрому та серцево-судинної патології.

Як свідчать результати проведеного нами аналізу, значна частка жінок, що взяли участь у дослідженні, мали надлишкову масу тіла або різні ступені ожиріння, що свідчить про актуальність проблеми порушення харчової поведінки та метаболічного здоров'я серед жінок у менопаузальному періоді. Зокрема, у 46% жінок було зафіксовано надмірну вагу (ІМТ 25-29,9 кг/м²), у 21% – ожиріння I ступеня (ІМТ 30-34,9 кг/м²), у 17% – ожиріння II ступеня (ІМТ 35-39,9 кг/м²), а ще у 1,5% жінок – тяжке ожиріння III ступеня (ІМТ \geq 40 кг/м²). Водночас, лише у 3% респонденток було виявлено дефіцит маси тіла (ІМТ < 18,5 кг/м²), що вказує на переважання тенденції до надлишкової ваги серед досліджуваної популяції.

Таблиця 3.1

Показники ІМТ у жінок, що проходили анкетування

Групи	ІМТ	Ступінь ожиріння	p
I група (n=93)	27,4 [25,2; 29,1]	н/в	p \leq 0,05
	32,1 [31,8; 34,1]	I	
	36,8 [35,8; 39,3]	II	
	-	III	
II група (n=85)	26,8 [25,8; 28,9]	н/в	p \leq 0,05
	33,9 [31,2; 34,7]	I	
	37,3 [35,2; 38,6]	II	
	41,0 [40,9; 41,3]	III	

Одним із найімовірніших механізмів відкладення жиру в кістковому мозку вважається диференціація паренхіматозних клітин у адипоцити замість остеобластів. Адипоцити та остеобласти походять з одного джерела – плюрипотентної мезенхімальної стовбурової клітини кісткового мозку [153]. Ця клітина має однакову здатність до диференціації як в адипоцити, так і в

остеобласти. При ожирінні диференціація, як правило, є незворотною і передбачає «переключення» з остеобластичної на адипоцитарну лінію клітин [154]. Домінуюча гіпотеза нині полягає в тому, що нездатність мезенхімальної стовбурової клітини кісткового мозку диференціюватися в остеобласти спричиняє посилену диференціацію в адипоцити.

Ще одним чинником, залученим у цей процес, є γ -активованій рецептор проліферації пероксисом (PPAR γ), який є важливим активатором адипогенезу: мутації гена PPAR γ , характерні для системного ожиріння, а також його надмірна експресія призводять до жирової інфільтрації кісткового мозку та зниження остеобластичної диференціації [153].

Отже, отримані нами результати підтверджують наявність серйозної епідеміологічної проблеми, оскільки надмірна маса тіла та ожиріння є не лише естетичною, але й клінічно значущою медичною проблемою, яка підвищує ризик розвитку серцево-судинних захворювань, цукрового діабету 2 типу, остеоартрозу та остеопорозу, зокрема у жінок у період постменопаузи.

Показово також, що більшість респонденток відзначили наявність нераціональних харчових звичок, зокрема неправильний режим харчування. Серед найпоширеніших відхилень від раціональної моделі харчування були нерегулярні прийоми їжі (з пропусками основних прийомів), часті перекуси між основними прийомами переважно висококалорійними продуктами з низькою харчовою цінністю (солодощі, хлібобулочні вироби тощо). На рис. 3.2 наочно показано режими харчування опитаних жінок, що дає змогу простежити зв'язок між харчовою поведінкою та індексом маси тіла.

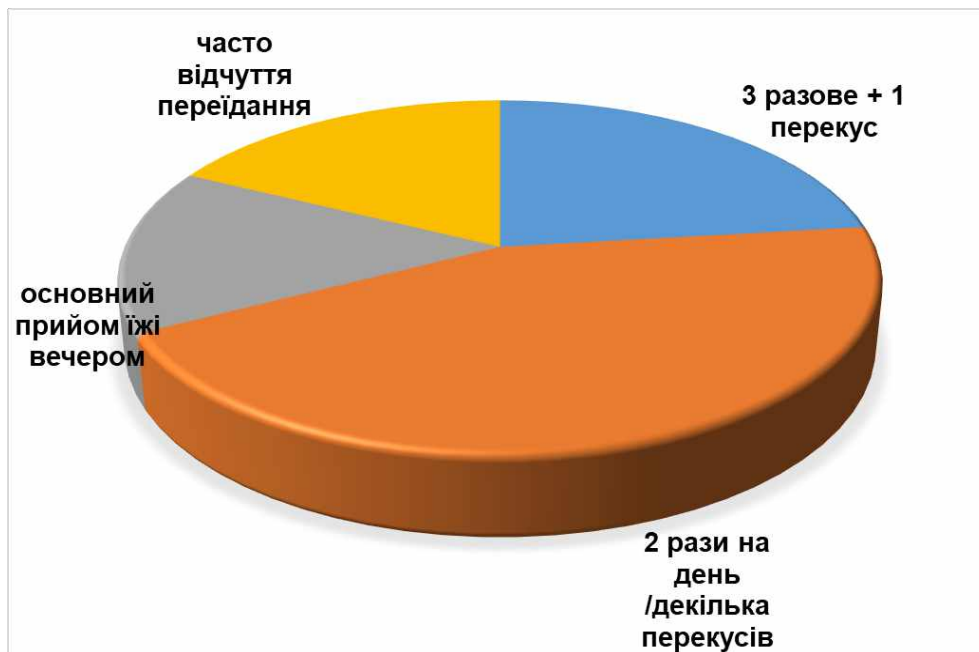


Рис. 3.2. Режими харчування жінок в період менопаузи за їх власною оцінкою

Важливим чинником, який впливає на формування подібних харчових звичок, є недостатній рівень обізнаності щодо принципів збалансованого харчування, а також вплив стресових чинників, зниження рівня фізичної активності й зміна гормонального фону у період менопаузи. Все це в комплексі може сприяти розвитку порушень обміну речовин і накопиченню жирової маси, що, своєю чергою, негативно позначається на загальному стані здоров'я та якісних характеристиках кісткової тканини.

В анкеті був представлений блок питань що стосуються супутніх захворювань респонденток, а саме, гінекологічного анамнезу та переломів табл. 3.2.

Таблиця 3.2

Супутні захворювання у жінок, що проходили анкетування

Супутні захворювання	I група (n=93)	II група (n=85)
Цукровий діабет	12,9%	22,3%
Гінекологічні захворювання		
- запального генезу	8,6%	10,6%
- оперативні втручання	5,4%	12,9%
- онкологічні захворювання	6,4%	5,9%
Переломи кісток в анамнезі, після 40 років	4,3%	9,4%
За захворювання опорно рухового апарату	12,9%	21,2%

Згідно представлених даних в табл. 3.2 можна зазначити наступну динаміку: з віком збільшується рівень захворюваності на цукровий діабет (у 2,2 разу в II групі частіше у порівнянні з жінками I групи), схожа тенденція щодо захворювань опорно-рухового апарату (більше в суглобах, в спині та переломив анамнезі).

Отже, отримані результати свідчать про необхідність розробки та впровадження цільових профілактичних програм, спрямованих на формування правильних харчових звичок, підвищення рівня харчової грамотності та мотивацію до ведення здорового способу життя серед жінок у періоді менопаузи.

Дані наукових публікацій переконливо свідчать, що одним із ключових чинників профілактики надмірної маси тіла та ожиріння, особливо в період менопаузи, є достатній рівень фізичної активності у повсякденному житті. Регулярні фізичні навантаження сприяють підтримці здорової маси тіла, покращенню обміну речовин, зменшенню вісцерального жиру, нормалізації артеріального тиску та рівня глюкози, а також позитивно впливають на психоемоційний стан жінки.

Втім, результати нашого дослідження виявили невтішну тенденцію. З 200 опитаних жінок, більшість – 123 особи (61,5%) – повідомили, що не займаються фізичними вправами ані у спортивних залах, ані вдома самотійно. Така ситуація свідчить про низький рівень мотивації до рухової активності та, ймовірно, недостатню інформованість щодо її ролі у збереженні здоров'я. Частина респонденток (46 жінок, що становить 23%) вважали за достатній рівень фізичного навантаження щоденні або епізодичні прогулянки, наприклад, у парку, з собакою чи під час догляду за онуками. Хоча такі форми активності мають певну користь, проте вони не відповідають рекомендованим обсягам аеробного навантаження, необхідного для ефективної профілактики ожиріння, остеопорозу та серцево-судинних захворювань.

Лише 14 жінок, або 7% усієї вибірки, ведуть дійсно активний спосіб життя, що передбачає регулярні заняття фізичними вправами – такими як фітнес, йога, плавання, аеробіка або спортивна ходьба. Такий низький показник є тривожним сигналом і свідчить про потребу у впровадженні інформаційних кампаній щодо важливості фізичної активності у середовищі жінок середнього та старшого віку.

Крім того, варто враховувати й наявні бар'єри, з якими стикаються жінки у цьому віці: відсутність вільного часу, хронічні захворювання, біль у суглобах, психологічна втома, а також відсутність підтримки з боку родини або соціального оточення. Усе це може знижувати рівень залученості до активного способу життя. З огляду на вищевикладене, підвищення рівня фізичної активності серед жінок у періоді менопаузи має бути одним із ключових напрямів профілактичної та освітньої роботи. Доцільним є створення спеціалізованих програм адаптивної фізкультури, групових занять, що враховують індивідуальні особливості віку, стану здоров'я і рівня фізичної підготовки. Це дозволить не лише покращити фізичне здоров'я, а й підвищити якість життя, соціальну активність та психологічний комфорт жінок у даний період життя.

У клінічній практиці серед осіб із надмірною масою тіла та ожирінням досить часто спостерігається дефіцит вітаміну D. Це явище має складний етіопатогенез: вважається, що вітамін D депонується у жировій тканині, що знижує його біодоступність у крові. Такий стан обумовлює порушення кальцієвого гомеостазу, знижує абсорбцію кальцію в кишечнику, активізує вторинний гіперпаратиреоз, прискорює резорбцію кісткової тканини, і, як наслідок, – знижує її мінеральну щільність, що створює додаткові ризики розвитку остеопенії, остеопорозу та пов'язаних із ними переломів, особливо у жінок у періоді постменопаузи, які вже мають підвищену схильність до порушень кісткового обміну через гормональні зміни [155, 156].

З огляду на вищезазначене, жінкам досліджуваної когорти було рекомендовано включення до щоденного раціону продуктів, збагачених на вітамін D та кальцій [157]. Серед запропонованих продуктів – жирна морська риба (лосось, скумбрія, сардини), яйця, молочні та кисломолочні продукти (особливо йогурти, сири, молоко, збагачене вітаміном D), зелень, горіхи, насіння кунжуту, броколі, капуста, а також збагачені злаки та вітамінізовані харчові добавки. Візуалізований перелік цих продуктів наведено на рис. 3.3.

Аналіз результатів анкетування показав, що лише кожна третя жінка добре обізнана з корисними властивостями перелічених продуктів та їх роллю у профілактиці остеопорозу. Водночас, незважаючи на наявність знань, лише близько 66% респонденток включають ці продукти у свій щоденний раціон частково або епізодично. Це свідчить про певний розрив між знаннями та практикою здорового харчування, що вимагає додаткової інформаційно-просвітницької роботи.



Рис. 3.3. Перелік продуктів, рекомендованих для профілактики остеопорозу у жінок в період менопаузи (за С.П. Гвозд'ї, 2019 [157])

Окремі респондентки відзначали, що частина рекомендованих харчових продуктів є для них фінансово недоступною, зокрема жирна морська риба, натуральні сири, горіхи. Інші повідомили, що через побутові труднощі, щоденну зайнятість або стан здоров'я повноцінне харчування не є для них пріоритетом, або вони не мають змоги дотримуватися збалансованого раціону. Таким чином, проблема забезпечення організму кальцієм та вітаміном D у даній категорії жінок є не лише медичною, а й соціально-економічною.

У контексті цих результатів доцільно передбачити проведення роз'яснювальної роботи щодо важливості регулярного вживання доступних джерел вітаміну D і кальцію, а також можливого застосування вітамінно-мінеральних комплексів з урахуванням рекомендацій лікаря. Важливо наголошувати, що навіть за обмеженого бюджету існують продукти, які можуть ефективно підтримувати кісткове здоров'я – наприклад, яйця, молоко, капуста, сонячне опромінення як джерело вітаміну D. Тому формування харчових звичок

на засадах доступності, обізнаності та профілактичної спрямованості має стати складовою частиною медико-соціального супроводу жінок у період менопаузи.

Важливо зазначити, що одним із ключових діагностичних параметрів дефіцитних станів у жінок у період менопаузи є оцінка стану мінералізації кісткової тканини, зокрема визначення рівня остеокальцину в крові. Остеокальцин є білком, що синтезується остеобластами, і виступає чутливим маркером кісткового метаболізму – його рівень відображає активність формування кісткової тканини. Порушення балансу між остеосинтезом і резорбцією кістки, характерне для постменопаузального періоду, може бути ранньо виявлене саме шляхом визначення концентрації остеокальцину, що дозволяє вчасно діагностувати остеопенічні стани та вжити відповідних заходів [158].

Однак результати нашого дослідження засвідчили, що рівень обізнаності жінок щодо цього важливого діагностичного індикатора залишається вкрай низьким. Із 200 опитаних лише 2 жінки (1%) проходили аналіз на остеокальцин; ще 45 респонденток повідомили, що чули про цей аналіз, однак не вважають за доцільне проводити його наразі через брак часу, фінансові труднощі або відсутність явних симптомів. Решта (153 жінки) взагалі не знайомі з цим методом діагностики і не розглядають його як важливий крок у збереженні кісткового здоров'я. Така ситуація потребує як покращення інформованості пацієнток, так і активнішої участі лікарів первинної ланки у скринінгу остеопорозу.

Особливої уваги заслуговує група жінок, які мають модифіковані (потенційно змінювані) фактори ризику розвитку остеопорозу – такі як низька фізична активність, дефіцит вітаміну D та кальцію, куріння, зловживання алкоголем, недостатня маса тіла, незбалансоване харчування, а також некеровані фактори, як-от вік, спадковість, рання менопауза. Для таких осіб надзвичайно важливо реалізувати комплекс профілактичних заходів, спрямованих на запобігання втраті кісткової маси.

3.2. Аналіз та оцінка причин і поширеності самолікування щодо профілактики остеопорозу у жінок в період менопаузи

Здоровий спосіб життя, збереження фізичного і психічного здоров'я, запобігання розвитку захворювань, а також своєчасне та адекватне лікування поширених хвороб і симптомів – як за участю, так і без участі медичного працівника – приносять суттєву користь не лише окремій людині, а й суспільству в цілому. Це сприяє підвищенню якості життя, продуктивності праці, зниженню навантаження на систему охорони здоров'я та зменшенню витрат на лікування у довгостроковій перспективі [159].

Водночас самолікування (self-medication), попри свою поширеність у суспільстві, залишається надзвичайно важливою та складною проблемою громадського здоров'я. За визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я, самолікування охоплює вживання споживачами лікарських засобів для лікування самодіагностованих симптомів або розладів, а також використання раніше призначених препаратів – без нової консультації лікаря – для боротьби з хронічними чи рецидивуючими захворюваннями [158]. У цьому контексті самолікування вважається складовою ширшого поняття самопомоги (self-care), яка, за умови обізнаності та відповідальності пацієнта, може бути корисною, але водночас – і небезпечною.

Особливої уваги потребує усвідомлення численних ризиків, які виникають у процесі самолікування. Це, зокрема, недооцінка серйозності симптомів, відсутність належної діагностики, прийом лікарських засобів, що є неефективними або навіть протипоказаними при певних станах, а також зловживання біологічно активними добавками (БАДами), які не проходили достатнього клінічного тестування. Жінки нерідко ігнорують рекомендації щодо дози, тривалості курсу чи комбінації препаратів, що може призвести до розвитку побічних реакцій, лікарської взаємодії, токсичного ураження печінки або нирок тощо [160, 161].

Крім того, згідно з результатами численних опитувань, самолікування серед жінок в Україні є особливо поширеним явищем, причому часто воно базується не на консультаціях із фахівцями, а на досвіді знайомих, членів родини або матеріалах з Інтернету. Такі джерела інформації нерідко є ненадійними, що створює додаткові ризики, зокрема у контексті самолікування гормональними засобами, анальгетиками, антибіотиками або антидепресантами.

Варто підкреслити, що дія будь-якого лікарського засобу є результатом складної взаємодії його фармакологічних властивостей із індивідуальними особливостями організму пацієнта – віком, станом печінки, нирок, супутніми захворюваннями, генетичними факторами. Навіть досвідченому лікарю не завжди вдається точно передбачити результат цієї взаємодії, а тому неконтрольований прийом ліків без фахового супроводу може бути небезпечним.

В умовах сучасної України, яка перебуває в стані повномасштабної війни, соціально-економічної нестабільності та демографічної кризи, проблема самолікування набуває особливої актуальності. Погіршення доступу до медичних послуг, дефіцит медичного персоналу, підвищення вартості лікарських засобів і загальний психологічний дистрес змушують багатьох людей вдаватися до самодіагностики та самолікування. За цих умов доступність до достовірної інформації про профілактику, лікування, безпечне застосування фармацевтичної продукції, а також культивування відповідального підходу до власного здоров'я стає критично важливою.

Особливо вразливою в цьому контексті є категорія жінок у період менопаузи, коли організм зазнає суттєвих фізіологічних та психоемоційних змін. Гормональна перебудова, що супроводжується зниженням рівня естрогенів, сприяє розвитку остеопорозу, ожиріння, серцево-судинних захворювань, порушень сну, настрою, зниження якості життя загалом. Саме тому комплексний підхід до профілактики у цей період є надзвичайно важливим.

Такий підхід включає:

- збалансоване харчування, багате на кальцій, вітамін D, магній, омега-3 жирні кислоти, антиоксиданти;
- регулярну фізичну активність, зокрема помірне кардіонавантаження, вправи з опором, йогу;
- контроль маси тіла та індексу маси тіла;
- психоемоційну стабільність, уникнення стресу, підтримку соціальних зв'язків;
- відмову від куріння та зловживання алкоголем;
- регулярні профілактичні обстеження, у тому числі щорічний огляд у гінеколога, УЗД органів малого таза, мамографію, визначення щільності кісткової тканини (денситометрію);
- корекцію дефіцитних станів, таких як гіповітаміноз D, анемія, дефіцит естрогенів.

Отже, інформованість жінок щодо власного здоров'я, вчасне звернення за медичною допомогою та відповідальний підхід до самолікування мають стати одним із пріоритетів державної політики у сфері громадського здоров'я. Освітні кампанії, інтеграція принципів самодопомоги у практику сімейної медицини, фармацевтичне консультування та просвітницька діяльність мають відігравати важливу роль у забезпеченні здоров'я жінок у менопаузальному періоді.

Постменопаузальний остеопороз, який виникає внаслідок дефіциту естрогенів у жінок після настання менопаузи, є найпоширенішою формою остеопорозу і становить серйозну проблему для охорони здоров'я в усьому світі. Після менопаузи рівень естрогенів у жінок стрімко знижується, що запускає каскад змін у кістковій тканині, зокрема призводить до зростання активності остеокластів – клітин, що відповідають за резорбцію (руйнування) кісткової тканини. У результаті спостерігається переважання процесів резорбції над процесами формування нової кісткової тканини, що зумовлює прогресуюче

зниження кісткової маси, особливо в трабекулярній (губчастій) кістці, яка є більш метаболічно активною.

Статистичні дані свідчать, що остеопороз у жінок у постменопаузальному періоді трапляється частіше, ніж інфаркт міокарда, інсульт і рак молочної залози разом узяті, і залишається однією з провідних причин інвалідності та смертності серед жінок старших вікових груп [162, 163]. Внаслідок переломів, зумовлених остеопоротичними змінами (найчастіше – шийка стегна, променева кістка, хребці), пацієнтки втрачають рухову активність, незалежність у повсякденному житті та соціальну інтеграцію. До того ж значна частина пацієнтів після остеопоротичних переломів помирає впродовж року від ускладнень або значно втрачає якість життя.

З огляду на ці загрози, основними завданнями фармакотерапії остеопорозу є:

- нормалізація процесів кісткового ремоделювання;
- уповільнення або повне припинення втрати кісткової маси;
- профілактика виникнення нових остеопоротичних переломів;
- зменшення або усунення больового синдрому, пов'язаного з переломами або компресією хребців;
- покращення якості життя та збереження рухової активності пацієнтки.

З цією метою застосовують інгібітори резорбції кісткової тканини (антирезорбтивні препарати):

- бісфосфонати (алендронат, ризедронат, золедронові кислоти);
- кальцитонін;
- препарати естрогенів або їхніх замінників (у випадках, коли немає протипоказань);
- селективні модулятори естрогенних рецепторів (ралоксифен);
- солі стронцію.

Крім того, стимуляторами кісткоутворення можуть бути:

- рекомбінантний паратиреоїдний гормон (теріпаратид);

- анаболічні гормони;
- гормон росту (у вибраних випадках);
- солі фтору.

Також надзвичайно важливим є використання вітаміну D та його активних метаболітів, які покращують всмоктування кальцію в кишечнику, беруть участь у метаболізмі кісткової тканини та сприяють мінералізації кісток [43]. Усе це разом спрямовано на стабілізацію кісткового балансу й попередження ускладнень.

Однак, попри наявність ефективних лікарських засобів, профілактика та лікування остеопорозу часто відбувається самотійно, без попереднього лікарського огляду, обстежень чи лабораторної діагностики. Особливо це стосується самотійного прийому кальцію, вітаміну D та БАДів, що рекламуються як «зміцнювачі кісток». Така практика має як позитивні, так і негативні сторони. З одного боку, свідчить про певну обізнаність жінок щодо проблеми остеопорозу, з іншого – підвищує ризик передозування, неефективного дозування, або ж прийому препаратів у непотрібний час, що не приносить очікуваної користі.

З урахуванням вищевикладеного, метою 2-го етапу чинного розділу нашого дослідження було визначення рівня поширеності самолікування серед жінок віком від 48 років і старше, які вдаються до прийому препаратів кальцію, вітаміну D або їх комбінацій без рекомендації лікаря для профілактики остеопорозу або зміцнення кісток, а також з'ясування обізнаності цієї когорти жінок щодо наявних методів діагностики остеопорозу та ефективних схем медикаментозної та немедикаментозної профілактики.

Згідно з результатами проведеного соціологічного опитування, 84% жінок виявили обізнаність щодо можливого розвитку дефіцитних станів мінералів, зокрема кальцію та вітаміну D, у період менопаузи. Це свідчить про достатній рівень загального інформування серед жінок щодо впливу менопаузальних змін на кісткову систему. Водночас лише 15% респонденток вважають, що зниження мінеральної щільності кісткової тканини можна ефективно коригувати виключно

за рахунок збалансованого харчування, що свідчить про дещо обмежене уявлення щодо комплексного підходу до профілактики остеопорозу [164].

Однак при детальному аналізі підходів жінок до організації власного харчування було встановлено, що далеко не всі мають змогу дотримуватися принципів збалансованого та повноцінного раціону. Причинами цього, за словами респонденток, є як обмежені фінансові ресурси, так і нестача часу, відсутність стабільної харчової культури чи звичок, а також обмежений доступ до якісних продуктів харчування, багатих на кальцій, вітамін D, магній, фосфор та інші мікроелементи, що необхідні для підтримання здоров'я кісток (рис. 3.4). Подібні висновки підтверджуються також даними літератури, де зазначено, що недостатнє споживання мікроелементів у поєднанні з малорухливим способом життя значно підвищує ризики розвитку остеопенії та остеопорозу в період менопаузи [165].

Окрім харчування, важливу роль у збереженні мінеральної щільності кісткової тканини відіграє фізична активність. За результатами опитування, кожна п'ята жінка (20% респонденток) намагається вести активний спосіб життя. До форм рухової активності, які вони зазначали, належать регулярні піші прогулянки, заняття аеробікою, фітнесом, плаванням або домашні фізичні вправи. Це позитивна тенденція, однак вона все ще потребує подальшого заохочення та інформування жінок про важливість щоденних фізичних навантажень для збереження кісткової маси у менопаузальний та постменопаузальний періоди [166].



Рис. 3.4. Продукти харчування, багаті на кальцій, вітамін D, магній, фосфор та інші мікроелементи, необхідні для підтримання здоров'я кісток в період менопаузи (за J.M. Moran, 2022 [165])

Рекомендації Національного інституту здоров'я США (NIH) та Міжнародної фундації остеопорозу (IOF) також підкреслюють значення комбінації правильного харчування, фізичної активності та своєчасного скринінгу як основи профілактики остеопорозу серед жінок старшого віку [167].

Як свідчать результати проведеного нами соціологічного опитування, більшість жінок (82%) для медикаментозної профілактики остеопорозу в період менопаузи самостійно застосовували препарати кальцію в комбінації з вітаміном D3, що відповідає загальноприйнятим міжнародним рекомендаціям щодо збереження мінеральної щільності кісткової тканини у жінок старшого віку. Такий високий відсоток споживання комбінованих добавок свідчить про певний рівень усвідомлення значущості профілактики остеопорозу серед опитаних.

Було з'ясовано, що під час самолікування жінки використовують різноманітні джерела інформації, які відображають загальні тенденції доступності та довіри до медичних знань. Зокрема, 25% респонденток покладаються на власний досвід, накопичений з попередніх випадків хвороби, симптомів або

призначуваних попередньо лікарських засобів. 24% використовують рекомендації лікарів, отримані раніше, що свідчить про довготривалий вплив медичних консультацій, навіть поза їхнім актуальним контекстом. 17% обирають Інтернет як основне джерело пошуку методів лікування, зокрема форуми, медичні сайти або поради блогерів. 16% консультуються зі знайомими або родичами, що вказує на соціальний вплив у прийнятті рішень. 8% опираються на поради фармацевтів у аптеці, що також підкреслює роль аптек як доступного джерела медичної інформації. 7% респонденток звертаються до спеціалізованої літератури, включаючи наукові журнали, книги, довідники, інструкції до ліків. Лише 3% шукають допомоги через онлайн-консультації лікарів, тоді як 2% отримують інформацію з телевізійних програм.

При виборі методу лікування респондентки найбільше уваги приділяли ефективності засобу чи методу (понад 40%) – це підтверджує домінування прагматичного підходу, коли головна мета – швидке й надійне покращення самопочуття. Тривалість лікування стала другим за значущістю критерієм: обираються засоби, що дають результат у коротші строки. Найменш значимим критерієм для опитаних жінок виявилася вартість засобів, хоча у розгорнутих коментарях жінки неодноразово зазначали фінансові труднощі як причину нерегулярного або переривчастого лікування.

Щодо бар'єрів при зверненні до медичних установ, результати анкетування показали, що тривалі черги залишаються ключовою перешкодою (24%). Також значну частку (по 14%) займають нестача часу, формальне чи зневажливе ставлення з боку медичного персоналу та неможливість своєчасного запису на прийом. У 11% випадків жінки вказували на недоступність фахівців певного профілю у своїй місцевості, що особливо характерно для невеликих міст та селищ. 6% респонденток вказали на високу вартість лікування та низький рівень довіри до лікарів. Ці фактори, у поєднанні з особистою неорганізованістю (5%), утворюють стійкий бар'єр до отримання професійної медичної допомоги. Варто

також зазначити, що 3% жінок вважають себе достатньо обізнаними, щоб самостійно вирішувати питання лікування, а 2% взагалі не довіряють лікарям, що є небезпечним соціальним симптомом недовіри до системи охорони здоров'я (рис. 3.5).

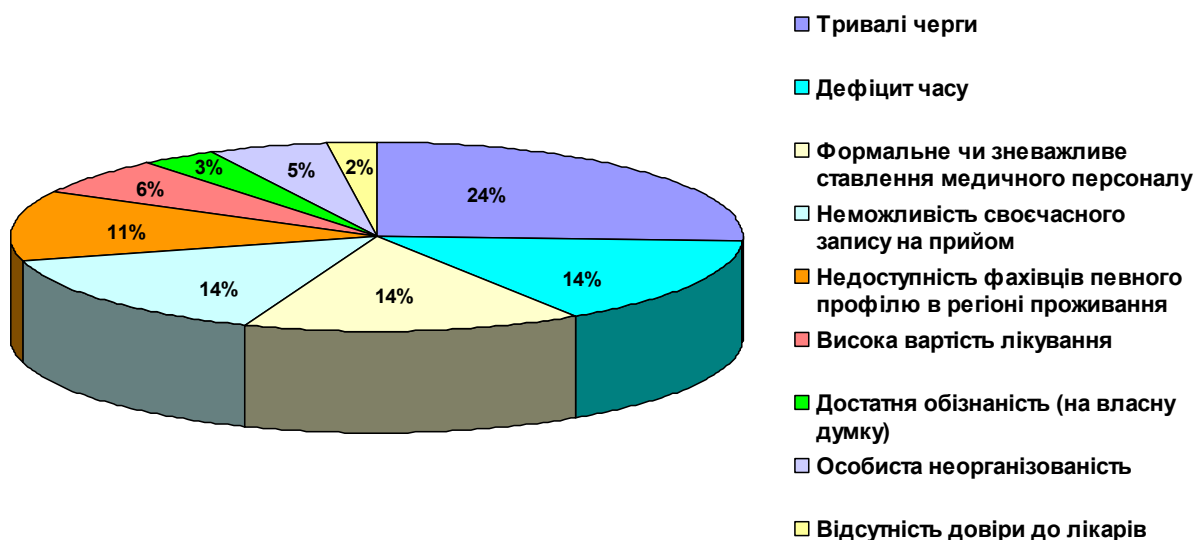


Рис. 3.5. Основні причини самолікування жінок щодо профілактики постменопаузального остеопорозу за їх власною оцінкою

Оцінка потенційної шкоди самолікування засвідчила наявність неоднозначного сприйняття цієї практики. Так, 34% респонденток визнають, що самолікування може завдати шкоди, ще 28% схиляються до цієї думки, хоча з меншою впевненістю. Водночас 35% вважають, що самолікування радше не шкодить, а 5% переконані в абсолютній його безпечності. Такий розподіл свідчить про недостатній рівень поінформованості жінок щодо можливих негативних наслідків безконтрольного вживання лікарських засобів або БАДів, що потребує посилення освітніх і просвітницьких кампаній.

Цікавим і водночас тривожним аспектом цього питання є той факт, що кожна четверта жінка, яка приймає препарати кальцію в комбінації з вітаміном D3, не купує ці засоби в аптечній мережі, а натомість – у супермаркетах, магазинах

побутової хімії або замовляє через онлайн-платформи, де відсутній контроль якості або належний фармацевтичний супровід. При цьому абсолютна більшість таких споживачок не знайомляться з інструкцією до препарату, не читають про рекомендоване дозування, режим прийому або можливі протипоказання. Це підвищує ризик як неефективності застосування, так і виникнення побічних реакцій чи передозування, зокрема при надмірному споживанні кальцію, що може викликати кальцифікацію судин або нефролітіаз [168].

Окремо варто відзначити, що серед жінок, які приймають кальцієві препарати, лише незначна частина може точно назвати форму кальцію, яка міститься в засобі (наприклад, карбонат кальцію, цитрат кальцію, глюконат тощо). Це свідчить про обмежені знання щодо фармакокінетичних особливостей різних форм кальцію, хоча вони мають відмінності у біодоступності, переносимості та ефективності в залежності від віку, кислотності шлунку та супутніх захворювань [53]: більшість респонденток або не знають, яку саме форму приймають, або не вважають це суттєвим чинником при виборі препарату, покладаючись винятково на рекламу або думку знайомих (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Обізнаність жінок щодо форми кальцію в препаратах (n=200)

<i>Форма кальцію в препаратах</i>	<i>Кількість обізнаних осіб</i>	<i>Відсоток</i>
<i>Кальцію карбонат</i>	24	12%
<i>Кальцію цитрат</i>	10	5%
<i>Кальцію глюконат</i>	6	3%
<i>Інші форми</i>	4	2%
<i>Не змогли відповісти</i>	156	78%

Як свідчать дані інфографіки (рис. 3.6), переважна більшість жінок (78%) не змогли вказати форму кальцію, яку вони вживають, що свідчить про необхідність

в більш глибокому інформуванні щодо складу та ефективності препаратів. Ці результати підкреслюють нагальну потребу в освітніх кампаніях щодо раціонального використання кальційвмісних препаратів, важливості консультацій з лікарем або фармацевтом, а також у розвитку культури відповідального самолікування серед жінок у менопаузальному віці. Підвищення фармацевтичної грамотності в цьому питанні дозволить значно зменшити ризики самолікування та забезпечити ефективну профілактику остеопорозу з урахуванням індивідуальних особливостей пацієнок.

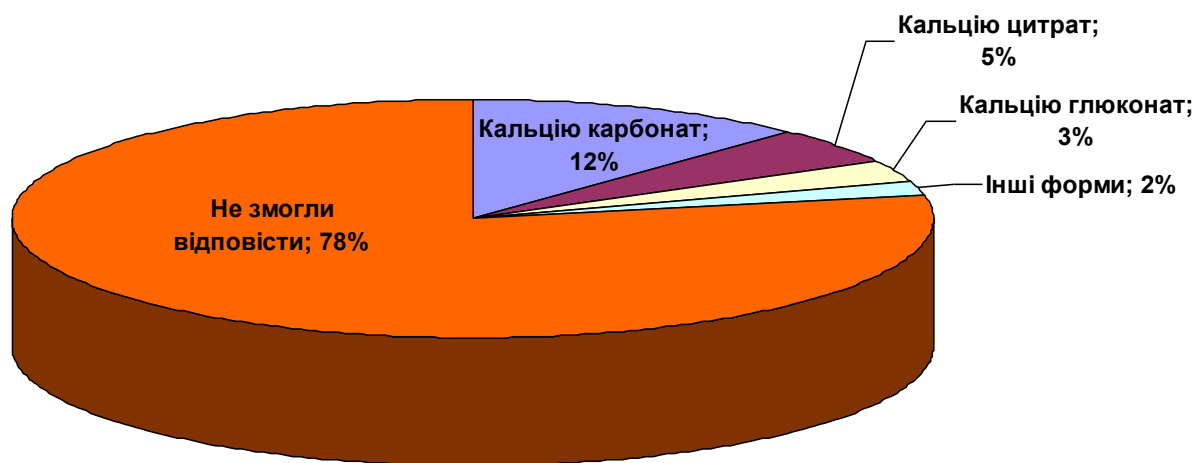


Рис. 3.6. Обізнаність щодо форми кальцію в лікарських засобах серед жінок у менопаузі

Показово, що жінки, які перебували на замісній гормональній терапії, у більшості випадків орієнтувалися виключно на призначення лікаря при здійсненні профілактики остеопорозу. Це свідчить про наявність довіри до медичних рекомендацій у пацієнок, які проходять системне лікування під наглядом спеціаліста.

Однак одним із тривожних результатів проведеного соціологічного опитування є те, що лише 15% жінок були обізнані про існування лабораторного

аналізу крові для оцінки стану мінералізації кісткової тканини, і лише 2% з усієї вибірки респонденток фактично пройшли це обстеження та здійснювали прийом лікарських засобів згідно з результатами аналізу й лікарськими призначеннями. Така статистика свідчить про низький рівень діагностичної настороженості щодо остеопорозу серед жінок у менопаузальному періоді, попри високі ризики його розвитку.

На жаль, однією з ключових причин поширення самолікування залишається незадоволеність якістю надання медичних послуг. Респонденти часто зазначали труднощі з доступом до консультацій: тривалі черги, неможливість вчасно записатися на прийом, недоступність фахівців певного профілю, а також формальне чи зневажливе ставлення з боку медичного персоналу. Враховуючи ці обставини, надзвичайно актуальним є питання покращення якості, етичності та доступності медичної допомоги – як первинної, так і спеціалізованої.

Висновки за розділом

На жаль, як засвідчують результати дослідження, рівень поінформованості жінок у період менопаузи щодо профілактики остеопорозу, сучасних методів діагностики та лікування залишається недостатнім. Саме тому актуальним є активне впровадження освітніх програм для цієї категорії населення, організація тематичних лекцій, консультацій у жіночих консультаціях та кабінетах сімейного лікаря.

Недостатня медична грамотність жінок, зокрема в аспекті профілактики остеопорозу та особливостей медикаментозного лікування, значно сприяє поширенню практик самолікування. Багато жінок самостійно приймають рішення щодо використання лікарських засобів – у тому числі кальцієвих препаратів, вітаміну D, а також засобів фітотерапії – спираючись на власний досвід, поради знайомих або інформацію з Інтернету, часто не звертаючи уваги на можливі побічні ефекти, протипоказання або взаємодію з іншими препаратами.

Безрецептурний продаж препаратів та доступ до неперевіраних джерел інформації залишаються нерозв'язаними проблемами, які посилюють ризики у сфері громадського здоров'я. У зв'язку з цим надзвичайно важливо впроваджувати комплексні просвітницькі кампанії, що покликані не лише інформувати жінок про наслідки самолікування, але й формувати навички відповідального ставлення до власного здоров'я.

Одним із перспективних напрямів є впровадження концепції відповідального самолікування, яка передбачає поєднання самопомоги з періодичною професійною підтримкою медичних працівників. Такий підхід може зменшити навантаження на систему охорони здоров'я, забезпечити своєчасне виявлення ускладнень і покращити загальні показники здоров'я населення, зокрема серед жінок у менопаузальному періоді.

Матеріали результатів представлені в наступних роботах [169, 170, 171].

РОЗДІЛ 4

АНАЛІЗ ВПЛИВУ ОСТЕОПОРОЗУ НА ЧАСТОТУ РОЗВИТКУ КЛІНІЧНО-МАНІФЕСТНОЇ КОРОНАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ SARS-CoV-2 ТА ОЦІНКА РИЗИКУ ЗНИЖЕННЯ МАСИ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ПАЦІЄНТОК З COVID-19

У березні 2020 року Всесвітня організація охорони здоров'я оголосила пандемію коронавірусної інфекції COVID-19 – висококонтагіозного вірусного захворювання, вперше зафіксованого в китайському місті Ухань у грудні 2019 року [172]. Його поява стала надзвичайною ситуацією в галузі охорони здоров'я, зважаючи на швидке поширення та тяжкий перебіг з порушенням функцій не тільки дихальної системи, а й усього організму. Наразі у світі зареєстровано понад 570 мільйонів підтверджених випадків захворювання і 6,38 мільйона смертей внаслідок COVID-19 [173].

Збудник коронавірусної інфекції SARS-CoV-2 – одноланцюжковий РНК-вірус сімейства Coronaviridae лінії Beta-CoV B, який відноситься до II групи патогенності, як і деякі інші представники цього сімейства (зокрема, коронавірус близькосхідного респіраторного синдрому (Middle East respiratory syndrome, MERS) та коронавірус тяжкого гострого респіраторного синдрому (severe acute respiratory syndrome, SARS). Збудник SARS-CoV-2 передається повітряно-краплинним та фекально-оральним шляхами, а інфекційний процес характеризується широкою варіабельністю клінічної картини. Деякі пацієнти залишаються безсимптомними носіями вірусу, в інших захворювання протікає на кшталт гострої респіраторної вірусної інфекції, у найважчих випадках – проявляється у вигляді вірусної пневмонії з високим ризиком розвитку респіраторного дистрес-синдрому, коагулопатії та летального результату [172, 174].

Глобальна пандемія істотно впливає на здоров'я пацієнтів із хронічними неінфекційними захворюваннями, до яких відноситься остеопороз. При цьому хворі такого контингенту, з одного боку, можуть мати схильність до тяжчого перебігу COVID-19 як з віком, так і під впливом проведеної терапії, проте фактичного матеріалу для підтвердження цього припущення поки що недостатньо. З іншого боку, глобальне відволікання ресурсів системи охорони здоров'я від стандартної допомоги при остеопорозі може суттєво збільшувати термін постановки діагнозу, ускладнювати процес лікування та реабілітації, що також впливає на тяжкість перебігу захворювання та смертність у популяції [175].

4.1. Патогенетичні особливості кісткового метаболізму за умов коронавірусної інфекції

Наразі вважається, що SARS-CoV-2 може спричинити зміни кісткової структури за рахунок кількох механізмів, початковим етапом патогенезу яких є інвазія збудника COVID-19 у клітини тканини кісток. Зокрема, SARS-CoV-2 використовує в якості рецепторів входу ACE2-рецептори (angiotensin-converting enzyme 2), які експресуються в кортикальній і губчастій кістці, що знижує експресію ACE2 і підвищує рівень ангіотензину II [176]. Підвищений рівень ангіотензину II додатково індукує розвиток запального процесу внаслідок посилення експресії селектину E і P, IL-8, хемокінових лігандів (CCL)-2 і 5.

Крім того, в дослідженні H. Shimizu et al. показано, що ангіотензин II демонструє остеокластогенний потенціал через посилення експресії RANKL на остеобласти (ОБ), що додатково посилює диференціацію остеокластів (ОК), тим самим прискорюючи розвиток остеопорозу в експерименті [177]. Слід зазначити, що O.D. Awosanya et al. продемонстрували, що інфекція SARS-CoV-2 у мишей, які вижили, збільшила кількість остеокластів на 64%, а поверхні остеокластів, що межують з поверхнею кістки в місцях її резорбції, – на 38% [178], що доводить вплив

коронавірусної інфекції на втрату кісткової маси у пацієнтів, які одужали від COVID-19.

Результати дослідження J. Gao et al. показали, що експресія нейропіліну-1 (NRP-1) на макрофагах кісткового мозку (МКК) робить ці клітини мішенями для SARS-CoV-2 [179]. Однак при диференціації МКК у зрілі остеокласти спостерігається зниження експресії NRP-1, що вказує на зниження здатності збудника COVID-19 інфікувати зрілі ОК. Крім того, шляхом збільшення експресії мікроРНК-4485 внаслідок «атаки» на Toll-подібний рецептор (Toll-liked receptors, TLR4) SARS-CoV-2 знижує остеогенний потенціал остеобластів, порушуючи консолідацію переломів у хворих на коронавірусну інфекцію [180].

У відповідь на інфікування SARS-CoV-2 відбувається негайна активація імунних клітин (макрофагів, нейтрофілів тощо), що обмежує інфекцію, викликаючи стимуляцію адаптивної імунної системи для вироблення нейтралізуючих антитіл і Т-клітинної відповіді проти вірусу. Однак інтерналізація збудника COVID-19 у клітини-мішені призводить до генерування ними молекулярних патернів, що може спричинити «цитокіновий шторм», який проявляється стрімкою продукцією прозапальних цитокінів (IL-6, IL-7, IL-2, IL-17, TNF- α), моноцитарного хемоаттрактантного білка (monocyte chemoattractant protein) MCP-1 і макрофагального інгібіторного білка (macrophage inhibitory protein) MIP-1 α (рис. 4.1). Підвищений рівень прозапальних цитокінів, спричиняючи розвиток гіперзапалення, гострого респіраторного дистрес-синдрому і поліорганної недостатності, визначає тяжкість захворювання COVID-19. Крім того, тяжкість захворювання також визначається зниженою експресією противірусного цитокіну IFN γ CD4⁺ Т-клітинами [181].

Як цитокін IL-6, так і TNF- α через індукцію апоптозу в Т- і В-лімфоцитах викликають лімфопенію та підвищення рівня IL-2, що спричиняє загибель клітин [182]. Крім того, експресія ACE2 на лімфоцитах також викликає апоптоз останніх.

Як свідчать результати дослідження W. Qiao et al., в експериментальній моделі COVID-19 цитокіновий шторм спричиняє втрату кісткової тканини в трабекулярній області довгих кісток і поперекових хребців у золотого сирійського хом'яка [183], яка посилюється від гострої фази захворювання до стадії після одужання.

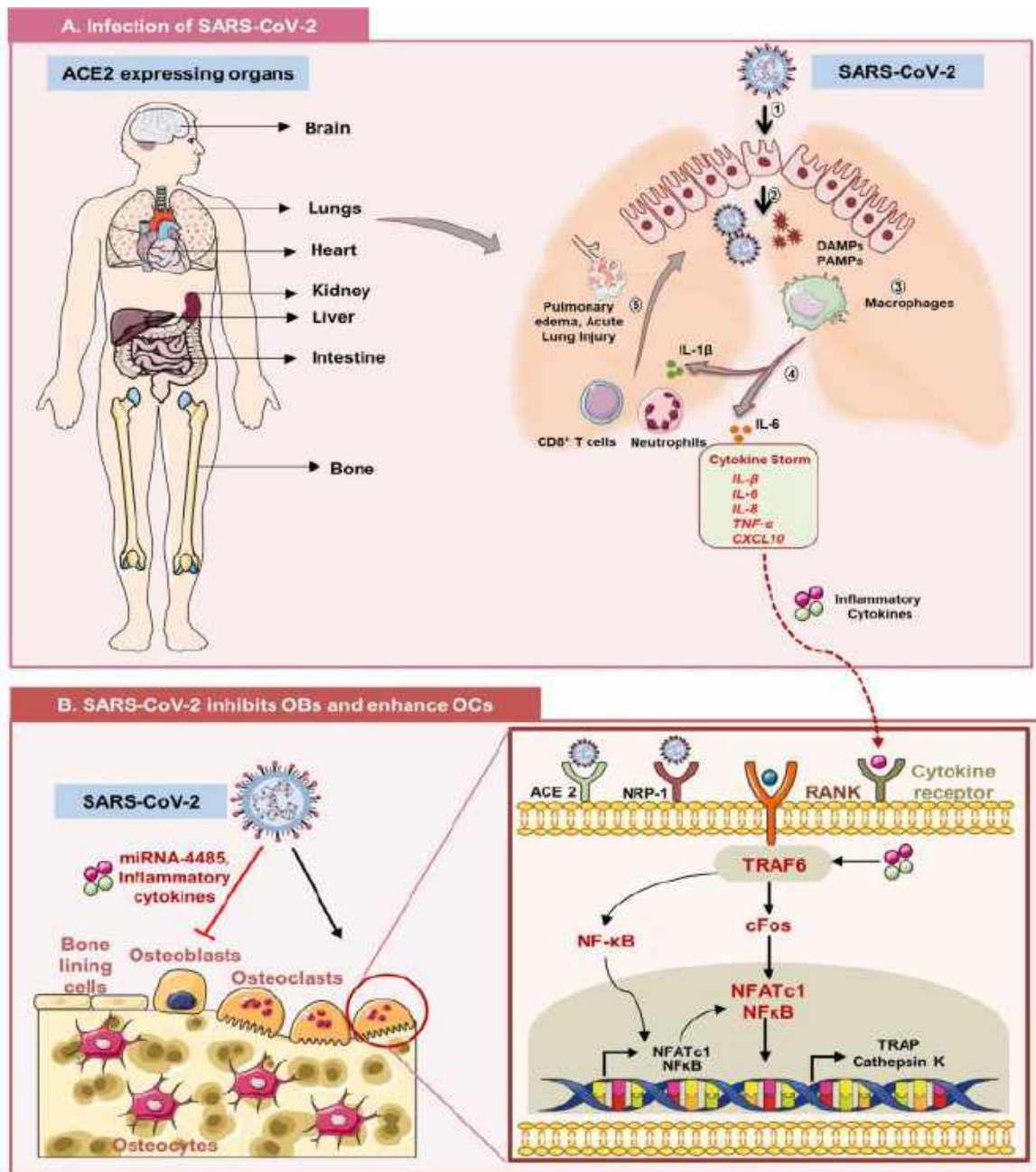


Рис. 4.1. Безпосередній та опосередкований (через «цитокіновий шторм») вплив SARS-CoV-2 на кісткову тканину (за L. Sapra et al., 2022 [173])

Недавнє дослідження B.L. Pesianmi-Oyelere et al. довело, що більш високі рівні прозапальних цитокінів у жінок з остеопорозом у постменопаузі посилюють руйнування кісток [184]. Зазначені цитокіни викликають дисбаланс у метаболізмі скелетної системи та індукують резорбцію кісткової тканини, спричиняючи експресію RANKL на остеобластах.

Вважається, що прозапальні цитокіни сприяють остеокластогенезу, регулюючи вісь RANK/RANKL/OPG безпосередньо. В той же час вони пригнічують продукцію остеобластів, обмежуючи рівень остеопротегерину OPG. Стимули запалення, ініційовані SARS-CoV-2, можуть стати хронічними за своєю природою, що призведе до секреції великої кількості прозапальних цитокінів. У цих сигнальних каскадах остеокластогенезу цілком очевидно, що ФНП- α регулює активацію передачі сигналів кальцію та аутоампліфікацію NFATc1, яка викликає активне прискорення експресії остеокластів. Порушення регуляції запальних реакцій призводить до посилення резорбції кісток [185].

Також, SARS-CoV-2 може чинити несприятливу дію на гомеостаз кістки й іншими способами. Так, низкою досліджень показано, що розвиток багатьох захворювань, пов'язаних з дисфункцією імунної системи (в т.ч., і COVID-19) спричиняють низькі рівні вітаміну D. Було помічено, що літні пацієнти з дефіцитом вітаміну D (< 30 нмоль/л) демонстрували вищі рівні D-димеру, що було пов'язано з гіршими наслідками коронавірусної інфекції [186].

Дослідження, проведене M. Demir et al., показало, що пацієнти з COVID-19 із рівнем вітаміну D > 30 нг/мл продемонстрували нижчі рівні D-димеру, C-реактивного білка і коротший термін перебування в лікарні на відміну від пацієнтів із COVID-19 із серйозним дефіцитом вітаміну D (< 10 нг/мл) [187]. Крім того, вторинним ефектом дефіциту вітаміну D є порушення процесу мінералізації кісткової тканини, що призводить до втрати кісткової маси, м'язової слабкості та розвитку остеопорозу, який з часом може прогресувати до остеомаліції. Вітамін D також є ключовим модулятором ренін-ангіотензинової системи, яка

використовується SARS-CoV-2 для проникнення в клітини господаря [188]. Згідно результатам дослідження F. Salamanna et al., цикл зворотного зв'язку між дефіцитом вітаміну D і пов'язаною з COVID-19 коагулопатією посилює тромбоз [189]. З урахуванням зазначеного, для попередження патологічної втрати кісткової тканини, спричиненої інфекцією SARS-CoV-2, вкрай важливо контролювати рівень вітаміну D.

Незважаючи на те, що COVID-19 є респіраторним захворюванням, кишкова мікробіота (КМ) також впливає на тяжкість коронавірусної інфекції. Зростає кількість доказів того, що дисбіоз КМ також є ключовим фактором збільшення втрати кісткової маси.

Механізм, посередництвом якого кишкова мікробіота модулює здоров'я кісток, полягає у сприянні продукції нею регуляторних метаболітів – похідних індолу, N-оксиду триметиламіну, коротколанцюгових жирних кислот і сірководню. Було продемонстровано, що H₂S-донаторна сполука GYY4137 покращує стан кісткового матриксу шляхом активації продукції Wnt10b (біомаркера змін регуляції кісткового обміну), тим самим збільшуючи утворення кісткової тканини в моделі мишей з постменопаузальним остеопорозом [190], а коротколанцюгові жирні кислоти (ацетат, пропіонат і бутират) індукують метаболічне перепрограмування в клітинах, які спричиняють резорбцію кістки.

Дисбіоз КМ зберігається тривалий час у пацієнтів, які перенесли COVID-19, та є одним із основних причинних факторів виникнення та прогресування остеопорозу [191], тому його спрямоване лікування у пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2, може запобігти ризику розвитку переломів, пов'язаних з остеопорозом (рис. 4.2).

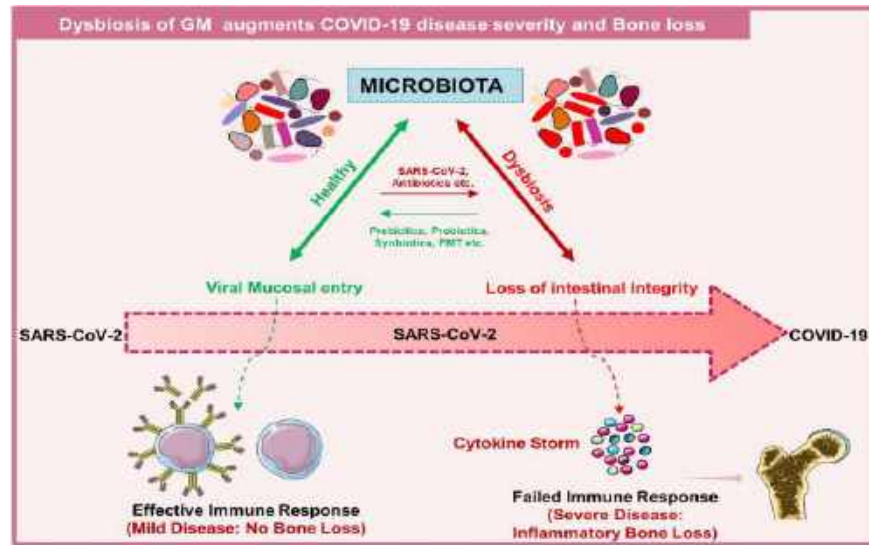


Рис. 4.2. Вплив дисбіозу кишкової мікробіоти на тяжкість захворювання COVID-19 і втрату кісткової тканини (за L. Sapra et al., 2022 [2])

Отже, для встановлення механізмів розвитку патологій кісток, асоційованих з COVID-19, потрібні подальші детальні дослідження з одночасним тривалим спостереженням за пацієнтами, які були інфіковані SARS-CoV-2 (рис. 4.3).

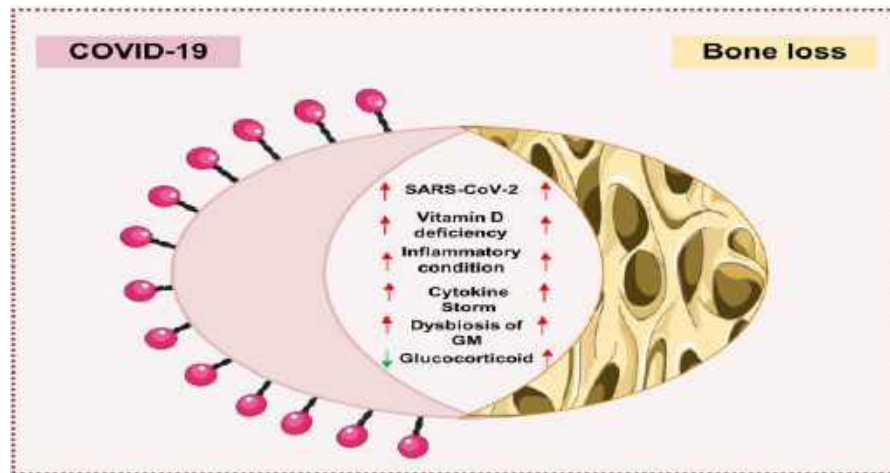


Рис. 4.3. Кореляція між COVID-19 і станом тканини кістки: фактори, які впливають на тяжкість перебігу захворювання і втрату кісткової маси (за L. Sapra et al., 2022 [173])

4.2. Зміни показників мінерального обміну, асоційовані з COVID-19, та оцінка їх впливу на зниження рівня кісткової маси і ризик розвитку остеопорозу

Матеріалом чинного етапу ретроспективного дослідження слугували дані медичної документації, цілеспрямований добір якої проводився за результатами обстеження, лікування та динамічного спостереження пацієнток з діагнозом COVID-19, які в 2020-2021 роках знаходилися в спеціалізованих стаціонарних відділеннях закладів охорони здоров'я м. Дніпро. Діагноз COVID-19 встановлювався згідно нормативним документам Міністерства охорони здоров'я України [192-194] з урахуванням епідеміологічного анамнезу, клінічної картини, даних лабораторно-інструментального обстеження, а також результату молекулярно-біологічного аналізу РНК SARS-CoV-2 у мазках з носо- та ротоглотки при надходженні до стаціонару. Крім того, першої доби госпіталізації до призначення специфічної імунотерапії у всіх пацієнток проводилася клінічна та інструментальна оцінка тяжкості захворювання (термометрія, визначення сатурації і ступеня специфічного ураження легень), досліджувались основні показники крові, коагулограми, а також маркери запалення.

Загалом критеріям включення (вік старше 18 років і підтверджений (клінічно та/або лабораторно) діагноз COVID-19) відповідали 64 особи жіночої статі, з яких параметри, що характеризують мінеральний обмін, були визначені у 30 хворих на коронавірусну інфекцію. При цьому до дослідження не залучали пацієнток з:

- наявністю попередньо діагностованого первинного гіперпаратиреозу, хронічного гіпопаратиреозу, цукрового діабету;
- зниженням швидкості клубочкової фільтрації менше 60 мл/хв/1,73м²;
- призначенням препаратів, які впливають на кальцієвий обмін;
- наявністю психічних захворювань, вагітності та лактації.

Переважну більшість всіх обстежених склали жінки середнього віку – медіана становила 52,0, а нижній і верхній квартиль відповідали 48 і 61 рокам. При надходженні до стаціонару в жодної з пацієнток не було зареєстровано істотних порушень функції сечовидільної системи, що дозволило виключити ймовірність наявності вторинної гіперфункції паращитоподібних залоз на тлі хронічної патології нирок. Так, швидкість клубочкової фільтрації (за формулою СКД-ЕРІ) у представниць зазначеного контингенту першої доби госпіталізації складала 94,0 (88,0; 106,0) мл/хв/1,73м².

Як свідчать результати комп'ютерної томографії, ураження легень пацієнток відповідало 1-му ступеню (менше 25% об'єму легень) в 10% випадків; 2-му ступеню (25-50% об'єму легень) – у 40,0%; 3-му ступеню (50-75% об'єму легень) – у 43,3%; 4-й ступінь (75% об'єму легень) зафіксовано у 6,7% випадків.

Основні клініко-лабораторні характеристики патологічного процесу першої доби госпіталізації представлені в табл. 4.1.

Таблиця 4.1

**Основні клініко-лабораторні характеристики пацієнток
з коронавірусною інфекцією першої доби госпіталізації**

<i>Показники</i>	<i>Значення показника, Me (25 %; 75 %)</i>	<i>Нормативні значення</i>
<i>Термометрія, °C</i>	<i>37,7 (37,05;38,85)</i>	<i>36,2 – 37,2</i>
<i>Сатурація крові, SpO₂, %</i>	<i>95 (90;96)</i>	<i>96 – 100</i>
<i>Частота дихання, хв⁻¹</i>	<i>19 (18;24)</i>	<i>16 – 20</i>
<i>Частота пульсу, хв⁻¹</i>	<i>80 (77;95)</i>	<i>60 – 100</i>
<i>C-реактивний протеїн, мг/л</i>	<i>42,6 (36,4;47,1)</i>	<i>0 – 5,0</i>
<i>D-димер, мкгFEU/мл</i>	<i>0,4 (0,3;1,0)</i>	<i>0 – 0,55</i>
<i>Феритин, нг/мл</i>	<i>379,5 (332,6; 446,0)</i>	<i>20 – 120</i>

Аналіз крові	Альбумін, г/л	40,1 (35,9;42,6)	34 – 48
	Креатинін, мкмоль/л	74,2 (57,5;85,7)	44 – 106
	Лейкоцити, $\times 10^9$ /л	6,2 (4,5;9,5)	3,9 – 10
	Лімфоцити, $\times 10^9$ /л	1,0 (0,6;1,3)	1,18 – 3,74
	Тромбоцити, $\times 10^9$ /л	220 (168;271)	180 – 360
	ШОЕ, мм/год	35 (23;45)	0 – 30
Міжнародний нормалізований коефіцієнт		1,03 (0,97;1,15)	0,8 – 1,2

Продемонстровано, що вплив коронавірусної інфекції на організм не обмежувався лише ураженням органів системи дихання, а й спричиняв характерні зміни мінерального обміну, результати вивчення яких наведені в табл. 4.2.

Таблиця 4.2

**Основні показники мінерального статусу пацієнок
з коронавірусною інфекцією першої доби госпіталізації**

Показники	Значення показника, Ме (25 %; 75 %)	Нормативні значення
Вітамін D (25 (ОН) D), нг/мл	12,05 (9;25)	30 – 50
Прокальцитонін, нг/мл	0,06 (0,03;0,09)	до 0,05
Паратгормон, пг/мл	41,5 (38,62;43,78)	16 – 46
Кальцій, ммоль/л	2,2 (2,12;2,26)	2,25 – 2,75
Калій, ммоль/л	3,8 (3,60;4,11)	3,5 – 5,1
Фосфор, ммоль/л	0,97 (0,73;1,30)	0,87 – 1,45

Показано, що у переважної більшості пацієнок (24 з 30 осіб; 80%) при надходженні до стаціонару спостерігався дефіцит вітаміну D, про що свідчив низький (< 20 нг/мл) показник 25(ОН) D. При цьому у 13,3% (4 з 30) обстежених жінок виявлено недостатність вітаміну D (від 20 до 30 нг/мл) і лише у 6,7% (2 з

30) випадків концентрація 25(OH) D відповідала нормативним значенням – > 30 нг/мл.

Слід зауважити, що рівень вітаміну D у обстежених жінок не був асоційований ($p = 0,442$) з вмістом загального кальцію сироватки, що, ймовірно, свідчить про інші причини гіпокальціємії, виявленої у 23,3% (7 з 30) випадків, однак нижчі показники 25(OH) D спостерігалися у пацієток з меншим рівнем насичення крові киснем. Наявність вторинного гіперпаратиреозу зафіксована у 26,7% (8 з 30) пацієток з коронавірусною інфекцією, що підтверджується статистично значимою зворотною кореляцією між цими параметрами ($r_s = -0,27$; $p = 0,003$).

До того ж, результати рангового кореляційного аналізу дозволили виявити позитивну помірну кореляцію ступеня насичення крові киснем з концентрацією альбуміну ($r_s = 0,43$; $p < 0,001$) та загального кальцію сироватки ($r_s = 0,47$; $p < 0,001$), а також зворотний зв'язок рівня альбуміну зі ступенем ураження легень ($r = -0,42$; $p < 0,001$) та ШОЕ ($r_s = -0,50$; $p < 0,001$).

В якості маркера «цитокінового шторму», ініційованого інвазією збудника COVID-19 у клітини-мішені, нами використовувалися показники С-реактивного протеїну, рівень якого корелює з тяжкістю перебігу, поширеністю запальної інфільтрації і прогнозом при SARS-CoV-2-асоційованій пневмонії [30]. Встановлено, що у пацієток із різною концентрацією С-реактивного протеїну (< 40 мг/л, 16 осіб та > 40 мг/л, 14 жінок) першої доби госпіталізації достовірних відмінностей показників кальцію не реєструвалося, проте зафіксовані статистично значимі розбіжності ($p < 0,05$) за рівнем сироваткового фосфору – 1,02 (0,97; 1,08) ммоль/л та 0,87 (0,80; 0,94) ммоль/л відповідно.

Відповідно даним рангового кореляційного аналізу, була виявлена статистична тенденція до зворотного зв'язку між концентрацією сироваткового калію і фосфору та маркерами запалення, зокрема, феритином і С-реактивним

протеїном. Так, для феритину показники статистичної тенденції при оцінці рівнів калію та фосфору склали $r_s = -0,22$; $p = 0,017$ і $r_s = -0,21$; $p = 0,019$ відповідно. Порівняльний характер взаємозв'язку із зазначеними параметрами зафіксовано і для С-реактивного протеїну – $r_s = -0,31$; $p = 0,001$ і $r_s = -0,27$; $p = 0,003$ відповідно. Напроти, продемонстровано, що більший рівень сироваткового калію корелював з вищими показниками кількості лімфоцитів ($r_s = 0,28$; $p = 0,002$) та ступенем сатурації SpO_2 ($r_s = 0,26$; $p = 0,004$), а фосфору – з показниками лімфоцитів ($r_s = 0,31$; $p = 0,001$), а також зафіксовано позитивну кореляцію вмісту загального сироваткового кальцію з рівнем лейкоцитів ($r_s = 0,30$; $p = 0,002$) та тромбоцитів ($r_s = 0,34$; $p < 0,001$) (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Оцінка кореляційного зв'язку рівнів сироваткового калію, кальцію і фосфору з деякими клініко-лабораторними характеристиками пацієнток з коронавірусною інфекцією першої доби госпіталізації (коефіцієнти рангової кореляції Спірмена r_s)

Показники	Кальцій		Фосфор		Калій	
	r_s	p	r_s	p	r_s	p
Сатурація крові, SpO_2	0,47	<0,001	0,19	0,058	0,26	0,004
Рівень 25(OH) D	0,09	0,376	0,07	0,492	0,08	0,449
С-реактивний протеїн	- 0,18	0,076	- 0,27	0,003	- 0,31	0,001
Феритин	-0,11	0,262	- 0,21	0,019	- 0,22	0,017
D-димер	- 0,13	0,187	- 0,18	0,076	- 0,20	0,024
Кількість лейкоцитів	0,30	0,002	0,14	0,131	0,11	0,262
Кількість лімфоцитів	0,19	0,058	0,31	0,001	0,28	0,002
Кількість тромбоцитів	0,34	<0,001	0,15	0,140	0,18	0,076

Коронавірус-індукована коагулопатія є важливим складником патогенезу та клінічних проявів COVID-19: посилення тромбоцитопенії, підвищення концентрації D-димеру, подовження протромбінового часу та зростання

гіпофібриногенемії вважаються несприятливими прогностичними чинниками перебігу захворювання.

Результати чинного дослідження свідчать, що при надходженні до стаціонару у пацієнок виявлялася досить висока частота коагулопатій. Так, у 20% (6 із 30) обстежених жінок зареєстровано рівні D-димеру вище 0,55 мкгFEU/мл, а у 10% (3 із 30) – значення міжнародного нормалізованого відношення на рівні нижньої межі фізіологічної норми: медіана та інтерквартильний інтервал зазначених показників становили 0,4 (0,3;1,0) та 1,03 (0,97;1,15) відповідно (табл. 4.3).

Наразі все більше літературних публікацій підтверджують наявність взаємозв'язків між перебігом коронавірусної інфекції та станом мінерального обміну. Зокрема, продемонстровано, що підвищення рівня вітаміну D сироватки крові істотно знижує ймовірність розвитку позагоспітальних пневмоній [195] та попереджує зростання концентрації прозапальних цитокінів [196], а гіповітаміноз D призводить до підвищення ризику респіраторного дистрес-синдрому [197]. При цьому гіпокальціємія, встановлювана при госпіталізації, більш характерна для хворих з COVID-19, ніж для пацієнтів з іншими позалікарняними пневмоніями [198].

Гіпокальціємія, ймовірно, може пояснити клінічне погіршення перебігу коронавірусної інфекції, що підтверджується отриманими нами даними про позитивний взаємозв'язок рівня сироваткового кальцію з абсолютним числом лейкоцитів і тромбоцитів, а також із ступенем насичення крові киснем.

Отже, гіпокальціємія, асоційована з тяжкістю перебігу захворювання, є характерною особливістю коронавірусної інфекції. Імовірно, стабілізація цього показника (у тому числі, шляхом усунення дефіциту чи недостатності вітаміну D) викликатиме покращення загального стану пацієнтів із COVID-19, а своєчасне виявлення гіпокальціємії та дефіциту вітаміну D з проведенням подальшої

медикаментозної корекції сприятиме в подальшому попередженню патологічної втрати кісткової тканини, спричиненої інфекцією SARS-CoV-2.

4.3. Аналіз впливу фармакотерапії остеопорозу на частоту розвитку маніфестної коронавірусної інфекції

До чинного етапу дослідження залучено 256 осіб жіночої статі, які відповідали критеріям включення – встановлений діагноз остеопорозу (M80 і M81 відповідно МКБ-10) у пацієток, яким була рекомендована терапія патогенетичними антиостеопорозними засобами. Середній вік жінок становив $63,2 \pm 7,6$ років, медіана давності діагностування захворювання відповідала 3, а інтерквартильний інтервал – 4 рокам.

Фармакотерапію остеопорозу здійснювали відповідно оновленим рекомендаціям Ендокринного товариства (Endocrine Society Guideline Update) «Фармакологічне лікування остеопорозу у жінок у постменопаузі» (табл. 4.4). Так, переважній більшості пацієток (206 із 256; 80,5%) було рекомендоване початкове лікування бісфосфонатами (алендронатом, ризедронатом, золедроновною кислотою та ібандронатом) в пероральній або парентеральній формі з подальшим проведенням моніторингу ризику переломів через 3–5 років, після чого жінкам, які перебувають у групі високого ризику розвитку переломів, радили продовжувати лікування, тоді як жінкам із помірним та низьким ризиком розвитку переломів пропонували тимчасово припинити прийом бісфосфонатів на період до 5 років.

Таблиця 4.4

**Лікарські засоби, рекомендовані для фармакотерапії остеопорозу у жінок у
постменопаузі**

<i>Рекомендовані препарати</i>		<i>Кількість пацієнок</i>	
		<i>Абсолютна</i>	<i>Відсоток</i>
<i>Бісфосфонати</i>	<i>Пероральні лікарські форми</i>	119	46,5
	<i>Золедронова кислота</i>	87	34,0
<i>Деносумаб</i>		39	15,2
<i>Терипаратид</i>		3	1,2
<i>Лікування не отримували</i>		8	3,1
<i>Всього</i>		256	100

Як свідчать отримані результати (табл. 4.4), 15,2% (39 із 256) пацієнок, схильних до високого ризику розвитку остеопоротичних переломів, в якості альтернативного початкового лікування рекомендували застосування деносумабу з подальшим проведенням моніторингу ризику переломів через 5–10 років. При цьому жінкам зазначеного контингенту не радили відкладати чи припиняти прийом препарату без призначення інших антирезорбтивних засобів (бісфосфонатів або селективного модулятора рецептора естрогену) або іншої терапії, яка застосовується з метою запобігання переломів і зниження ризику швидкої втрати мінеральної щільності кісток та підвищеного ризику переломів.

3 із 256 (1,2%) пацієнок з надто високим ризиком розвитку переломів кісток (зокрема, тяжких чи множинних переломів хребців) рекомендували призначення терипаратиду на період до 2 років з подальшим курсом антирезорбтивної терапії остеопорозу.

Як доповнення до терапії остеопорозу, всім пацієнткам радили призначення кальцію та препаратів вітаміну D (у дозі від 1000 до 2000 МО на день), а також рекомендували проводити моніторинг мінеральної щільності кісток хребта та бедер за допомогою методу двохенергетичної рентгенівської абсорбціометрії кожні 1–3 роки або моніторинг маркерів обміну кісткової тканини (С-кінцевих телопептидів колагену 1-го типу або N-кінцевого пропептиду проколагенового типу) в якості альтернативного способу виявлення негативної динаміки лікування.

Слід зауважити, що 3,1% (8 із 256) жінок не отримували рекомендованого лікування або відмовившись від нього, або ж з інших суб'єктивних чи об'єктивних причин.

Продемонстровано, що протягом всього періоду спостережень коронавірусну інфекцію COVID-19 перенесли 17 із 256 жінок з остеопорозом в постменопаузі. Кумулятивна захворюваність склала 6,6%, що статистично значимо не відрізнялося ($p=0,642$) від показників загальної популяції в країні [199]. Жодна із пацієток не потребувала лікування в палаті інтенсивної терапії або реанімаційного відділення. У 6 із 17 обстежених хворих виявлено IgG антитіла до SARS-CoV-2, проте їх наявність не асоціювалася з прийомом антиостеопорозних препаратів.

Встановлено, що статистично значимо ($p<0,05$) частіше на COVID-19 хворіли тільки пацієтки (33,3%), яким рекомендували терипаратид у порівнянні з хворими, котрим терапія антиостеопорозними засобами не проводилася (12,5%), проте стверджувати про їх схильність до інфекції SARS-CoV-2 неможливо з урахуванням надто малої чисельності цієї групи. Слід зазначити, що й в інших дослідженнях не було виявлено несприятливого впливу терипаратиду на імунну функцію, а також не встановлено зв'язку призначення препарату з частотою розвитку коронавірусної інфекції, спричиненої SARS-CoV-2 [200].

Заслуговеє уваги зафіксована тенденція до найменшої частоти розвитку підтвердженої інфекції SARS-CoV-2 на тлі призначення деносумабу (5,1%) та

золедронової кислоти (8,0%), проте різниця відповідних показників з пацієнтами, які не отримували антиостеопорозних засобів (12,5%), не мала статистичної значимості ($p=0,084$).

Показово, що низька захворюваність на COVID-19 серед пацієнтів, яким призначали деносумаб та золедронову кислоту, спостерігалася також в дослідженні J. Blanch-Rubió et al. [201].

Терапевтична ефективність деносумабу при остеопорозі обумовлена здатністю препарату запобігати зв'язуванню ліганду рецептора NF κB (RANKL) зі своїм рецептором RANK, що спричиняє пригнічення диференціювання остеокластів та ослаблення кісткової резорбції. Разом з тим, пригнічення деносумабом RANKL знижує активність прозапальних цитокінів [202], рівень яких підвищується при прогресуванні COVID-19. Імовірно, такий ефект деносумабу може відігравати позитивну роль при коронавірусній хворобі, спричиненій SARS-CoV-2, оскільки аналогічна дія була продемонстрована у остеопротегерину щодо інших бактеріальних інфекцій [203]. Враховуючи вищевикладене, можна відзначити відсутність підвищеного ризику розвитку клінічно-маніфестної інфекції у пацієнтів із остеопорозом при лікуванні деносумабом в умовах пандемії COVID-19, хоча у метааналізі T. Diker-Cohen et al. був зареєстрований досить високий ризик серйозних інфекційних ускладнень при застосуванні цього засобу [204].

Як свідчать отримані нами результати, частота захворюваності COVID-19 не залежала від застосування пацієнтками вітаміну D в терапії остеопорозу. Зокрема, статистичні характеристики доз 25 (ОН) D як у групі жінок, які перенесли коронавірусну інфекцію SARS-CoV-2, так і серед тих, хто не захворів на COVID-19, були однаковими – 2000 (1970;2020) МО. Такі результати не суперечать даним, отриманим J. Blanch-Rubió et al., хоча опубліковані останнім часом огляди обґрунтовують здатність вітаміну D знижувати ризик інфікування, тяжкого перебігу, а також летальності при COVID-19 [201].

Висновки за розділом

Отже, засоби фармакотерапії, які призначаються для лікування остеопорозу у жінок у постменопаузі, характеризуються сприятливим профілем безпеки, а для підтримки їх ефективності необхідно дотримуватись рекомендацій щодо введення, оскільки перерви у лікуванні остеопорозу супроводжуються частішими переломами, значно меншою динамікою маркерів кісткового метаболізму і слабшим приростом мінеральної щільності кістки порівняно з регулярним прийомом препаратів.

Хоча нами не зафіксовано асоціації терапії остеопорозу у жінок у постменопаузі з підвищеним ризиком розвитку клінічних проявів COVID-19, дослідникам все ж належить детальніше вивчити і оцінити характер впливу антиостеопорозних засобів на ймовірність розвитку коронавірусної інфекції, спричиненої SARS-CoV-2. Однак впливові організації охорони здоров'я (зокрема, Американський коледж ревматології (American College of Rheumatology), рекомендують пацієнтам продовжувати приймати лікарські засоби у звичайному режимі.

Таким чином, у жінок в менопаузі з високим ризиком наявності остеопорозу, перенесений SARS-CoV-2 в анамнезі, вакцинації є важливим фактором для розробки моделі профілактики остеопорозу у жінок в системі громадського здоров'я.

Матеріали представлені в даному розділі опубліковані в наступних роботах [206, 207, 208, 209].

РОЗДІЛ 5

КЛІНІКО-ЕКОНОМІЧНИЙ АНАЛІЗ ПРИЗНАЧЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОЇ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ ПІДТРИМКИ ТОТАЛЬНОГО ЕНДОПРОТЕЗУВАННЯ КУЛЬШОВИХ СУГЛОБІВ

5.1. Епідеміологічний стан захворювань кульшового суглобу, як фактору ризику перелому шийки кульшового суглобу

З метою оцінки тягаря захворювань кульшового суглоба серед жінок було проаналізовано інтегральний епідеміологічний показник DALY (втрачені роки здорового життя), який дозволяє кількісно оцінити загальний вплив хвороби на тривалість і якість життя.

Дослідження ґрунтується на даних відкритої бази Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) за період 2016–2021 років. Показники розподілено за п'ятьма географічними кластерами: Україна, Східна Європа, Центральна Європа, Сполучені Штати Америки та світ загалом.

Аналіз проводився виключно серед жінок, що дозволило виявити регіональні відмінності у тягарі захворювань опорно-рухового апарату серед жіночого населення (таблиця 5.1).

Протягом досліджуваного періоду в більшості регіонів зафіксовано стабільне або помірне зростання показника DALY, що вказує на поступове підвищення поширеності хронічних патологій тазостегнового суглоба серед жінок, зокрема остеоартрозу. Найбільш помітне навантаження спостерігається в індустріально розвинених країнах, таких як США, де зростання DALY може бути зумовлене як старінням населення, так і зміною стилю життя.

Показник DALY поєднує роки, втрачені через передчасну смерть, та роки, прожиті з обмеженнями функціонування. Саме тому він є комплексним

індикатором, що відображає як кількісні, так і якісні аспекти епідеміологічного навантаження на жінок із патологією тазостегнового суглоба.

Таблиця 5.1.

Показники DALYs через остеоартрит тазостегнового суглобу у жінок в Україні, Східній Європі, Центральній Європі, Сполучених Штатах Америки та загалом у світі за період 2016–2021 рр. на 100 тис. населення (за даними ІНМЕ)

Рік	DALYs (на 100 000 населення)				
	Україна	Східна Європа	Центральна Європа	США	Загалом у світі
2016	25.79 (12.35 - 51.5)	25.6 (12.22 - 51.68)	29.34 (14.14 - 59.27)	51.88 (25.8 - 103.39)	14.16 (6.77 - 28.41)
2017	26.14 (12.2 - 52.24)	26.03 (12.47 - 52.74)	29.92 (14.3 - 60.6)	54.53 (27.03 - 108.46)	14.49 (6.88 - 29.15)
2018	26.54 (12.57 - 53.18)	26.45 (12.6 - 53.72)	30.5 (14.55 - 61.59)	57.15 (28.2 - 113.79)	14.82 (7.04 - 29.9)
2019	26.96 (12.99 - 54.01)	26.87 (12.86 - 54.34)	31.06 (14.77 - 62.81)	58.76 (29.1 - 117.72)	15.09 (7.17 - 30.65)
2020	27.36 (12.81 - 55.47)	27.33 (13.01 - 55.24)	31.66 (15.1 - 63.55)	52.6 (25.01 - 106.35)	15.02 (7.11 - 30.39)
2021	27.36 (12.91 - 55.91)	27.3 (12.85 - 55.59)	31.72 (15.03 - 64.28)	53.12 (25.31-107.58)	15.15 (7.14 - 30.62)

В Україні протягом досліджуваного періоду спостерігалось поступове, хоча й помірне зростання тягара захворювання: з 25,79 (95% ДІ: 12,35–51,5) у 2016 році

до 27,36 (12,91–55,91) у 2021 році (рисунок 5.1). Ця динаміка свідчить про стабільне підвищення DALY, що може бути зумовлено старінням населення, підвищенням поширеності остеоартриту, або ж кращим виявленням випадків захворювання. Характерно, що темпи приросту в Україні практично повторюють загальну тенденцію в Східній Європі, де значення зросли з 25,6 (12,22–51,68) до 27,3 (12,85–55,59) за той самий період.

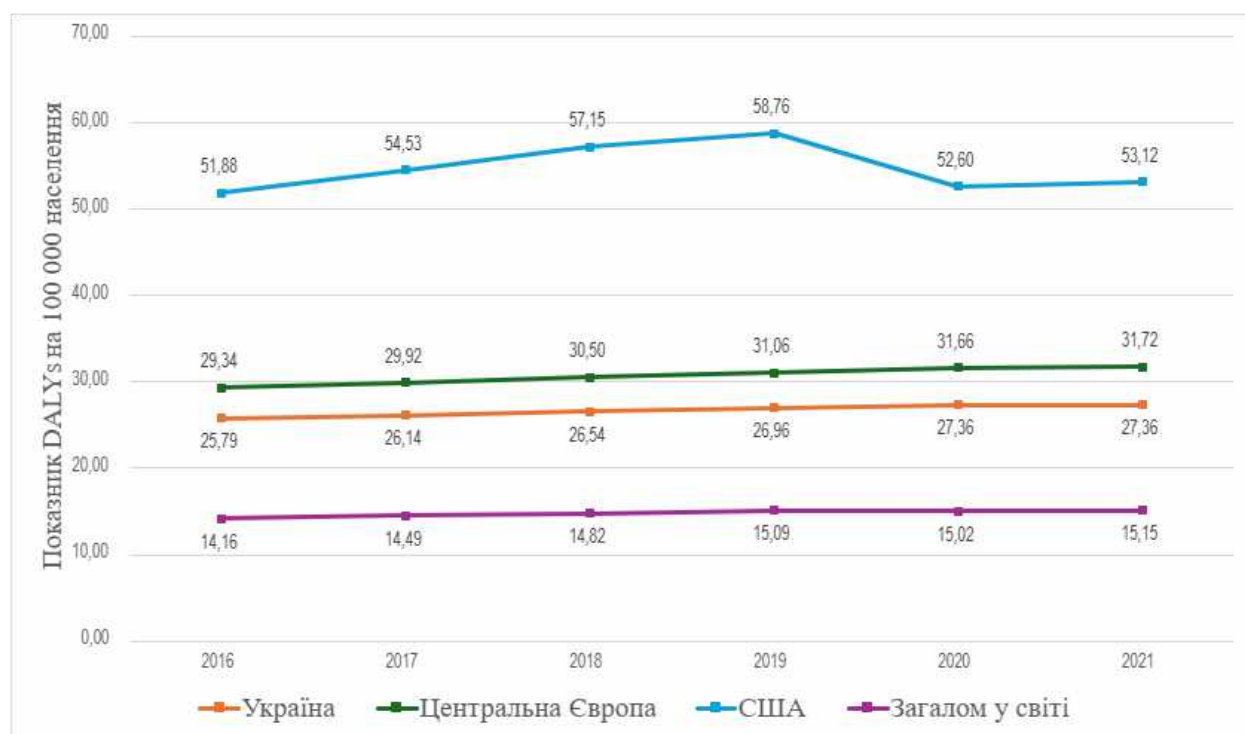


Рис. 5.1. Динаміка DALYs, пов'язаних з остеоартритом тазостегнового суглоба серед жінок у різних регіонах світу у 2016–2021 рр.

Показники України також є стабільно нижчими, ніж у Центральній Європі, де DALYs зросли з 29,34 (14,14–59,27) до 31,72 (15,03–64,28), а також суттєво нижчими за рівні в США. У Сполучених Штатах значення DALY були найвищими серед досліджених регіонів: від 51,88 (25,8–103,39) у 2016 році до пікового

значення 58,76 (29,1–117,72) у 2019 році, з подальшою незначною тенденцією до зниження.

На глобальному рівні показники залишаються найнижчими, хоча й демонструють стабільне зростання — з 14,16 (6,77–28,41) у 2016 році до 15,15 (7,14–30,62) у 2021 році.

Таким чином, Україна знаходиться на середньому рівні епідеміологічного тягара серед досліджених регіонів. Незважаючи на відсутність різких змін, позитивна динаміка DALY може свідчити про поступове зростання поширеності остеоартриту тазостегнового суглоба серед жінок, що має бути враховано при плануванні заходів у сфері охорони здоров'я, зокрема в контексті реабілітаційної медицини, ортопедичної допомоги та профілактики захворювань опорно-рухового апарату.

5.1. ABC / VEN аналіз лікування ендопротезування кульшового суглобу

Тотальне ендопротезування (ТЕП) наразі вважається «золотим» стандартом лікування диспластичного коксартрозу, частота якого варіює від 21 до 80% епізодів від усіх захворювань кульшового суглобу. Однак деформація кісткових структур, що формують зазначений суглоб, обумовлена безпосередньо патологією, а також стан після перенесених оперативних втручань, укорочення або подовження м'яко-тканинних структур, наявність рубцевих тканин, необхідність низведення головки стегнової кістки призводять до значної кількості післяопераційних ускладнень.

Профілактика виникнення ускладнень можлива шляхом призначення лікарських засобів як в перед-, так і в післяопераційному періоді. Вплив застосовуваних препаратів медикаментозного супроводу спрямований на ліквідацію післяопераційного запалення, боротьбу з больовим синдромом, запобігання інфекційним ускладненням, тромбозам вен нижніх кінцівок і тромбоемболій легеневої артерії, поліпшення стану периферичної нервової

системи та зниження кількості нейропатій сідничного нерва, а також нестабільності компонентів ендопротезу. Показово, що перші чотири точки застосування терапії є стандартними для будь-якого оперативного втручання, тоді як дві останні характерні саме для тотального ендопротезування.

Подовження кінцівки при тотальному ендопротезуванні підвищує ризик виникнення тракційного пошкодження сідничного нерва, особливо його малогомілкової порції. Відсоток невропатій малогомілкового нерва після ТЕП кульшового суглоба становить 0,3-0,9%. Це призводить до обтяження процесу реабілітації пацієнтів та погіршення функціонального результату у післяопераційному періоді. Ще одним ускладненням є рання асептична нестабільність компонентів ендопротезу тазостегнового суглоба, яка складає до 40% всіх ускладнень. Причинами її виникнення вважають порушення ремоделювання кісткової тканини з переважанням активності остеокластів і асептичне парепротезне запалення, що розвивається в результаті «стрес-реакції» на імплантацію.

З урахуванням вищевикладеного, в складі схем медикаментозного супроводу пацієнтів у післяопераційному періоді, що дозволяють знизити відсоток ускладнень, призначають вітаміни групи В, антихолінестеразні та нестероїдні протизапальні засоби, антибіотики, антикоагулянти, інгібітори остеокластів, препарати кальцію тощо.

Обґрунтований вибір засобів медикаментозної підтримки пацієнтів після тотального ендопротезування та раціональне витрачання фінансових ресурсів для цього дозволяють досягти максимально можливого соціально-економічного ефекту в майбутньому. Його методологічну основу складають клінічні та економічні концепції, засновані на поняттях вартості (ціни, витрат) та клінічної ефективності втручання (результатів лікування). З урахуванням зазначеного, функція органів охорони здоров'я полягає не стільки у зниженні вартості курсу терапії, скільки в оптимальному використанні обмежених ресурсів на користь

населення в цілому. Так, прикладом вдалої стратегії вартісно-ефективного використання недостатніх матеріальних ресурсів може бути збільшення витрат на дороги, але високоефективні та малотоксичні лікарські засоби, застосування яких сприяє зниженню частоти та термінів госпіталізації.

Ключовим механізмом регулювання та ефективного використання бюджетних коштів, що виділяються на медикаментозне забезпечення, залишається клініко-економічний, в т.ч. фармакоеконічний аналіз.

Фармакоеконічний аналіз – метод порівняльної оцінки якості двох і більше методів медикаментозного лікування на основі комплексного взаємопов'язаного обліку результатів лікування та витрат на його реалізацію. Фармакоеконічний аналіз допомагає ефективніше використовувати виділені фінансові кошти і зробити вибір і використання лікарського препарату раціональнішим, що обумовлює клінічну ефективність, безпеку та економічну доцільність терапії.

Одним з основних методів клініко-економічного аналізу є аналіз «витрати-ефективність», який дозволяє дати економічну оцінку доцільності застосування медикаментозного препарату на підставі зіставлення його вартості та впливу на здоров'я або окремі його показники. Застосування цієї методики дає нагоду вибрати лікарський засіб, який відповідав би ряду вимог: а) коштує дешевше, але, принаймні, є таким же ефективним; б) є ефективнішим, але дорожчим, однак додаткові переваги виправдовують більші витрати; в) є менш ефективним, але дешевшим, причому додаткові переваги порівнюваної технології не виправдовують надлишкових затрат. Порівняння співвідношення витрат та ефективності одного медикаментозного засобу з іншим засвідчує вартість додаткової одиниці кінцевого результату лікування, тобто демонструє, яких вкладень вимагає досягнення однієї додаткової ефективності за умов використання ефективнішої технології.

Аналіз «витрати-користь» надає змогу проводити економічну оцінку ефективності медикаментозного препарату на основі показників, що поєднують дані про тривалість та якість життя. Найчастіше застосовуваним критерієм цієї методики є показник років життя, скоригованих за якістю (quality-adjusted life-year, QALY), що відображає зміну тривалості життя та його якості, яких можна досягти шляхом оцінюваного втручання. Однією з переваг методики є можливість порівняння різних медичних технологій з урахуванням універсального показника економічної ефективності. Однак це один з найбільш трудомістких методів оцінки, що вимагає достовірних доказових даних про вплив медикаментозного препарату на тривалість життя та його якість, тому застосування аналізу «витрати-користь» в Україні обмежено. Показово, що у зарубіжних дослідженнях технології лікування (профілактики) вважаються економічно ефективними (рентабельними) при витратах на них менше 20 000 \$/QALY, прийнятними (більшість методів лікування мають саме таку вартість) – при витратах від 20 000 \$/QALY до 40 000 \$/ QALY, приграничними – при витратах від 40 000 \$ / QALY до 60 000 \$ / QALY і дорогими – при витратах від 60 000 \$ / QALY до 100 000 \$ / QALY. Вартість технологій лікування (профілактики) більше 100 000 \$/QALY є непринятною.

Методом управлінського обліку, який найчастіше застосовується для аналізу структури витрат на медикаментозні препарати в медичній установі, є ABC-аналіз. Метод передбачає ранжування застосовуваних лікарських засобів у порядку зменшення витрат на них з подальшим розподілом на три групи: «А» – максимально витратні, на які в цілому припадає 80% кошторису; «В» – менш витратні (15% бюджету) і «С» – мінімально витратні (5%). До групи «А» повинні належати препарати з ефективністю, підтвердженою відповідно до принципів доказової медицини; якщо до цієї групи потрапляють препарати з недоведеною ефективністю, то це свідчить про недоцільне витрачання коштів.

ABC аналіз часто доповнюють VEN- та частотним аналізом. VEN-аналіз передбачає розподіл лікарських засобів за ступенем значущості: V (vital) –

життєво необхідні, E (essential) – важливі, N (non-essential) – другорядні, незначущі препарати. Розподіл препаратів за цими категоріями проводять шляхом формального (перевірка на відповідність нормативним документам) та експертного (оцінка значущості з позиції конкретного захворювання) підходів. Формальний підхід полягає у віднесенні препарату до відповідної групи на основі його наявності у переліках, що регулюють медикаментозне забезпечення (зокрема, переліку життєво необхідних та найважливіших лікарських засобів). При цьому препарати, зазначені у реєстрах, отримують індекс V, а не зазначені в документах – індекс N. Цей спосіб суттєво простіший, однак перелік може не включати деякі дійсно важливі препарати внаслідок їх високої вартості чи низки інших причин. При експертному підході препарати оцінюють з позицій їхнього значення для діагностики та лікування конкретної патології.

Частотний аналіз – це ретроспективна оцінка частоти застосування тієї чи іншої технології. Усі три аналізу доповнюють один одного і дозволяють оцінювати структуру видатків та виявляти випадки нераціонального розподілу фінансів (зокрема, нераціональним вважається переважання категорії «А» другорядних медикаментозних засобів). На підставі результатів ABC- та VEN-аналізу розробляються рекомендації щодо вдосконалення підходів до медикаментозної терапії. Корисними дані види аналізу є також щодо типової практики ведення пацієнтів з конкретною нозологією, оскільки дозволяють виявити неефективні і надмірно затратні технології.

В чинному дослідженні ранжування медикаментозних засобів при проведенні як ABC-, так і VEN-аналізу здійснювали за кількістю лікарських призначень. Такий метод був обраний замість традиційного розподілу лікарських засобів за критеріями міжнародних непатентованих назв або торгових найменувань, що не завжди точно відображає їх значущість у клінічній практиці. Кількість призначень є більш показовим підходом, оскільки демонструє реальну частоту використання препаратів у практиці, актуальність та попит на конкретні

медикаменти в умовах реального застосування, дозволяючи більш точно визначити пріоритетні лікарські засоби для клінічного призначення та, відповідно, забезпечуючи більш релевантну і практичну оцінку потреб у препаратах.

Ретроспективний клініко-економічний аналіз було проведено з використанням листів лікарських призначень з 367 медичних карт стаціонарних дорослих пацієнтів з диспластичним коксартрозом III-IV ступеню, що відповідали критеріям включення (3 та 4 стадії коксартрозу за даними рентгенологічного дослідження; диспластичний коксартроз 1, 2, 3 ступенів за Crowe за даними рентгенологічного дослідження; максимальне укорочення кінцівки 8 см), яким в період з 2017 по 2022 роки в спеціалізованих медичних закладах м. Дніпро виконувалося тотальне ендопротезування тазостегнових суглобів.

У розподілі хворих за гендерною ознакою переважали жінки – 282 особи (76,8%) проти 85 чоловіків (23,2%). Середній вік пацієнтів становив $46,8 \pm 3,1$ року, що свідчить про переважання осіб середнього віку у вибірці. Середнє укорочення кінцівки у пацієнтів склало $4 \pm 1,3$ см, що вказує на суттєві відхилення у довжині кінцівок, характерні для диспластичного коксартрозу. 92,6% пацієнтів (340 осіб) мали 3 стадію дисплазії, тоді як 7,4% (27 осіб) – 4 стадію, що свідчить про те, що більшість пацієнтів зверталися за медичною допомогою на пізніших стадіях захворювання, що вимагало більш складного та інтенсивного лікування.

За ступенем диспластичного коксартрозу по класифікації Crowe, група хворих з 1 ступенем склала 76,0% (279 пацієнтів), з 2 ступенем – 18,0% (66 пацієнтів), а з 3 ступенем – 6,0% (22 пацієнта).

Аналізом лікарських призначень з медичних карт пацієнтів з диспластичним коксартрозом встановлено, що протягом досліджуваного періоду було здійснено 6548 призначень для 367 осіб (рис. 5.2).

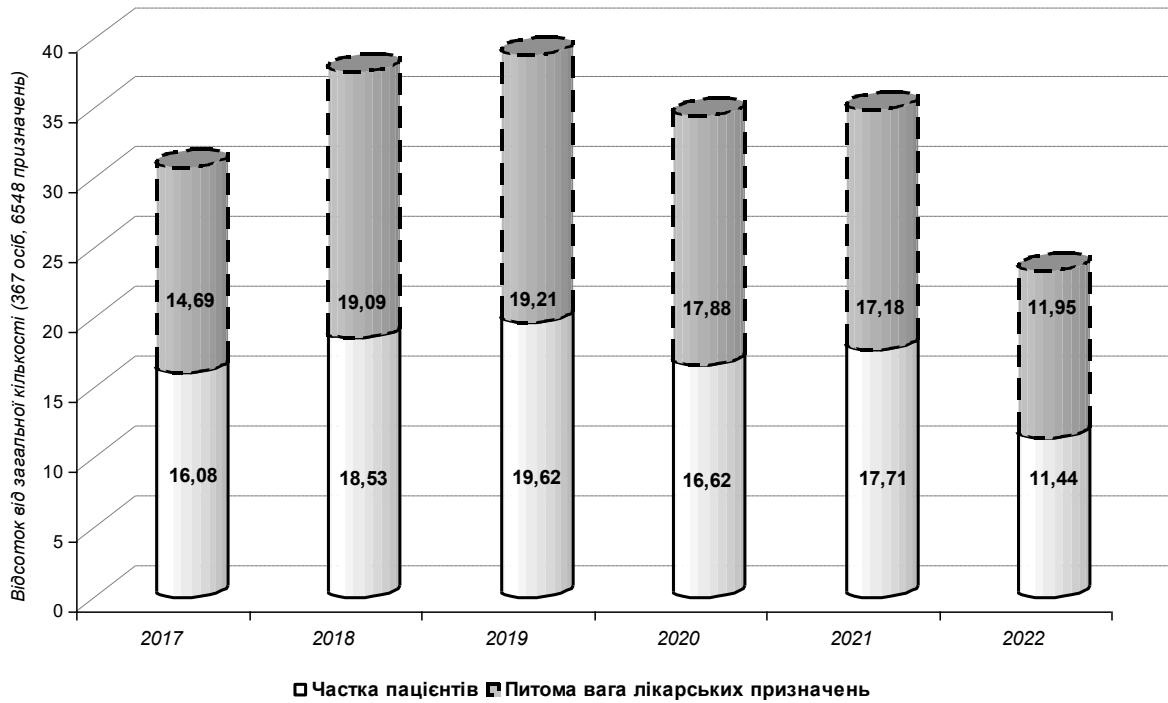


Рис. 5.2. Структура лікарських призначень післяопераційного медикаментозного супроводу тотального ендопротезування кульшових суглобів в 2017-2022 роках

Зазначений вибірковий матеріал дозволив проаналізувати широкий спектр застосованих лікарських засобів і визначити ключові тенденції в їх призначенні, зокрема, оцінити частоту використання різних препаратів, їх «популярність» серед медичних працівників і відповідність стандартам лікування. Крім того, аналіз даних допоміг виявити можливі кореляції між вибором конкретних лікарських засобів і клінічними результатами лікування, що може стати основою для подальших досліджень і вдосконалення протоколів терапії, сприяти кращому розумінню ефективності витрат на медикаменти, що є ключовим для забезпечення стабільної та ефективної медичної допомоги.

Класифікацію препаратів медикаментозної підтримки пацієнтів після тотального ендопротезування за VEN-категоріями проводили формальним методом згідно «Національному переліку основних лікарських засобів» в редакції

постанови Кабінету Міністрів України від 23 грудня 2021 року №1431. Формальним критерієм для включення лікарських засобів до категорії «V» (життєво необхідні) була їх наявність у зазначеному офіційному документі, який визначає перелік основних медичних препаратів, що є критично важливими для надання невідкладної допомоги та лікування найбільш поширених захворювань. Цей документ, як правило, формується на основі рекомендацій експертів та враховує актуальні потреби системи охорони здоров'я. Лікарські засоби, які входять до цього переліку, зазвичай мають доведену ефективність та безпеку, а також є незамінними у клінічній практиці. Натомість, до категорії «N» (другорядні) відносили препарати, які не були включені до цього офіційного списку. Відсутність їх у переліку життєво необхідних препаратів не означало, що вони не є ефективними чи безпечними, однак використання цих засобів не є настільки пріоритетним у порівнянні з тими, що включені до категорії «V» (табл. 5.2).

За результатами проведеного формальним методом VEN-аналізу, 52,9 % лікарських призначень (3466 із 6548) стосувалися життєво необхідних препаратів категорії «V», тоді як 47,1 % (3082 із 6548) – другорядних засобів категорії «N».

Таблиця 5.2

**Результати формального VEN-аналізу призначень основних лікарських засобів післяопераційного медикаментозного супроводу тотального ендопротезування тазостегнових суглобів
(у порядку зменшення частоти призначення)**

<i>АТС-група</i>	<i>Міжнародна (торгова) назва, код АТС</i>	<i>Частота призначень (% хворих)</i>	<i>VEN-категорія</i>
Антитромботичні засоби	Фондапаринукс (арикстра) B01A X05	89,4	V
Антитромботичні засоби	Дабігатран етексилат (прадакса) B01A E07	82,3	V

Фторхінолони	Ципрофлоксацин J01M A02	74,7	V
Похідні імідазолу	Метронідазол J01X D01	74,7	V
Препарати вітаміну В ₁	Вітамін В ₁ у поєднанні з вітаміном В ₆ та/або В ₁₂ (нейрорубін) A11D B	59,4	N
Антихолінестеразні засоби	Іпідакрин (нейромідин) N07A A07**	56,4	N
Цефалоспорини ІІІ покоління	Цефоперазон та інгібітор бета- лактамаз (цефосульбін) J01D D62	53,7	N
Анальгетики	Парацетамол (аналірон, інфулган) N02B E01	51,5	V
Протизапальні та протиревматичні засоби	Декскетопрофен (депіофен) M01A E17	45,8	N
Інгібітори «протонної помпи»	Омепразол A02B C01	43,6	V
Дієтичні добавки, що сприяють нормалізації і підтримці нормальної мікрофлори кишечника (лактімак форте)		43,6	N
Мінеральні добавки	Кальцій у комбінації з вітаміном D та/або з іншими препаратами A12A X	41,4	N
Протизапальні та протиревматичні засоби	Німесулід (німесіл) M01A X17	40,9	N
Протизапальні та протиревматичні засоби	Кеторолак (кеторол) M01A B15	39,5	N
Кровозамінники та перфузійні розчини	Натрій хлорид B05X A03	37,6	V
Цефалоспорини ІІІ покоління	Цефтазидим J01D D02	35,4	V
Інші засоби для місцевого застосування при болях у суглобах і м'язах	Диметилсульфоксид, комбінації (долобене гель) M02A X53	31,1	N
Кровозамінники та перфузійні розчини	Електроліти (розчин Рінгера) B05B B01	26,7	N
Антитромботичні засоби	Ривароксабан (ксарелто) B01A F01	17,7	N
Цефалоспорини ІІІ покоління	Цефтріаксон J01D D04	10,9	V

Антитромботичні засоби	Еноксапарин (клексан) B01A B05	10,6	V
Інгібітори «протонної помпи»	Пантопразол (проксиум) A02B C02	8,4	V
Стимулятори перистальтики	Метоклопрамід A03F A01	8,2	V
Кровозамінники та перфузійні розчини	Препарати желатину (гелофузин) B05A A06	7,4	N
Інші кардіологічні засоби	Інозин (рибоксин) C01E B14**	6,8	N
Прості препарати вітаміну B ₁	Кокарбоксілаза A11D A04**	6,8	N
Прості препарати вітаміну C	Кислота аскорбінова (вітамін C) A11G A01	6,8	N
Протиаритмічні засоби III класу	Аміодарон (аритміл) C01B D01	5,7	V
Кровозамінники та перфузійні розчини	Вуглеводи (розчин глюкози 5%) B05B A03	5,7	V
Бісфосфонати	Кислота золедронова (зомета) M05B A08	4,4	V
Препарати ферментів	Поліферментні препарати (ліпаза, протеаза та ін.) A09A A02	4,1	V
Ентеросорбенти	Кремнію діоксид (атоксил) A07B C10, діосмектит (сметта) A07B C05	4,1	N
Прості препарати кортикостероїдів для системного застосування	Преднізолон H02A B06	2,7	V
Високоактивні діуретики	Фуросемід C03C A01	1,9	V

Оцінкою результатів проведеного ретроспективного ABC-аналізу показано, що основна частина прямих витрат на медикаментозну підтримку пацієнтів у післяопераційному періоді (група «А», 2754 призначення) була обумовлена необхідністю тривалої антитромботичної терапії з метою профілактики тромбоемболій легеневої артерії і тромбозів вен нижніх кінцівок (синтетичний селективний інгібітор активованого фактора X «Арикстра» 2,5 мг/добу під шкіру протягом 10 днів, в подальшому – конкурентний оборотний прямих інгібітор

тромбіну «Прадакса» 110 мг двічі на добу протягом 20 днів). З урахуванням середньозваженої роздрібної вартості лікарських засобів в Україні за даними Інтернет-аптек («Арикстра» 2,5 мг, розчин в шприці №10: 2388,19 UAH; «Прадакса» 110 мг, капсули №60: 1316,43 UAH), сумарні витрати на засоби антитромботичної терапії склали 1350380,53 UAH.

Також продемонстровано, що з метою поліпшення проведення імпульсу та нервово-м'язової передачі, у тому числі і в плані профілактики нейропатії сидничного нерва, а особливо малогомілкової порції, у передопераційному періоді хворим призначався комплекс вітамінів групи В («Нейрорубін» по 2 мл внутрішньом'язово раз на добу протягом 10 днів: 280815,74 UAH). У післяопераційному періоді для поліпшення трофіки нервових стовбурів застосовували цей же вітамінний комплекс, який бере активну участь в обмінних процесах нервової тканини та синтезі мієлінової оболонки (1 таблетка раз на добу протягом 1 місяця: 236148,86 UAH). Крім того, для покращення аксональної провідності та нервово-м'язової передачі призначався препарат «Нейромідин» (20 мг раз на добу протягом 1 місяця: 144306,48 UAH) (табл. 5.3).

Як свідчать результати ретроспективного АВС-аналізу, менш затратними (група «В», 2351 призначення) виявилися лікарські засоби, що призначалися з метою антибіотикопрфілактики інфекційних ускладнень. Препаратами першої лінії антибактеріальної терапії в цьому контексті були фторхінолони та похідні 5-нітроімідазолу («Ципрофлоксацин» 200мг/100мл + «Метронідазол» 500мг/100мл в вену крапельно двічі на добу протягом 5 днів). Фторхінолони мають широкий спектр дії та високу ефективність проти багатьох збудників, що робить їх важливими у випадках важких або ускладнених інфекцій, а метронідазол є найбільш активним препаратом, доступним проти облігатних анаеробів, і, очевидно, він матиме велике значення при лікуванні серйозних інфекцій, викликаних цими патогенами.

Таблиця 5.3

**Результати ретроспективного ABC-аналізу призначень лікарських засобів
післяопераційного медикаментозного супроводу тотального
ендопротезування тазостегнових суглобів**

Група аналізу	Кількість призначень		Фінансові витрати	
	абсолютна	%	UAH	%
A	2754	42,1	1 745 478,90	68,2
B	2351	35,9	552 820,30	21,6
C	1443	22,0	261 054,03	10,2
Всього	6548	100	2 559 353,23	100,0

В подальшому курс антибіотикопрофілактики інфекційних ускладнень продовжували цефалоспориновими антибіотиками III покоління, найчастіше – «інгібітор-захищеною» фіксованою комбінацією цефоперазон/сульбактам («Цефосульбін» 1000 мг/1000 мг внутрішньом'язово двічі на добу протягом 5 днів), що обумовлювалося високою ефективністю препарату проти збудників бактеріальних інфекцій кісток і суглобів. В цілому, витрати на засоби превентивної антибактеріальної терапії склали *364 342,56 UAH*.

Продемонстровано, що до групи «B» витрат на медикаментозний супровід пацієнтів після ТЕП увійшов препарат «Німесіл» (100 мг 2 рази на добу протягом 5-7 днів: *56 253,42 UAH*), який призначався як знеболюючий і протизапальний засіб, а також в плані профілактики ранньої асептичної нестабільності компонентів ендопротезу. Пацієнтам, у яких за даними DEXA та інтраопераційно було встановлено діагноз остеопорозу, у післяопераційному періоді призначалася золедронова кислота у проміжку з 2 тижня до 2 місяців після операції одноразово

внутрішньовенно у дозуванні 4 мг («Зомета» 4мг/5мл, концентрат для розчину для інфузій №1: 3322,80 UAH). Крім того, з метою регулювання ремоделювання кісткової тканини для достатнього надходження кальцію в організм та вітаміну D3 для його засвоєння у післяопераційному періоді призначався препарат кальцій-D3-нікомед у дозуванні по 2 таблетки 1 раз на добу тривалістю курсу 2 місяці («Кальцій-D3-нікомед» 500мг/400МО, таблетки №100: 265,93 UAH).

Загалом, витрати на засоби групи «В» (35,9% всіх призначень) складала 552 820,30 UAH, що відповідало 21,6% фінансових затрат на медикаментозну підтримку пацієнтів після ТЕП (табл. 5.3).

За результатами проведеного АВС-аналізу, 1443 призначення (22%) стосувалися лікарських засобів групи «С» (розчин Рінгера, розчин глюкози 5%, розчин натрію хлориду 0,9%, гелофузин, омепразол, метоклопрамід, преднізолон, фуросемід, аміодарон, поліферментні комплекси тощо), сумарні витрати на які складала 261 054,03 UAH (10,2% загального бюджету) (табл. 5.3).

Показово, що поліпрагмазія, яка виникла, ймовірно, через недостатньо чітке дотримання лікарями клінічних настанов, призвела до порушення співвідношення в структурі асортименту та витрат. Це явище, коли пацієнтам призначається надмірна кількість лікарських засобів, часто без належного обґрунтування, стало однією з ключових причин недостатньо ефективного використання фінансових ресурсів. Внаслідок цього було порушено принцип Вільфредо Парето, який передбачає, що невелика частина асортименту лікарських засобів зазвичай складає основну долю кошторису. Недотримання цього принципу призвело до «розсіювання» фінансових ресурсів на значну кількість менш ефективних або другорядних препаратів, що ускладнило процес контролю і спричинило збільшення загальних витрат на медикаменти.

Результати завершального етапу чинного дослідження – інтегрованого АВС/VEN-аналізу призначень лікарських засобів післяопераційного

медикаментозного супроводу тотального ендопротезування тазостегнових суглобів – представлено в табл. 5.3 та на рис. 5.3.

Таблиця 5.4

Результати інтегрованого VEN/ABC-аналізу призначень лікарських засобів післяопераційного медикаментозного супроводу тотального ендопротезування тазостегнових суглобів

Група аналізу	Питома вага VEN-категорій лікарських засобів (призначень/%)		Частка витрат на кожну VEN-категорію (UAH /%)	
	V	N	V	N
A	2 292/35,0	462/7,1	1 350 380,53/52,8	395 098,37/15,4
B	904/13,8	1 447/22,1	189 864,16/7,4	362 956,14/14,2
C	270/4,1	1 173/17,9	89 067,28/3,5	171 986,75/6,7
Всього	3466 /52,9	3082 /47,1	1 629 311,97/63,7	930 041,26/36,3

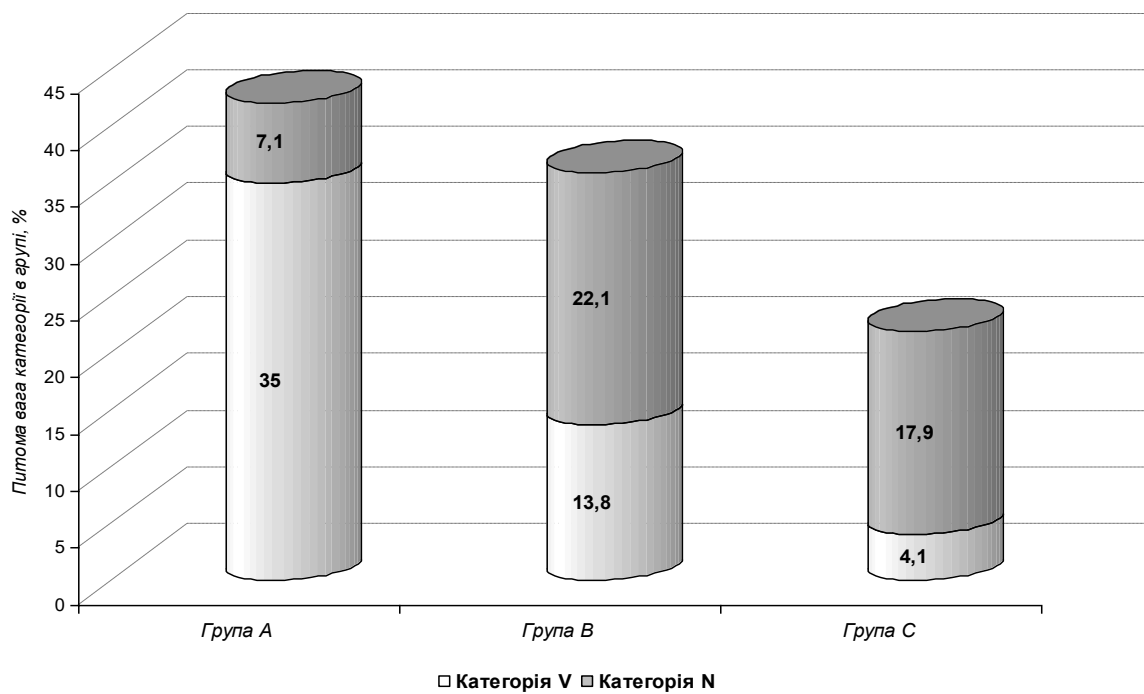


Рис. 5.3. Результати інтегрованого ABC/VEN-аналізу призначень лікарських засобів післяопераційної медикаментозної підтримки ТЕП

Так, аналізом результатів інтегрованого ABC/VEN-аналізу продемонстровано, що до найбільш затратної групи «А» (68,2% загального бюджету) належало 35,0% (2292 із 6548) призначень життєво важливих препаратів категорії V та 7,1% (462 із 6548) призначень другорядних лікарських засобів категорії N. У грошовому еквіваленті витрати на життєво необхідні засоби склали 52,8% (1 350 380,53 з 2 559 353,23 грн), а на другорядні засоби – 15,4% (395 098,37 з 2 559 353,23 грн). Менш затратна група «В» включала переважно другорядні препарати категорії N, що склали 22,1% (1447 із 6548) всіх призначень вартістю 14,2% (362 956,14 з 2 559 353,23 грн) загального кошторису на фармакотерапію. Життєво важливі засоби категорії V у цій групі склали 13,8% (904 із 6548) призначень, а витрати на них становили 7,4% (189 864,16 з 2 559 353,23 грн). Найменш затратна група «С» складалася здебільшого з другорядних засобів категорії N, які становили 17,9% (1173 із 6548) від загальної кількості призначень і займали 6,7% (171 986,75 з 2 559 353,23 грн) від всієї суми витрат. Життєво важливі засоби категорії V у цій групі аналізу склали 4,1% (270 із 6548) від усіх призначень, а витрати на них дорівнювали 3,5% (89 067,28 з 2 559 353,23 грн).

Як свідчать результати проведеного інтегрованого ABC/VEN-аналізу, в контексті найбільш затратної групи «А» основні фінансові ресурси витрачались на забезпечення тривалої антитромботичної терапії з метою профілактики тромбоемболій легеневої артерії і тромбозів вен нижніх кінцівок. Питома вага фінансових витрат на зазначені засоби складала половину (52,8%) загального бюджету на медикаментозний супровід пацієнтів після ТЕП, що в грошовому еквіваленті становило 1 350 380,53 UAH. Лідуючі позиції за витратами зайняли життєво важливі засоби категорії V – синтетичний селективний інгібітор активованого фактора X фондапаринукс («Арикстра») та конкурентний оборотний прямий інгібітор тромбіну дабігатрану етексилат («Прадакса»), частка призначень яких становила 89,4% і 82,3% відповідно.

Крім того, в основну за структурою витрат групу «А» увійшли також деякі лікарські засоби категорії N. Так, з метою профілактики нейропатії сідничного нерва (особливо його малогомілкової порції) та для поліпшення трофіки нервових стовбурів призначався комплекс вітамінів групи В «Нейрорубін» (280 815,74 UAH), а для покращення аксональної провідності та нервово-м'язової передачі – іпідакрин («Нейромідин»: 144 306,48 UAH) (рис. 5.4).

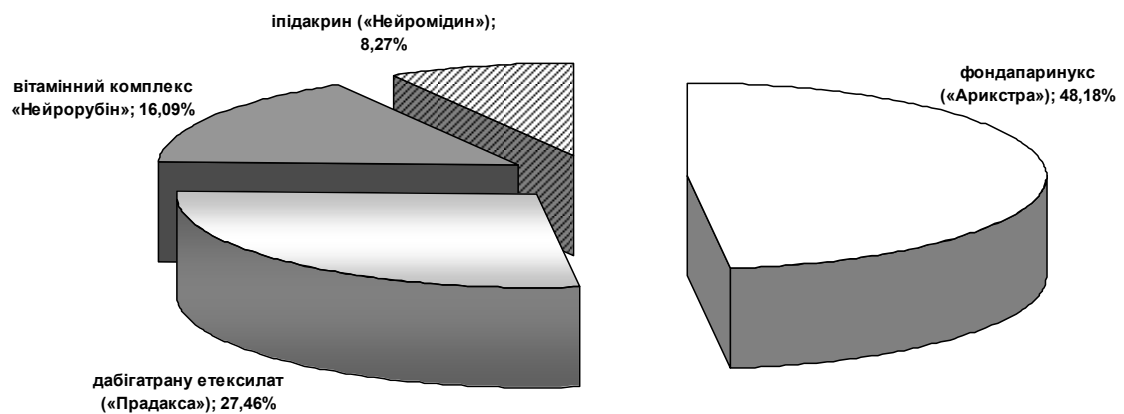


Рис. 5.4 Структура фінансових затрат на лікарські засоби групи «А» медикаментозного супроводу пацієнтів після ТЕП (відсоток від загального бюджету чинної групи аналізу)

Таким чином, аналіз листів лікарських призначень з медичних карт стаціонарних дорослих пацієнтів дозволив провести всебічну оцінку широкого спектру лікарських засобів післяопераційної медикаментозної підтримки та визначити основні тенденції в їх призначенні після тотального ендопротезування тазостегнових суглобів.

Висновки за розділом

Так, продемонстровано, що надмірне застосування другорядних лікарських засобів категорії N, яке становило 47,1% від загальної кількості призначень, майже зрівнялося за обсягом із використанням життєво необхідних препаратів категорії V, які склали 52,9%. Це вказує на те, що значна частина ресурсів була витрачена на засоби, які не є критично важливими для лікування. До того ж, наявність у групі «А» препаратів з недоведеною відповідно до принципів доказової медицини ефективністю ще більше підсилює проблему нераціонального витрачання фінансових ресурсів. Використання таких засобів не лише не приносить очікуваних терапевтичних результатів, але й сприяє зайвим витратам, які могли б бути спрямовані на більш ефективні та перевірені препарати.

Ця ситуація свідчить про надмірне та недоцільне витрачання фінансових коштів, яке могло бути зменшено за умови більш суворого дотримання клінічних настанов та принципів доказової медицини. Зменшення використання другорядних засобів дозволило б значно підвищити ефективність витрат, забезпечуючи при цьому кращі клінічні результати для пацієнтів.

Матеріали даного розділу оприлюдненні в наступних роботах [210]

РОЗДІЛ 6

МОДЕЛЬ ПРОФІЛАКТИКИ ОСТЕОПОРОЗУ У ЖІНОК

На підставі попереднього комплексного медико-соціологічного та клініко-економічного дослідження було розроблено концептуальну модель профілактичного напрямку громадського здоров'я у жінок в період менопаузи (рис. 6.1).



Рис. 6.1. Концептуальна модель зміцнення жіночого громадського здоров'я у період менопаузи.

Модель, яка була розроблена, ґрунтувалася на підході інтеграції здоров'я у жінок в системи громадського здоров'я та складалась з 3-х основних блоків. Перший блок складається з популяризації здорового способу життя, другий блок направлений на обізнаність жінок щодо контролю дефіциту мінералів на тлі менопаузи та зниженої продукції естрогенів (рис. 6.1.) третій блок представляє собою оцінку основних напрямків профілактики остеопорозу з боку

стейкхолдерів, згрупованих в основні категорії (первинної, вторинної та третинної ланки допомоги ОЗ).

Послуги зі громадського здоров'я (обізнаність, профілактика, промоція), що регламентуються органами управління системи МОЗ, надаються жінкам і громадам закладами та установами системи охорони здоров'я через взаємодію і співпрацю з іншими стейкхолдерами: внутрішньосекторальну співпрацю центрів контролю та профілактики хвороб, центрів громадського здоров'я із сімейними лікарями, акушер-гінекологами, ендокринологами та тавматологами.

Як відомо, державні органи управління системою охорони здоров'я (МОЗ, департаменти охорони здоров'я) займаються формуванням політики – розробкою та впровадженням національних і/або регіональних програм громадського здоров'я, як окремих проєктів, так і в інтеграції з іншими профілактичними програмами, їх фінансуванням і моніторингом ефективності через оцінку стану здоров'я у жінок. Важливою складовою є участь у соціальних кампаніях, які поширюють інформацію серед населення (жінок) щодо збереження здоров'я на тлі горманальних змін, клімаксу в тому числі.

Важливим аспектом напрямку роботи громадського здоров'я є координація виконання відповідних просвітних, профілактичних та лікувальних програм та контролю за їх впровадженням. Сімейні лікарі, акушер-гінекологи та ендокринологи виконують послуги з громадського здоров'я шляхом проведення профілактичних оглядів та проведення просвітницької діяльності. В свою чергу інтереси жінок здійснюється через забезпечення доступності щодо послуг, а це інформаційний простір, розвиток потенціалу через післядипломну освіту лікарів та набуття ними компетентностей (наукові семінари, науково-методичні конференції, інформаційні листи, тренінг для лікарів тощо). Отже, компетентності необхідні для підтримки та розвитку послуг і функцій, що забезпечують їхню ефективність.

Ця модель інтегрує різні рівні впливу та забезпечує комплексний підхід до зміцнення здоров'я жіночого населення в період менопаузи. При цьому всі стейкхолдерами виконуються функції (управління, інформування, адвокація), які забезпечують ефективну реалізацію цих послуг шляхом прийняття управлінських рішень, інформаційної підтримки та розширення можливостей зацікавлених сторін. Важливо зазначити, що ефективність запровадження моделі залежить від гармонійної взаємодії функцій, послуг, стейкхолдерів та їх компетентностей, які здійснюють вплив на організацію профілактичного обслуговування та основні детермінанти здоров'я жіночого населення.

Для сімейного лікаря та акушер-гінеколога важливим є ретельний аналіз зібраних даних в подальшому міг би сприяти виявленню можливих кореляцій між вибором конкретних лікарських засобів і клінічними результатами лікування, що відкриває нові можливості для подальших досліджень, спрямованих на оптимізацію лікувальних протоколів. Виявлені кореляції можуть вказувати на ефективність або неефективність певних медикаментів у різних клінічних ситуаціях, що важливо для покращення результатів лікування пацієнтів.

Проте на першому плані завжди стоїть профілактика хвороби і запобігання її прогресування. Щоб запобігти захворюванню на коксартроз, необхідно уникати надмірних навантажень на суглоби, які можуть призвести до їх зношування та пошкодження. Важливо уникати ситуацій, що підвищують ризик травмування стегнової кістки, таких як падіння або нещасні випадки, пов'язані зі спортивною або фізичною активністю.

Контроль маси є також критично важливим фактором, оскільки ожиріння та надмірна вага створюють додаткове навантаження на суглоби, що може прискорити розвиток коксартрозу. Ведення здорового способу життя, що включає збалансовану дієту і підтримання нормальної ваги, може значно знизити ризик виникнення цього захворювання.

Помірна і регулярна фізична активність відіграє важливу роль у профілактиці коксартрозу. Вправи, що зміцнюють м'язи навколо суглобів, сприяють підтриманню їх стабільності та зниженню навантаження на них. Рекомендується займатися плаванням, ходьбою, їздою на велосипеді та іншими видами фізичної активності, які мають низький рівень впливу на суглоби, але ефективно зміцнюють організм.

Дотримання цих рекомендацій сприятиме загальному зміцненню організму, підвищенню його стійкості до травм і зниженню ризику розвитку коксартрозу. Регулярні медичні огляди і консультації з фахівцями також допоможуть своєчасно виявити та усунути можливі проблеми, пов'язані зі станом суглобів.

Оцінка ефективності моделі проводилася на підставі експертної оцінки показників діяльності відділення гінекології та внутрішньої терапії університетської лікарі ДДМУ. Експертам надавалося зображення та описання моделі. Оцінка їх відповідей проводилася за 10-бальною шкалою, де 0 балів – найнижча оцінка, а 10 балів – найвища оцінка. Результати оцінки експертів складових моделі щодо профілактики остеопрозу представлені у табл. 6.1.

Таблиця 6.3

**Експертна оцінка моделі профілактики остеопрозу
ужінок в період менопаузи**

Оцінка характеристик моделі	М	(95% ДІ)	Ме	Узгодженість ІСС (95 % ДІ)
Оцінка складових та структури моделі	9,2	8,8-9,4	8	0,81 (0,79 – 0,83)
Оцінка можливості впливу на фінансову складову	8,2	8,1-9,2	8	0,77 (0,75 – 0,79)
Оцінка наповнення блоку стейкхолдерів	7,8	7,4-8,2	7	0,71 (0,68 – 0,78)
Оцінка наповнення блоку щодо самолікування	7,7	7,3-8,1	7	0,74 (0,71 – 0,3)

Найвищу середню оцінку у експертів отримала застосування системного підходу при побудові моделі, рівня самолікування у жінок та оцінки фінансової складової.

Аналіз стейкхолдерів за допомогою експертної оцінки і подальшого картографування, визначив ключові групи впливу на жіноче здоров'я, які були акцентовані на громади; заклади освіти та охорону здоров'я та окремих фахівців - сімейних лікарів, акушер-гінекологів, ендокринологів та травматологів. До співпраці потрібно підключати платформу e-Health, міжнародні проєкти та інші. Популяризація профілактичних і діагностичних заходів у жінок менопаузального віку повинна стати важливою частиною державної політики з охорони здоров'я, оскільки своєчасне виявлення ризиків та належна корекція способу життя дозволяють не лише зберегти якість життя пацієнток, а й зменшити навантаження на систему охорони здоров'я у зв'язку з ускладненнями остеопорозу – зокрема, переломами та пов'язаною з ними інвалідністю.

Запропонована концептуальна модель зміцнення жіночого громадського здоров'я, що поєднує профілактичні послуги, зниження показників самолікування, визначення фінансової складової отримала позитивну оцінку експертів та демонструє прогнозовану ефективність.

ВИСНОВКИ

Дисертаційна робота присвячена розробці моделі профілактичних заходів щодо профілактиці остеопорозу у жінок період менопаузи за допомогою соціологічного, епідеміологічного, клініко-економічного аналізу та методу експертних оцінок. Дана модель є перспективним напрямком громадського здоров'я щодо зниження самолювання у жінок в період менопаузи препаратами кальцію, сприяє обізнаному підходу щодо профілактики мінеральних дефіцитів та визначення економічної складової лікування основного ускладнення остеопорозу, а саме, ендопротезування кульшового суглобу.

1. Встановлено, що рівень проінформованості жінок у період менопаузи щодо профілактики остеопорозу, сучасних методів діагностики та лікування залишається недостатнім. Із 200 опитаних лише 2 жінки (1%) проходили аналіз на остеокальцин; ще 45 респонденток повідомили, що чули про цей аналіз, однак не вважають за доцільне проводити його наразі через брак часу, фінансові труднощі або відсутність явних симптомів.
2. Анкетування показало, що більшість жінок (82%) відмітили препарати кальцію в комбінації з вітаміном Д3 в якості засобу вибору щодо профілактики остеопорозу. Цікавим аспектом цього питання є той факт, що кожна 4 жінка, котра приймає цю комбінацію з метою профілактики остеопорозу придбає ці засоби в мережах супермаркетів, а не в аптеці та не ознайомлюються з інструкцією. Взагалі важливо відзначити, що майже всі жінки, що приймають препарати кальцію в комбінації з вітаміном Д3 не готові визначити яка сама форма мікроелементів кальцію в препаратах що приймаються.
3. Такий показник, як іпокальціємія, асоційована з тяжкістю перебігу захворювання, є характерною особливістю коронарвірусної інфекції.

Імовірно, стабілізація цього показника (у тому числі, шляхом усунення дефіциту чи недостатності вітаміну Д) викликатиме покращення загального стану пацієнтів із COVID-19, а своєчасне виявлення гіпокальціємії та дефіциту вітаміну Д з проведенням подальшої медикаментозної корекції сприятиме попередженню патологічної втрати кісткової тканини, спричиненої інфекції SARS-CoV-2, що дозволить знизити прояви остеопорозу.

4. Клініко-економічна оцінка тотального ендопротезування кульшового суглобу продемонструвала, що надмірне застосування другорядних лікарських засобів категорії N, яке становило 47,1% від загальної кількості призначень, майже зрівнялось за обсягом із використанням життєво необхідних препаратів категорії V, які склали 52,9%. Це вказує на те, що значна частина ресурсів була втрачена на засоби, які не є критично важливими для лікування.
5. Обґрунтована модель профілактичних заходів для жінок в період менопаузи з експертною оцінкою фахівців, з урахуванням показників обізнаності жінок до змін показників мінерального складу на тлі естрогенового дефіциту, фактору ризику в анамнезі на прикладі перенесеного COVID 19 та клініко-економічною оцінкою лікування ускладнення на прикладі тотального ендопротезування.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

- Оновити/розробити держані профілактичні програми по зміцненню громадського здоров'я у жінок в період менопаузи щодо змін мінерального складу кісток;
- Запровадити державні програми з часткового або повного покриття витрат на діагностичне дослідження мінеральної щільності кісток у жінок в період клімаксу для виявлення групи ризику щодо переломів кісток;
- Розвивати і вдосконалювати міжсекторальну інтеграцію для популяризації активного способу життя у жінок для проведення профілактичних заходів щодо остеопорозу в період клімаксу;
- Рекомендується впровадження державних програм фінансування стоматологічної допомоги дітям, включаючи субсидування профілактичних оглядів та лікування карієсу;
- Використовувати ON-LINE калькулятор оцінки ризику остеопорозу у жінок на рівні первинної ланки у сімейних лікарів та на консультаціям у акушер-гінекологів та травматологів

СПИСОК ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Imamudeen N, Basheer A, Iqbal AM, Manjila N, Haroon NN, Manjila S. Management of Osteoporosis and Spinal Fractures: Contemporary Guidelines and Evolving Paradigms. *Clin Med Res.* 2022;20(2):95-106.
2. Барна О.М., Головач І.Ю., Погребняк О.О., Корост Я.В., Пехенько В.С., Аліфер О.О., Лотушко В.В. Оцінка стану кісткової тканини за показниками УЗ денситометрії у віковому аспекті (дослідження СКЕЛЕТ). *Ліки України.* 2017;8:65-70.
3. McCloskey EV, Harvey NC, Johansson H, et al. Global impact of COVID-19 on non-communicable disease management: descriptive analysis of access to FRAX fracture risk online tool for prevention of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2021 Jan;32(1):39-46. doi:10.1007/s00198-020-05542-6
4. Bimal G, Sahhar J, Savanur M, Ngian GS. Screening rates and prevalence of osteoporosis in a real-world, Australian systemic sclerosis cohort. *Int J Rheum Dis.* 2022;25(2):175-181.
5. Хиць А.Р. Проблема остеопорозу у світлі ревматичної і травматологічної патології. *Укр. мед. часопис.* 2021;1:1-4.
6. Лук'янець Є.Ю. Оцінка мінеральної щільності кісткової тканини та алгоритмів 10-річного ризику остеопоротичних переломів у жінок. *Ліки України.* 2021;5(251):31-34.
7. Kanis JA, Harvey NC, Johansson H, Liu E, Vandenput L, Lorentzon M, Leslie WD, McCloskey EV. A decade of FRAX: how has it changed the management of osteoporosis? *Aging Clin Exp Res.* 2020;32(2):187-196.
8. Compston JE, McClung MR, Leslie WD. Osteoporosis. *Lancet.* 2019;393(10169):364-376
9. Clynes MA, Harvey NC, Curtis EM, Fuggle NR, Dennison EM, Cooper C. The epidemiology of osteoporosis. *Br Med Bull.* 2020;133(1):105-117.

10. E E, Wang T, Yang L, Dempsey M, Brennan A, Yu M, Chan WP, Whelan B, Silke C, O'Sullivan M, Rooney B, McPartland A, O'Malley G, Carey JJ. Utility of Osteoporosis Self-Assessment Tool as a Screening Tool for Osteoporosis in Irish Men and Women: Results of the DXA-HIP Project. *J Clin Densitom.* 2021;24(4):516-526.
11. Mariscal G, Nuñez JH, Bhatia S, Barrios C, Domenech-Fernández P. Safety of Romosozumab in Osteoporotic Men and Postmenopausal Women: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Monoclon Antib Immunodiagn Immunother.* 2020;39(2):29-36.
12. Arceo-Mendoza RM, Camacho PM. Postmenopausal Osteoporosis: Latest Guidelines. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2021;50(2):167-178
13. Johnston CB, Dagar M. Osteoporosis in Older Adults. *Med Clin North Am.* 2020;104(5):873-884
14. Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, McCloskey EV, Jönsson B, Kanis JA. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos.* 2013;8(1):136
15. Sarafrazi N, Wambogo EA, Shepherd JA. Osteoporosis or Low Bone Mass in Older Adults: United States, 2017-2018. *NCHS Data Brief.* 2021;405:1-8
16. Wang L, Yu W, Yin X, Cui L, Tang S, Jiang N, Cui L, Zhao N, Lin Q, Chen L, Lin H, Jin X, Dong Z, Ren Z, Hou Z, Zhang Y, Zhong J, Cai S, Liu Y, Meng R, Deng Y, Ding X, Ma J, Xie Z, Shen L, Wu W, Zhang M, Ying Q, Zeng Y, Dong J, Cummings SR, Li Z, Xia W. Prevalence of Osteoporosis and Fracture in China: The China Osteoporosis Prevalence Study. *JAMA Netw Open.* 2021;4(8):e2121106
17. Tachiki T, Kouda K, Dongmei N, Tamaki J, Iki M, Kitagawa J, Takahira N, Sato Y, Kajita E, Fujita Y, Yura A, Kagamimori S. Muscle strength is associated with bone health independently of muscle mass in postmenopausal women: the Japanese population-based osteoporosis study. *J Bone Miner Metab.* 2019;37(1):53-59

18. Tanaka S, Mizutani H, Tsuruya E, Fukuda R, Kuge K, Okubo N. Long-term safety and effectiveness of denosumab in Japanese patients with osteoporosis: 3-year post-marketing surveillance study. *J Bone Miner Metab.* 2021;39(3):463-473
19. Singh T, Ghosh A, Khandelwal N, Singla V, Gupta M. Major and Minor Discordance in Dual-Energy X-Ray Absorptiometry Diagnosis of Osteoporosis - A Cross-Sectional, Population-Based, Observational Study in Indian Women. *J Midlife Health.* 2020;11(1):12-16
20. Albergaria BH, Chalem M, Clark P, Messina OD, Pereira RMR, Vidal LF. Consensus statement: osteoporosis prevention and treatment in Latin America - current structure and future directions. *Arch Osteoporos.* 2018;13(1):90.
21. Aziziyeh R, Amin M, Habib M, Garcia Perlaza J, Szafranski K, McTavish RK, Disher T, Lüdke A, Cameron C. The burden of osteoporosis in four Latin American countries: Brazil, Mexico, Colombia, and Argentina. *J Med Econ.* 2019;22(7):638-644.
22. Khashayar P, Taheri E, Adib G, Zakraoui L, Larijani B. Osteoporosis strategic plan for the Middle East and North Africa region. *Arch Osteoporos.* 2019;14(1):20.
23. Романов Г.Н., Руденко Э.В., Сердюченко Н.С. Эпидемиологические аспекты распространенности тяжелого постменопаузального остеопороза. *Весті Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук.* 2016;1:11-16.
24. Поворознюк В.В. Остеопороз – проблема XXI сторіччя. *Мистецтво лікування.* 2005;10(26): 37-40.
25. Пилипчук І.С., Пилипчук І.І. Остеопороз та якість життя жінки у XXI столітті [Інтернет]; січень 2020. Доступно на: <https://doi.org/10.30525/978-9934-26-024-7-13>.
26. Engelke K, Lang T, Khosla S, Qin L, Zysset P, Leslie WD, Shepherd JA, Schousboe JT. Clinical Use of Quantitative Computed Tomography (QCT) of the Hip in the Management of Osteoporosis in Adults: the 2015 ISCD Official Positions-Part I. *J Clin Densitom.* 2015;18(3):338-58.
27. Zysset P, Qin L, Lang T, Khosla S, Leslie WD, Shepherd JA, Schousboe JT, Engelke K. Clinical Use of Quantitative Computed Tomography-Based Finite Element

Analysis of the Hip and Spine in the Management of Osteoporosis in Adults: the 2015 ISCD Official Positions-Part II. *J Clin Densitom.* 2015;18(3):359-92.

28. Сміян СІ. Остеопороз: основні питання етіології, патогенезу, клініки, діагностики. Мистецтво лікування. 2006;9(35):59-61.

29. Гістологія. Цитологія. Ембріологія: підручник/ за ред. О.Д. Луцика, Ю.Б. Чайковського. Вінниця, 2018. 592 с.

30. Eriksen EF. Cellular mechanisms of bone remodeling. *Rev Endocr Metab Disord.* 2010;11(4):219-27

31. Morscheid S, Venkatesan JK, Rey-Rico A, Schmitt G, Cucchiari M. Remodeling of Human Osteochondral Defects via rAAV-Mediated Co-Overexpression of TGF- β and IGF-I from Implanted Human Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stromal Cells. *J Clin Med.* 2019;8(9):1326.

32. Zhang Y, Wang XC, Bao XF, Hu M, Yu WX. Effects of Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide on osteoblast-osteoclast bidirectional EphB4-EphrinB2 signaling. *Exp Ther Med.* 2014;7(1):80-84.

33. Alfaro D, Rodríguez-Sosa MR, Zapata AG. Eph/ephrin Signaling and Biology of Mesenchymal Stromal/Stem Cells. *J Clin Med.* 2020;9(2):310.

34. Hadjimichael AC, Pergaris A, Kaspiris A, Foukas AF, Kokkali S, Tsourouflis G, Theocharis S. The EPH/Ephrin System in Bone and Soft Tissue Sarcomas' Pathogenesis and Therapy: New Advancements and a Literature Review. *Int J Mol Sci.* 2022;23(9):5171

35. Tazaki Y, Sugitani K, Ogai K, Kobayashi I, Kawasaki H, Aoyama T, Suzuki N, Tabuchi Y, Hattori A, Kitamura KI. RANKL, Ephrin-Eph and Wnt10b are key intercellular communication molecules regulating bone remodeling in autologous transplanted goldfish scales. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol.* 2018;225:46-58

36. Delaisse JM, Andersen TL, Kristensen HB, Jensen PR, Andreasen CM, S e K. Rethinking the bone remodeling cycle mechanism and the origin of bone loss. *Bone*. 2020;141:115628.
37. Eastell R, Szulc P. Use of bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(11):908-923.
38. Kuo TR, Chen CH. Bone biomarker for the clinical assessment of osteoporosis: recent developments and future perspectives. *Biomark Res*. 2017;5:18
39. Phetfong J, Sanvoranart T, Nartprayut K, Nimsanor N, Seenprachawong K, Prachayasittikul V, Supokawej A. Osteoporosis: the current status of mesenchymal stem cell-based therapy. *Cell Mol Biol Lett*. 2016;21:12.
40. Chen J, Long F. β -catenin promotes bone formation and suppresses bone resorption in postnatal growing mice. *J Bone Miner Res*. 2013;28(5):1160-9.
41. Haasters F, Docheva D, Gassner C, Popov C, B cker W, Mutschler W, Schieker M, Prall WC. Mesenchymal stem cells from osteoporotic patients reveal reduced migration and invasion upon stimulation with BMP-2 or BMP-7. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014;452(1):118-23.
42. Canalis E, Brunet LJ, Parker K, Zanotti S. Conditional inactivation of noggin in the postnatal skeleton causes osteopenia. *Endocrinology*. 2012;153(4):1616-26.
43. Moffett SP, Dillon KA, Yerges LM, Goodrich LJ, Nestlerode C, Bunker CH, Wheeler VW, Patrick AL, Zmuda JM. Identification and association analysis of single nucleotide polymorphisms in the human noggin (NOG) gene and osteoporosis phenotypes. *Bone*. 2009;44(5):999-1002
44. Kamiński A, Bogacz A, Uzar I, Czerny B. Association between GREM2 gene polymorphism with osteoporosis and osteopenia in postmenopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018;228:238-242.
45. Feng Y, Zhu L, Gu Y, Wang LJ, Niu BJ, Cai F, Chen L. Association of Gremlin-2 gene polymorphisms with osteoporosis risk in Chinese postmenopausal women. *Biosci Rep*. 2020;40(4):BSR20200554

46. Hamoudi D, Bouredji Z, Marcadet L, Yagita H, Landry LB, Argaw A, Frenette J. Muscle weakness and selective muscle atrophy in osteoprotegerin-deficient mice. *Hum Mol Genet.* 2020;29(3):483-494.
47. Amer OE, Wani K, Ansari MGA, Alnaami AM, Aljohani N, Abdi S, Hussain SD, Al-Daghri NM, Alokail MS. Associations of Bone Mineral Density with RANKL and Osteoprotegerin in Arab Postmenopausal Women: A Cross-Sectional Study. *Medicina (Kaunas).* 2022;58(8):976.
48. Lorenzo J. Cytokines and Bone: Osteoimmunology. *Handb Exp Pharmacol.* 2020;262:177-230
49. Fischer V, Haffner-Luntzer M. Interaction between bone and immune cells: Implications for postmenopausal osteoporosis. *Semin Cell Dev Biol.* 2022;123:14-21.
50. Zhang W, Dang K, Huai Y, Qian A. Osteoimmunology: The Regulatory Roles of T Lymphocytes in Osteoporosis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:465.
51. Wu D, Cline-Smith A, Shashkova E, Perla A, Katyal A, Aurora R. T-Cell Mediated Inflammation in Postmenopausal Osteoporosis. *Front Immunol.* 2021;12:687551
52. Lorenzo J. From the gut to bone: connecting the gut microbiota with Th17 T lymphocytes and postmenopausal osteoporosis. *J Clin Invest.* 2021;131(5):e146619
53. Bhadriraja H, Patel V, Singh AK, Savardekar L, Patil A, Surve S, Desai M. Increased frequency of Th17 cells and IL-17 levels are associated with low bone mineral density in postmenopausal women. *Sci Rep.* 2021;11(1):16155
54. Tański W, Kosiorowska J, Szymańska-Chabowska A. Osteoporosis - risk factors, pharmaceutical and non-pharmaceutical treatment. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021;25(9):3557-3566.
55. Baxter-Jones ADG, Jackowski SA. Sex differences in bone mineral content and bone geometry accrual: a review of the Paediatric Bone Mineral Accrual Study (1991-2017). *Ann Hum Biol.* 2021;48(6):503-516.

56. Wang L, Cheng XG, Su YB, Brown K, Xu L, Li K, Zhang CX, Zhang Y, Duanmu YY, Wu XB, Wang MY. Sex-related variations in cortical and trabecular bone of the femoral neck in an elderly Chinese population. *Osteoporos Int.* 2017;28(8):2391-2399
57. Karlamangla AS, Shieh A, Greendale GA. Hormones and bone loss across the menopause transition. *Vitam Horm.* 2021;115:401-417.
58. Karlamangla AS, Burnett-Bowie SM, Crandall CJ. Bone Health During the Menopause Transition and Beyond. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2018;45(4):695-708
59. Wright NC, Looker AC, Saag KG, Curtis JR, Delzell ES, Randall S, Dawson-Hughes B. The recent prevalence of osteoporosis and low bone mass in the United States based on bone mineral density at the femoral neck or lumbar spine. *J Bone Miner Res.* 2014;29(11):2520-6
60. Пилипчук І.С. Остеопоротичні зміни кісткової та хрящової тканини у жінок з гіпофункцією яєчників. *Вісник Вінницького національного медичного університету.* 2021;25(4):657-662.
61. Пилипчук І.С., Флуд В.В., Петришин З.Я. Ендокринні зміни в клімактерії та їх вплив на функціональний стан кісткової тканини. *Вісник стоматології.* 2021;115(2): 100-105
62. Дубоссарська З.М. Знання, що можуть покращити діагностику та лікування постменопаузального остеопорозу. *Медичні аспекти здоров'я жінки № 3 (155)'* 2024 С. 9-11
63. Jacques P Brown. Long-Term Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *Endocrinol Metab (Seoul)* . 2021 Jun;36(3):544-552. doi: 10.3803/EnM.2021.301
64. Huma Riaz, Muhammad Naveed Babur, Ahsen Farooq Effects of high-intensity multi-modal exercise training (HIT-MMEX) on bone mineral density and muscle performance in postmenopausal women. A Pilot randomized controlled trial *J Pak Med Assoc.* . 2022 Oct;72(10):1904-1908. doi: 10.47391/JPMA.5394.

65. Ravi S, Kujala UM, Tammelin TH, Hirvensalo M, Kovanen V, Valtonen M, Waller B, Aukee P, Sipilä S, Laakkonen EK. Adolescent Sport Participation and Age at Menarche in Relation to Midlife Body Composition, Bone Mineral Density, Fitness, and Physical Activity. *J Clin Med*. 2020;9(12):3797
66. Louise Moberg, Lars Jehpsson, Peter M Nilsson, Björn Rosengren. Birth weight and birth length affect future fracture risk differently in men and women *Osteoporos Int*. 2024 Oct;35(10):1817-1829. doi: 10.1007/s00198-024-07172-8.
67. Cooper C, Eriksson JG, Forsén T, Osmond C, Tuomilehto J, Barker DJ. Maternal height, childhood growth and risk of hip fracture in later life: a longitudinal study. *Osteoporos Int*. 2001;12(8):623-9
68. Tuan V Nguyen, Jacqueline R Center, Nicholas A Pocock, John A Eisman. Limited utility of clinical indices for the prediction of symptomatic fracture risk in postmenopausal women *Osteoporos Int*. 2004 Jan;15(1):49-55. doi: 10.1007/s00198-003-1511-3.
69. López-Gómez JJ, Pérez-Castrillón JL, García de Santos I, Pérez-Alonso M, Izaola-Jauregui O, Primo-Martín D, De Luis-Román DA. Influence of Obesity on Bone Turnover Markers and Fracture Risk in Postmenopausal Women. *Nutrients*. 2022;14(8):1617
70. Bijelic R, Milicevic S, Balaban J. Risk Factors for Osteoporosis in Postmenopausal Women. *Med Arch*. 2017;71(1):25-28
71. Uusi-Rasi K, Sievänen H, Pasanen M, Oja P, Vuori I. Associations of calcium intake and physical activity with bone density and size in premenopausal and postmenopausal women: a peripheral quantitative computed tomography study. *J Bone Miner Res*. 2002;17(3):544-52
72. Yu WY, Hwang HF, Chen CY, Lin MR. Situational risk factors for fall-related vertebral fractures in older men and women. *Osteoporos Int*. 2021;32(6):1061-1070.

73. Agarwal S, Germosen C, Kil N, Bucovsky M, Colon I, Williams J, Cusano N, Walker M. Smoking Is Associated with Sex-Specific Effects on Bone Microstructure in Older Men and Women. *J Clin Densitom.* 2021;24(3):341-350
74. Stroyk D, Gress TM, Breitling LP. Smoking and bone mineral density: comprehensive analyses of the third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Arch Osteoporos.* 2018;13(1):16
75. Абрагамович О.О., Абрагамович У.О., Циганик Л.В., Синенький О.В., Кушина А.П. Сучасні погляди на проблему остеопорозу у хворих на системний червоний вовчак (огляд літератури та опис клінічного випадку). *Укр. ревматол. журнал.* 2014;55(1):44-50
76. Kobza AO, Herman D, Papaioannou A, Lau AN, Adachi JD. Understanding and Managing Corticosteroid-Induced Osteoporosis. *Open Access Rheumatol.* 2021;13:177-190.
77. Chandrasekaran V, Pasco JA, Stuart AL, Brennan-Olsen SL, Berk M, Hodge JM, Samarasinghe RM, Williams LJ. Anticonvulsant use and bone health in a population-based study of men and women: cross-sectional data from the Geelong Osteoporosis Study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2021;22(1):172
78. Білко Т.М. Значення кальцію в метаболічних процесах організму та шляхи подолання його дефіциту. *Мистецтво лікування.* 2013;3(33):30-34.
79. Stafford N, Wilson C, Oceandy D, Neyses L, Cartwright EJ. The Plasma Membrane Calcium ATPases and Their Role as Major New Players in Human Disease. *Physiol Rev.* 2017;97(3):1089-1125.
80. P P Ketaren, E S Batterham, E White, D J Farrell, B K Milthorpe. Phosphorus studies in pigs. 1. Available phosphorus requirements of grower/finisher pigs. *Br J Nutr.* 1993 Jul;70(1):249-68. doi: 10.1079/bjn19930121.
81. Нишкумай О.И. Тактика лечения пациентов с остеопенией и мочекаменной болезнью. *Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології.* 2013;116(2):320-324.

82. North American Menopause Society. The role of calcium in peri- and postmenopausal women: 2006 position statement of the North American Menopause Society. *Menopause*. 2006;13(6):862-77.
83. Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, Bikle D, White JH, Dawson-Hughes B, Lips P, Munns CF, Lazaretti-Castro M, Giustina A, Bilezikian J. Skeletal and Extraskelatal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. *Endocr Rev*. 2019;40(4):1109-1151.
84. Christakos S, Li S, De La Cruz J, Shroyer NF, Criss ZK, Verzi MP, Fleet JC. Vitamin D and the intestine: Review and update. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2020;196:105501
85. Bouillon R, Lieben L, Mathieu C, Verstuyf A, Carmeliet G. Vitamin D action: lessons from VDR and Cyp27b1 null mice. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2013;10 Suppl 2:354-66
86. Zhang L, Yin X, Wang J, Xu D, Wang Y, Yang J, Tao Y, Zhang S, Feng X, Yan C. Associations between VDR Gene Polymorphisms and Osteoporosis Risk and Bone Mineral Density in Postmenopausal Women: A systematic review and Meta-Analysis. *Sci Rep*. 2018;8(1):981.
87. Spinek AE, Majsterek I, Walczak A, Rosset I, Sewerynek E, Żądzińska E. VDR polymorphisms effect on bone mineral density in Polish postmenopausal women. *Homo*. 2021;72(3):239-260
88. Christakos S, Li S, DeLa Cruz J, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D and Bone. *Handb Exp Pharmacol*. 2020;262:47-63.
89. Nakamichi Y, Udagawa N, Horibe K, Mizoguchi T, Yamamoto Y, Nakamura T, Hosoya A, Kato S, Suda T, Takahashi N. VDR in Osteoblast-Lineage Cells Primarily Mediates Vitamin D Treatment-Induced Increase in Bone Mass by Suppressing Bone Resorption. *J Bone Miner Res*. 2017;32(6):1297-1308.
90. Biswas P, Zanello LP. $1\alpha,25(\text{OH})_2$ vitamin D₃ induction of ATP secretion in osteoblasts. *J Bone Miner Res*. 2009;24(8):1450-60

91. Раціональне та здорове харчування: методичні вказівки до практичних занять з дисциплін «Безпека життєдіяльності та основи охорони праці», «Валеологія», «Основи медичних знань» для студентів усіх спеціальностей денної та заочної форм навчання/ С.П. Гвоздій, Т.І. Шапкіна. – Одеса : Одес. нац. ун-т. ім. І. І. Мечникова, 2019. – 36 с
92. Chiodini I, Bolland MJ. Calcium supplementation in osteoporosis: useful or harmful? *Eur J Endocrinol.* 2018;178(4):D13-D25
93. Tai V, Leung W, Grey A, Reid IR, Bolland MJ. Calcium intake and bone mineral density: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2015;351:h4183
94. Zhao JG, Zeng XT, Wang J, Liu L. Association Between Calcium or Vitamin D Supplementation and Fracture Incidence in Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2017;318(24):2466-2482
95. Ortega RM^a, Jiménez Ortega AI, Martínez García RM, Cuadrado Soto E, Aparicio A, López-Sobaler AM. Nutrición en la prevención y el control de la osteoporosis [Nutrition in the prevention and control of osteoporosis]. *Nutr Hosp.* 2021;37(Spec No2):63-66. Spanish
96. Liu C , Kuang X , Li K , Guo X , Deng Q , Li D . Effects of combined calcium and vitamin D supplementation on osteoporosis in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Food Funct.* 2020;11(12):10817-10827
97. Umarji PB, Verma P, Garg V, Schini M, Eastell R. Randomised Controlled Trial of Nutritional Supplement on Bone Turnover Markers in Indian Premenopausal Women. *Nutrients.* 2021;13(2):364
98. Yao P, Bennett D, Mafham M, Lin X, Chen Z, Armitage J, Clarke R. Vitamin D and Calcium for the Prevention of Fracture: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2019;2(12):e1917789

99. Deb S, Reeves AA, Lafortune S. Simulation of Physicochemical and Pharmacokinetic Properties of Vitamin D3 and Its Natural Derivatives. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2020;13(8):160
100. Rizzoli R, Boonen S, Brandi ML, Bruyère O, Cooper C, Kanis JA, Kaufman JM, Ringe JD, Weryha G, Reginster JY. Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women: a 2013 update of the 2008 recommendations from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Curr Med Res Opin*. 2013;29(4):305-13
101. Amrein K, Scherkl M, Hoffmann M, Neuwersch-Sommeregger S, Köstenberger M, Tmava Berisha A, Martucci G, Pilz S, Malle O. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. *Eur J Clin Nutr*. 2020;74(11):1498-1513.
102. Mogire RM, Mutua A, Kimita W, Kamau A, Bejon P, Pettifor JM, Adeyemo A, Williams TN, Atkinson SH. Prevalence of vitamin D deficiency in Africa: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2020;8(1):e134-e142.
103. Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, Cabana M, Caughey AB, Davis EM, Donahue KE, Doubeni CA, Epling JW Jr, Kubik M, Li L, Ogedegbe G, Owens DK, Pbert L, Silverstein M, Stevermer J, Tseng CW, Wong JB. Screening for Vitamin D Deficiency in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2021;325(14):1436-1442
104. Krawczyk P, Świącicki Ł. ICD-11 vs. ICD-10 - a review of updates and novelties introduced in the latest version of the WHO International Classification of Diseases. *Psychiatr Pol*. 2020;54(1):7-20. English, Polish.
105. 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 с.

106. Kanis JA, Harvey NC, McCloskey E, Bruyère O, Veronese N, Lorentzon M, Cooper C, Rizzoli R, Adib G, Al-Daghri N, Campusano C, Chandran M, Dawson-Hughes B, Javaid K, Jiwa F, Johansson H, Lee JK, Liu E, Messina D, Mkinsi O, Pinto D, Prieto-Alhambra D, Saag K, Xia W, Zakraoui L, Reginster J. Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2020;31(1):1-12.
107. Harvey NC, Biver E, Kaufman JM, Bauer J, Branco J, Brandi ML, Bruyère O, Coxam V, Cruz-Jentoft A, Czerwinski E, Dimai H, Fardellone P, Landi F, Reginster JY, Dawson-Hughes B, Kanis JA, Rizzoli R, Cooper C. The role of calcium supplementation in healthy musculoskeletal ageing : An expert consensus meeting of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) and the International Foundation for Osteoporosis (IOF). *Osteoporos Int.* 2017;28(2):447-462.
108. Michael F Holick. 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.
109. Настанова 00419. Остеопороз / Настанови на засадах доказової медицини. Створені DUODECIM Medical Publications, Ltd. <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3278>
110. Головач И.Ю. Современная стратегия диагностики и длительного лечения постменопаузального остеопороза. *Укр. ревматол. журнал.* 2018;72(2):9-16.
111. Capdevila-Reniu A, Navarro-López M, López-Soto A. Osteoporotic vertebral fractures: A diagnostic challenge in the 21st century. *Rev Clin Esp (Barc).* 2021;221(2):118-124.
112. Barake M, El Eid R, Ajjour S, Chakhtoura M, Meho L, Mahmoud T, Atieh J, Sibai AM, El-Hajj Fuleihan G. Osteoporotic hip and vertebral fractures in the Arab region: a systematic review. *Osteoporos Int.* 2021;32(8):1499-1515

113. Tanha K, Fahimfar N, Nematollahi S, Sajjadi-Jazi SM, Gharibzadeh S, Sanjari M, Khalagi K, Hajivalizedeh F, Raeisi A, Larijani B, Ostovar A. Annual incidence of osteoporotic hip fractures in Iran: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr.* 2021;21(1):668
114. Abey-Nesbit R, Schluter PJ, Wilkinson T, Thwaites JH, Berry SD, Jamieson HA. Risk factors for hip fracture in New Zealand older adults seeking home care services: a national population cross-sectional study. *BMC Geriatr.* 2019;19(1):93
115. Wilk R, Skrzypek M, Kowalska M, Kusz D, Koczy B, Zagórski P, Pluskiewicz W. The 13-year observation of hip fracture in Poland-worrying trend and prognosis for the future. *Aging Clin Exp Res.* 2018;30(1):61-69
116. Побєл Е.А., Дєдух Н.В., Мальцева В.Є. Мінеральна щільність кісткової тканини у жінок з переломом в анамнезі. *Український морфологічний альманах.* 2014;12(1):80-82.
117. Povoroznyuk VV, Grygorieva NV, Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Strafun SS, Korzh MO, Vaida VM, Klymovytsky FV, Forosenko VS, Vlasenko RO. Epidemiology of Hip Fractures in Two Regions of Ukraine. *J Osteoporos.* 2018;2018:7182873
118. de Miguel Artal M, Roca Chacón O, Martínez-Alonso M, Serrano Godoy M, Mas Atance J, García Gutiérrez R. Fractura de cadera en el paciente anciano: factores pronóstico de mortalidad y recuperación funcional al año [Hip fracture in the elderly patient: Prognostic factors for mortality and functional recovery at one year]. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2018;53(5):247-254. Spanish
119. Alexiou KI, Roushias A, Varitimidis SE, Malizos KN. Quality of life and psychological consequences in elderly patients after a hip fracture: a review. *Clin Interv Aging.* 2018;13:143-150
120. Jantzen C, Cieslak LK, Barzanji AF, Johansen PB, Rasmussen SW, Schmidt TA. Colles' fractures and osteoporosis--A new role for the Emergency Department. *Injury.* 2016;47(4):930-3

121. Keppler AM, Kraus M, Blaschke M, Thomasser N, Kammerlander C, Böcker W, Neuerburg C, Stumpf UC. Reduced Awareness for Osteoporosis in Distal Radius Fracture Patients Compared to Patients with Proximal Femur Fractures. *J Clin Med.* 2021;10(4):848
122. Jerrhag D, Englund M, Karlsson MK, Rosengren BE. Epidemiology and time trends of distal forearm fractures in adults - a study of 11.2 million person-years in Sweden. *BMC Musculoskelet Disord.* 2017;18(1):240
123. Kutsal FY, Ergin Ergani GO. Vertebral compression fractures: Still an unpredictable aspect of osteoporosis. *Turk J Med Sci.* 2021;51(2):393-399
124. Sawicki P, Tałałaj M, Życińska K, Zgliczyński WS, Wierzba W. A cross-sectional comparison of selected anthropometric, laboratory, and densitometric parameters in postmenopausal osteoporotic women with and without vertebral compression fractures. *Endokrynol Pol.* 2021;72(3):191-197
125. Peeters CM, Visser E, Van de Ree CL, Gosens T, Den Oudsten BL, De Vries J. Quality of life after hip fracture in the elderly: A systematic literature review. *Injury.* 2016;47(7):1369-82
126. Taylor NF, Peiris CL, Thompson AL, Prendergast LA, Harding KE, Hau R, Shields N. Association between physical activity and short-term physical function changes after hip fracture: An observational study. *Physiother Res Int.* 2021;26(1):e1876.
127. Norton R, Butler M, Robinson E, Lee-Joe T, Campbell AJ. Declines in physical functioning attributable to hip fracture among older people: a follow-up study of case-control participants. *Disabil Rehabil.* 2000;22(8):345-51
128. Guzon-Illescas O, Perez Fernandez E, Crespí Villarias N, Quirós Donate FJ, Peña M, Alonso-Blas C, García-Vadillo A, Mazzucchelli R. Mortality after osteoporotic hip fracture: incidence, trends, and associated factors. *J Orthop Surg Res.* 2019;14(1):203
129. Mubark I, Abouelela A, Genena A, Al Ghunimat A, Sarhan I, Ashwood N. Mortality Following Distal Femur Fractures Versus Proximal Femur Fractures in Elderly Population: The Impact of Best Practice Tariff. *Cureus.* 2020;12(9):e10744

130. Park SM, Ahn SH, Kim HY, Jang S, Ha YC, Lee YK, Chung HY. Incidence and mortality of subsequent vertebral fractures: analysis of claims data of the Korea National Health Insurance Service from 2007 to 2016. *Spine J.* 2020;20(2):225-233
131. Roux C, Thomas T, Paccou J, Bizouard G, Crochard A, Toth E, Lemaitre M, Maurel F, Perrin L, Tubach F. Refracture and mortality following hospitalization for severe osteoporotic fractures: The Fractos Study. *JBMR Plus.* 2021;5(7):e10507
132. Bolek H, Bolek EC, Tanriover MD. Economic burden of osteoporotic fractures: the tip of the iceberg? *Am J Manag Care.* 2020;26(12):e376.
133. Patel J. Economic implications of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Am J Manag Care.* 2020;26(15 Suppl):S311-S318
134. Willers C, Norton N, Harvey NC, Jacobson T, Johansson H, Lorentzon M, McCloskey EV, Borgström F, Kanis JA; SCOPE review panel of the IOF. Osteoporosis in Europe: a compendium of country-specific reports. *Arch Osteoporos.* 2022;17(1):23
135. Naik-Panvelkar P, Norman S, Elgebaly Z, Elliott J, Pollack A, Thistlethwaite J, Weston C, Seibel MJ. Osteoporosis management in Australian general practice: an analysis of current osteoporosis treatment patterns and gaps in practice. *BMC Fam Pract.* 2020;21(1):32.
136. The Burden of Osteoporosis in New Zealand: 2007–2020 [Electronic resource]. – URL: www.bones.org.nz
137. Hopkins RB, Burke N, Von Keyserlingk C, Leslie WD, Morin SN, Adachi JD, Papaioannou A, Bessette L, Brown JP, Pericleous L, Tarride J. The current economic burden of illness of osteoporosis in Canada. *Osteoporos Int.* 2016;27(10):3023-32.
138. Aziziyeh R, Garcia Perlaza J, Saleem N, Sadat-Ali M, Elsalmawy A, McTavish RK, Duperrouzel C, Cameron C. The burden of osteoporosis in Saudi Arabia: a scorecard and economic model. *J Med Econ.* 2020;23(7):767-775
139. Lambrelli D, Burge R, Raluy-Callado M, Chen SY, Wu N, Schoenfeld MJ. Retrospective database study to assess the economic impact of hip fracture in the United Kingdom. *J Med Econ.* 2014;17(11):817-25.

140. Williams SA, Chastek B, Sundquist K, Barrera-Sierra S, Leader D Jr, Weiss RJ, Wang Y, Curtis JR. Economic burden of osteoporotic fractures in US managed care enrollees. *Am J Manag Care*. 2020;26(5):e142-e149.
141. Kanis JA, Norton N, Harvey NC, Jacobson T, Johansson H, Lorentzon M, McCloskey EV, Willers C, Borgström F. SCOPE 2021: a new scorecard for osteoporosis in Europe. *Arch Osteoporos*. 2021;16(1):82
142. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). GBD Compare [Електронний ресурс]. – 2024. – Режим доступу: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/#> – Назва з екрану
143. Фармакоекономічні аспекти оптимізації застосування лікарських засобів для лікування гострих форм тонзиліту та фарингіту : автореферат дис. ... канд. фармацевт. наук : 15.00.01 - технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація / А. М. Машейко ; Дніпропетр. мед. акад. МОЗ України, Запоріж. держ. мед. ун-т. - Запоріжжя : [б.в.], 2018. - 27 с. : табл., іл. - Бібліогр.: с. 21-24
144. Грузева ТС, Лехан ВМ, Огнев ВА, Галієнко ЛІ, Крячкова ЛВ, Кий-Кокарева ВГ, Максименко ОП, та ін. Громадське здоров'я: підручник. За заг. ред. Грузевої ТС. Вінниця: Нова Книга; 2023. 616 с
145. Благодир Ф. К., Благодир Л. А., Рудницький С. О. Елементи теорії ймовірностей та математичної статистики: навч. посіб. / МОН України, Уманський держ. пед. ун-т імені Павла Тичини. Умань : Сочінський М. М., 2021. – 125 с.
146. Огірко О. І., Галайко Н. В. Теорія ймовірностей та математична статистика: навчальний посібник. Львів: ЛьвДУВС, 2017. – 292 с.
147. Nayak NK, Khedkar CC, Khedkar GD, Khedkar C.D Osteoporosis. In: *Encyclopedia of Food and Health*. Caballero B, Finglas PM, Toldrá F, editors. Oxford, UK: Academic Press; 2016. pp. 181-185
148. Premaor MO, Comim FV, Compston JE. Obesity and fractures. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2014;58(5):470–7.

149. Song L, Zhao J, Zhang X, Li H, Zhou Y. Icariin induces osteoblast proliferation, differentiation and mineralization through estrogen receptor-mediated ERK and JNK signal activation. *Eur J Pharmacol.* 2013;714(1-3):15-22
150. Gao Y, Chen N, Fu Z, Zhang Q. Progress of Wnt Signaling Pathway in Osteoporosis. *Biomolecules.* 2023;13(3):483
151. WHO/World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2000;894:1-253
152. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Oden A, Melton III LJ, Khaltsev N. A reference standard for the description of osteoporosis. *Bone.* 2008;42(3):467-75
153. Sekiya I, Larson BL, Vuoristo JT, Cui JG, Prockop DJ. Adipogenic differentiation of human adult stem cells from bone marrow stroma (MSCs). *J Bone Miner Res.* 2004;19(2):256-64
154. Mortada I, Mortada R. Epigenetic changes in mesenchymal stem cells differentiation. *Eur J Med Genet.* 2018;61(2):114-118
155. Zhang L, Yin X, Wang J, Xu D, Wang Y, Yang J, Tao Y, Zhang S, Feng X, Yan C. Associations between VDR Gene Polymorphisms and Osteoporosis Risk and Bone Mineral Density in Postmenopausal Women: A systematic review and Meta-Analysis. *Sci Rep.* 2018;8(1):981.
156. Spinek AE, Majsterek I, Walczak A, Rosset I, Sewerynek E, Żądzińska E. VDR polymorphisms effect on bone mineral density in Polish postmenopausal women. *Homo.* 2021;72(3):239-260
157. Раціональне та здорове харчування: методичні вказівки до практичних занять з дисциплін «Безпека життєдіяльності та основи охорони праці», «Валеологія», «Основи медичних знань» для студентів усіх спеціальностей денної та заочної форм навчання/ С.П. Гвоздій, Т.І. Шапкіна. – Одеса : Одес. нац. ун-т. ім. І. І. Мечникова, 2019. – 36 с.

158. Guidelines for the regulatory assessment of medicinal products for use in self-medication. Geneva, World Health Organization; 2000. Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/661543>
159. Ткаченко НО, Демченко ВО, Демченко ВО, Литвиненко ОВ. Дослідження актуальних питань самолікування у молодіжному середовищі. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*. (2024);17(3):267-72.
160. Zaremba NI, Zimenkovsky AB. [Attitude to the process of self-medication of applicants of higher medical education at pre- and postgraduate stage (according to results of the sociological survey)]. *Farmatsevychnyi chasopys*. 2018;0(3):94-9. Ukrainian.
161. Gabriela Pereira, Cinthia Madeira de Souza, Amanda Canato Ferracini, Fernanda Garanhani Surita, Sherif Eltonsy, Priscila Gava Mazzola. Self-medication among pregnant women in comparison to the general population: a scoping review of the main characteristics. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2024;46:e-rbgo77.
162. Дубоссарська ЗМ. Знання, що можуть покращити діагностику та лікування постменопаузального остеопорозу. *Медичні аспекти здоров'я жінки*. 2024;3(155):9-11.
163. Jacques P Brown. Long-Term Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2021;36(3):544-552.
164. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY; Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2019;30(1):3-44.
165. Moran JM. Nutrition and Women's Bone Health. *Nutrients*. 2022;14(4):763.
166. Daly RM, Dalla Via J, Duckham RL, Fraser SF, Helge EW. Exercise for the prevention of osteoporosis in postmenopausal women: an evidence-based guide to the optimal prescription. *Braz J Phys Ther*. 2019;23(2):170-180

167. Wallace TC, Bauer DC, Gagel RF, Greenspan SL, Lappe JM, LeBoff MS, Recker RR, Saag KG, Singer AJ. The National Osteoporosis Foundation's methods and processes for developing position statements. *Arch Osteoporos*. 2016;11:22.
168. Messa P, Castellano G, Vettoretti S, Alfieri CM, Giannese D, Panichi V, Cupisti A. Vitamin D and Calcium Supplementation and Urolithiasis: A Controversial and Multifaceted Relationship. *Nutrients*. 2023;15(7):1724
169. Бродська Е.В., Макаренко О.В. Особливості харчової поведінки у жінок з надмірною вагою в період менопаузи щодо профілактики остеопорозу // Вісник проблем біології і медицини (2025), Випуск 2, 177, 446-452 <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2025-2-177-446-452> .
170. Бродська ЕВ, Макаренко ОВ. Профілактика остеопорозу у жінок в період менопаузи: обізнаність та самолікування. *Медицина сьогодні і завтра*.2025;94(2):8с. <https://doi.org/10.35339/msz.2025.94.2.brm>
171. Бродська Е.В. Оцінка показників змін обміну кальцію у жінок в залежності від гормональних факторів (власні дослідження) / Proceedings of XII International Scientific and Practical Conference Chicago «MODERN DIRECTIONS OF SCIENTIFIC RESEARCH DEVELOPMENT», USA 18-20 May 2022 P. 92-94.
172. Mohapatra RK, Pintilie L, Kandi V, Sarangi AK, Das D, Sahu R, Perekhoda L. The recent challenges of highly contagious COVID-19, causing respiratory infections: Symptoms, diagnosis, transmission, possible vaccines, animal models, and immunotherapy. *Chem Biol Drug Des*. 2020;96(5):1187-1208
173. Sapra L, Saini C, Garg B, Gupta R, Verma B, Mishra PK, Srivastava RK. Long-term implications of COVID-19 on bone health: pathophysiology and therapeutics. *Inflamm Res*. 2022;71(9):1025-1040.
174. Asakura H, Ogawa H. COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Int J Hematol*. 2021;113(1):45-57
175. Tang J. COVID-19 Pandemic and Osteoporosis in Elderly Patients. *Aging Dis*. 2022;13(4):960-969

176. Ni W, Yang X, Yang D, Bao J, Li R, Xiao Y, Hou C, Wang H, Liu J, Yang D, Xu Y, Cao Z, Gao Z. Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19. *Crit Care*. 2020;24(1):422.
177. Shimizu H, Nakagami H, Osako MK, Hanayama R, Kunugiza Y, Kizawa T, Tomita T, Yoshikawa H, Ogihara T, Morishita R. Angiotensin II accelerates osteoporosis by activating osteoclasts. *FASEB J*. 2008;22(7):2465-75.
178. Awosanya OD, Dalloul CE, Blosser RJ, Dadwal UC, Carozza M, Boschen K, Klemsz MJ, Johnston NA, Bruzzaniti A, Robinson CM, Srour EF, Kacena MA. Osteoclast-mediated bone loss observed in a COVID-19 mouse model. *Bone*. 2022;154:116227.
179. Gao J, Mei H, Sun J, Li H, Huang Y, Tang Y, Duan L, Liu D, Pang Y, Wang Q, Gao Y, Song K, Zhao J, Zhang C, Liu J. Neuropilin-1-Mediated SARS-CoV-2 Infection in Bone Marrow-Derived Macrophages Inhibits Osteoclast Differentiation. *Adv Biol (Weinh)*. 2022;6(5):e2200007
180. Mi B, Xiong Y, Zhang C, Zhou W, Chen L, Cao F, Chen F, Geng Z, Panayi AC, Sun Y, Wang L, Liu G. SARS-CoV-2-induced Overexpression of miR-4485 Suppresses Osteogenic Differentiation and Impairs Fracture Healing. *Int J Biol Sci*. 2021;17(5):1277-1288.
181. Pedersen SF, Ho YC. SARS-CoV-2: a storm is raging. *J Clin Invest*. 2020;130(5):2202-2205.
182. Manjili RH, Zarei M, Habibi M, Manjili MH. COVID-19 as an Acute Inflammatory Disease. *J Immunol*. 2020;205(1):12-19.
183. Qiao W, Lau HE, Xie H, Poon VK, Chan CC, Chu H, Yuan S, Yuen TT, Chik KK, Tsang JO, Chan CC, Cai JP, Luo C, Yuen KY, Cheung KM, Chan JF, Yeung KW. SARS-CoV-2 infection induces inflammatory bone loss in golden Syrian hamsters. *Nat Commun*. 2022;13(1):2539.

184. Ilesanmi-Oyelere BL, Schollum L, Kuhn-Sherlock B, McConnell M, Mros S, Coad J, Roy NC, Kruger MC. Inflammatory markers and bone health in postmenopausal women: a cross-sectional overview. *Immun Ageing*. 2019;16:15
185. Tao H, Ge G, Li W, Liang X, Wang H, Li N, Sun H, Zhang W, Geng D. Dysimmunity and inflammatory storm: Watch out for bone lesions in COVID-19 infection. *Med Hypotheses*. 2020;145:110332
186. Baktash V, Hosack T, Patel N, Shah S, Kandiah P, Van den Abbeele K, Mandal AKJ, Missouriis CG. Vitamin D status and outcomes for hospitalised older patients with COVID-19. *Postgrad Med J*. 2021;97(1149):442-447
187. Demir M, Demir F, Aygun H. Vitamin D deficiency is associated with COVID-19 positivity and severity of the disease. *J Med Virol*. 2021;93(5):2992-2999.
188. Kumar R, Rathi H, Haq A, Wimalawansa SJ, Sharma A. Putative roles of vitamin D in modulating immune response and immunopathology associated with COVID-19. *Virus Res*. 2021;292:198235.
189. Salamanna F, Maglio M, Sartori M, Landini MP, Fini M. Vitamin D and Platelets: A Menacing Duo in COVID-19 and Potential Relation to Bone Remodeling. *Int J Mol Sci*. 2021;22(18):10010
190. Lucas S, Omata Y, Hofmann J, Böttcher M, Iljazovic A, Sarter K, Albrecht O, Schulz O, Krishnacoumar B, Krönke G, Herrmann M, Mougiakakos D, Strowig T, Schett G, Zaiss MM. Short-chain fatty acids regulate systemic bone mass and protect from pathological bone loss. *Nat Commun*. 2018;9(1):55
191. Bhardwaj A, Sapra L, Tiwari A, Mishra PK, Sharma S, Srivastava RK. "Osteomicrobiology": The Nexus Between Bone and Bugs. *Front Microbiol*. 2022;12:812466.
192. Україна. МОЗ. Організація надання медичної допомоги хворим на коронавірусну хворобу (COVID-19): наказ від 28.03.2020 р. № 722 // Зб. нормат.-директ. док. з охорони здоров'я. – 2020. – N 4. – С. 121-150.

193. Україна. МОЗ. Про затвердження протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19): наказ від 02.04.2020 р. № 762 // 36. нормат.-директ. док. з охорони здоров'я. – 2020. – N 12. – С. 37-59.
194. Україна. МОЗ. Про затвердження Порядку призначення та застосування лікарських засобів для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19): наказ Міністерства охорони здоров'я України № 1482 від 30.06.2020 р. // 36. нормат.-директ. док. з охорони здоров'я. – 2020. – N 8. – С. 109-113.
195. Liyanage G, Kaneshapillai A, Kanthasamy S. Serum Vitamin D Level and Risk of Community-Acquired Pneumonia: A Case-Control Study. *Interdiscip Perspect Infect Dis.* 2021;2021:2157337.
196. Manion M, Hullsiek KH, Wilson EMP, Rhame F, Kojic E, Gibson D, Hammer J, Patel P, Brooks JT, Baker JV, Sereti I; Study to Understand the Natural History of HIV/AIDS in the Era of Effective Antiretroviral Therapy (the 'SUN Study') Investigators. Vitamin D deficiency is associated with IL-6 levels and monocyte activation in HIV-infected persons. *PLoS One.* 2017;12(5):e0175517.
197. Dalvi SM, Ramraje NN, Patil VW, Hegde R, Yeram N. Study of IL-6 and vitamin D3 in patients of pulmonary tuberculosis. *Indian J Tuberc.* 2019;66(3):337-345.
198. Carpagnano GE, Di Lecce V, Quaranta VN, Zito A, Buonamico E, Capozza E, Palumbo A, Di Gioia G, Valerio VN, Resta O. Vitamin D deficiency as a predictor of poor prognosis in patients with acute respiratory failure due to COVID-19. *J Endocrinol Invest.* 2021;44(4):765-771
199. Gankin Y, Nemira A, Koniukhovskii V, Chowell G, Weppelmann TA, Skums P, Kirpich A. Investigating the first stage of the COVID-19 pandemic in Ukraine using epidemiological and genomic data. *Infect Genet Evol.* 2021;95:105087
200. Brufsky A, Marti JLG, Nasrazadani A, Lotze MT. Boning up: amino-bisphosphonates as immunostimulants and endosomal disruptors of dendritic cell in SARS-CoV-2 infection. *J Transl Med.* 2020;18(1):261

201. Blanch-Rubió J, Soldevila-Domenech N, Tío L, Llorente-Onaindia J, Ciria-Recasens M, Polino L, Gurt A, de la Torre R, Maldonado R, Monfort J; The Covidmar Study Group. Influence of anti-osteoporosis treatments on the incidence of COVID-19 in patients with non-inflammatory rheumatic conditions. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(20):19923-19937.
202. Chiu YG, Ritchlin CT. Denosumab: targeting the RANKL pathway to treat rheumatoid arthritis. *Expert Opin Biol Ther*. 2017;17(1):119-128.
203. Kobayashi-Sakamoto M, Tamai R, Kiyoura Y. Beyond bone remodeling-emerging functions of osteoprotegerin in host defense and microbial infection. *Integr Mol Med*. 2015;2:384-390.
204. Diker-Cohen T, Rosenberg D, Avni T, Shepshelovich D, Tsvetov G, Gafter-Gvili A. Risk for Infections During Treatment With Denosumab for Osteoporosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(5):dgz322.
205. Bilezikian JP, Bikle D, Hewison M, Lazaretti-Castro M, Formenti AM, Gupta A, Madhavan MV, Nair N, Babalyan V, Hutchings N, Napoli N, Accili D, Binkley N, Landry DW, Giustina A. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Vitamin D and COVID-19. *Eur J Endocrinol*. 2020;183(5):R133-R147.
206. Бродська Е.В., Макаренко О.В. Медико-соціальне значення остеопорозу та його ускладнення на фоні коронавірусної інфекції / *Public Health Journal*. (2024) № 2: С. 28-33 <https://doi.org/10.32782/pub.health.2024.2.4>
207. Бродська Е. В. Патогенетичні особливості кісткового метаболізму за умов коронавірусної інфекції // The 5th International scientific and practical conference “Scientific progress: innovations, achievements and prospects” (February 6-8, 2023) MDPC Publishing, Munich, Germany. 2023. 447 p. С. 56-60.
208. Бродська Е.В., Макаренко О.В. Ускладнення остеопорозу на фоні коронавірусної інфекції // *Громадське здоров'я: від аналізу минулого до розуміння майбутнього: збірник матеріалів Всеукраїнської науково-практичної конференції з*

міжнародною участю, м. Дніпро, 10 жовтня 2024 р. / за ред. Крячкової Л.В. МОЗ України: ДДМУ. Дніпро, 2024. С. 21-22. ISBN 978-617-8489-59-5

209. Бродська Е.В., Макаренко О.В. Підходи до лікування остеопорозу та його ускладнення на фоні коронавірусної інфекції // Збірник матеріалів І науково-практичної конференції «ФАРМІННОВАЦІЇ: ВІД ОСВІТНЬОГО ПРОЦЕСУ ДО НАУКОВИХ ДОСЯГНЕНЬ» 03 – 04 грудня 2024 р., м. Вінниця, Україна

210. Бродська Е.В., Макаренко О.В., Дронов С.М. Клініко-економічний аналіз призначення лікарських засобів післяопераційної підтримки тотального ендопротезування кульшового суглоба. Медичні перспективи. 2025. Т. 30, № 2. С. 164-170. DOI: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2025.2.333657>

**СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ,
ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Бродська Е.В., Макаренко О.В. Медико-соціальне значення остеопорозу та його ускладнення на фоні коронавірусної інфекції / Public Health Journal. (2024) № 2: С. 28-33 <https://doi.org/10.32782/pub.health.2024.2.4> (Особистий внесок – аналіз літературних джерел, планування дослідження, формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, написання статті)
2. Бродська Е.В., Макаренко О.В., Дронов С.М. Клініко-економічний аналіз призначення лікарських засобів післяопераційної підтримки тотального ендопротезування кульшового суглоба. Медичні перспективи. 2025. Т. 30, № 2. С. 164-170. DOI: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2025.2.333657> (Особистий внесок – аналіз літературних джерел, планування дослідження, формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, написання статті)
3. Бродська Е.В., Макаренко О.В. Особливості харчової поведінки у жінок з надмірною вагою в період менопаузи щодо профілактики остеопорозу // Вісник проблем біології і медицини (2025), Випуск 2, 177, 446-452 <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2025-2-177-446-452> (Особистий внесок – аналіз літературних джерел, планування дослідження, формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, написання статті).
4. Бродська ЕВ, Макаренко ОВ. Профілактика остеопорозу у жінок в період менопаузи: обізнаність та самолікування. Медицина сьогодні і завтра.2025;94(2):8с. <https://doi.org/10.35339/msz.2025.94.2.brm> (Особистий внесок – аналіз літературних джерел, планування дослідження, формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, написання статті)

АПРОБАЦІЯ МАТЕРІАЛІВ ДИСЕРТАЦІЇ

- Proceedings of XII International Scientific and Practical Conference Chicago «MODERN DIRECTIONS OF SCIENTIFIC RESEARCH DEVELOPMENT», USA 18-20 May 2022
- The 5th International scientific and practical conference “Scientific progress: innovations, achievements and prospects” (February 6-8, 2023) MDPC Publishing, Munich, Germany. 2023. 447 p.
- Громадське здоров’я: від аналізу минулого до розуміння майбутнього: збірник матеріалів Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю, м. Дніпро, 10 жовтня 2024 р. / за ред. Крячкової Л.В. МОЗ України: ДДМУ. Дніпро, 2024. ISBN 978-617-8489-59-5
- Збірник матеріалів I науково-практичної конференції «ФАРМІННОВАЦІЇ: ВІД ОСВІТНЬОГО ПРОЦЕСУ ДО НАУКОВИХ ДОСЯГНЕНЬ» 03 – 04 грудня 2024 р., м. Вінниця, Україна

АНКЕТА ПРО ОБІЗНАНІСТЬ ЩОДО ПРОФІЛАКТИКИ ОСТЕОПОРОЗУ

Шановна респондентка!

Кафедра соціальної медицини, громадського здоров'я та управління охороною здоров'я ДДМУ проводить дослідження обізнаності жінок України щодо профілактичних заходів остеопорозу в період менопаузи.

**Опитування анонімне, ми з'ясуємо лише загальні дані.
Заздалегідь щиро дякуємо за щирі відповіді!**

1. Ваш вік: _____ (вказати)

2. Ріст _____ (вказати)

3. Вага _____ (вказати)

4. Менопауза (останні менструальні пізніше 1 року):

- 1) Так
- 2) Ні

5. Який спосіб життя Ви ведете?

- 1) Активний (фізична робота, фізичні вправи, заняття спортом)
- 2) Пасивний (малорухливий спосіб життя)

6. Який тип харчування?

- 1) 3 х разове та 1 перекус
- 2) 2 х разове та часі перекуси
- 3) Переважно 1

7. Які продукти найчастіше використовуєте?

- 1) Сири твердих сортів
- 2) М'які сири
- 3) Бобові
- 4) Зелень
- 5) М'ясо
- 6) Рибу
- 7) Горіхи та насіння

8. Яку суб'єктивну оцінку Ви можете дати своєму власному здоров'ю з точки зору гінекології?

- 1) Не задовільно

- 2) Задовільно
 - 3) В анамнезі: запальні захворювання
 - 4) В анамнезі: оперативні втручання
 - 5) В анамнезі онкологічні захворювання
- 9. Чи приймаєте Ви ліки щодо профілактики остеопорозу?**

- 1) Так
- 2) Ні

10. Якщо Ви приймаєте ліки для профілактики остеопорозу

- 1) Приймаєте самостійно _____
- 2) Приймаєте за призначенням лікаря _____
- 3) Приймаєте за рекомендацією знайомих _____
- 4) Приймаєте орієнтуючись на рекламу (соціальні мережі тощо) _____

11. Проходили дослідження щодо стану мінеральної щільності кісток?

- 1) Так
- 2) Ні
- 3) Якщо ні, чому?
Ваша відповідь

12. Яка регулярність Ваших візитів до лікарів (сімейний лікар/гінеколог/ендокринолог/травматолог)?

- 1) Раз на місяць
- 2) Раз на пів року
- 3) Раз на рік
- 4) Один раз на декілька років
- 5) Не відвідую

ЩИРО ВДЯЧНІ ЗА УЧАСТЬ В ДОСЛІДЖЕННІ!

КАРТА ЕКСПЕРТНОЇ ОЦІНКИ

ШАНОВНИЙ ЕКСПЕРТЕ!

Завдання нашого дослідження – врахувати Ваші думки щодо профілактики остеопорозу у жінок в період менопаузи.

Виберіть відповіді, які найбільшою мірою відповідають Вашій думці!

1. Який, на Вашу думку, рівень профілактичних заходів щодо остеопорозу у жінок в період клімаксу?

Оцініть за 5-ти бальною шкалою, від 1 – практично не мають інтересу до 5-ти – максимальний інтерес

Стейкхолдери (учасники)	1	2	3	4	5
Сімейні лікарі					
Ендокринологи					
Гінекологи					
Травматологи					
Медичні заклади загального профілю					
Електронна охорона здоров'я (e-Health)					
Центри громадського здоров'я					
МОЗ, управління охороною здоров'я					
Аптеки					
Торгівельні мережі					
Заклади харчування					
Підприємці / бізнес					
Засоби масової інформації (ЗМІ)					
Блогери / спільноти у соціальних мережах					
Інші учасники (вказіть)					

2. Як сильно, на Вашу думку, впливають представники різних організацій на обізнаність жінок щодо профілактичних заходів остеопрозу?

Оцініть за 5-ти бальною шкалою, від 1 – практично не впливають до 5-ти – максимально впливають

Стейкхолдери (учасники)	1	2	3	4	5
Сімейні лікарі					
Ендокринологи					
Гінекологи					
Травматологи					
Медичні заклади загального профілю					
Електронна охорона здоров'я (e-Health)					
Центри громадського здоров'я					
МОЗ, управління охороною здоров'я					
Аптеки					
Торгівельні мережі					
Заклади харчування					
Підприємці / бізнес					
Засоби масової інформації (ЗМІ)					
Блогери / спільноти у соціальних мережах					
Інші учасники (вкажіть)					

3. Які пріоритети щодо профілактики остеопорозу для жінок ви можете зазначити ?

Можна вказати будь-яку кількість відповідей

1. Активний спосіб життя (прогулянки, аеробні навантаження, заняття спортом);
2. Моніторинг ваги
3. Особливості харчування (тип та частота харчування)
4. Розробка та впровадження політики та стратегії по контролю мінеральних дефіцитів на тлі гормональних змін, особливо в період клімаксу
5. Планування та організація профілактичних заходів з використанням on line калькулятора ризику остеопорозу
6. Фармацевтичний контроль покупок засобів препарату кальцію без призначення лікаря (обов'язковий супровід у вигляді фармацевтичної опіки щодо самостійного використання ліків)
7. Рекомендації проведення лабораторних досліджень щодо визначення мінеральних дефіцитів та визначення мінеральної щільності кісток
8. Інформаційно-роз'яснювальна робота, комунікація та соціальна мобілізація в інтересах здоров'я жінок в період менопаузи

9. Наукове забезпечення системи громадського здоров'я жіночого населення
 10. Підтримка реалізації ініціатив, що позитивно впливають на жіноче здоров'я

4. Надайте оцінку складових запропонованої нами концептуальної моделі профілактики остеопрозу.

Оцініть за 10-ти бальною шкалою, від 0 – найнижча оцінка до 10-ти – найвища оцінка

5.1. Оцініть складові та структуру моделі _____

При відсутності необхідних, на Вашу думку, складових, вкажіть їх

5.2. Оцініть застосування системного підходу у моделі _____

5.3. Оцініть наповнення блоку стейкхолдерів, відображених у моделі _____

5.4. Оцініть можливість фінансового впливу, відображеного у моделі _____

Повідомьте, будь ласка, деяку загальну інформацію про себе (буде застосовуватися тільки для узагальнення)

6. Ваш вік _____

7. Ваша стать:

1. чоловік

2. жінка

8. В якій установі Ви працюєте? _____

9. Ваша спеціальність? _____

10. Ваш стаж роботи за фахом? _____

АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Медико-соціальне обґрунтування моделі профілактики остеопорозу у жінок.
2. **Автор впровадження:** Бродська Еліна Вікторівна, аспірант кафедри соціальної медицини, громадського здоров'я та управління охороною здоров'я Дніпровського державного медичного університету, 49044, м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9.
3. **Джерела інформації:**
 - 1) Бродська Е.В., Макаренко О.В. Медико-соціальне значення остеопорозу та його ускладнення на фоні коронавірусної інфекції / Public Health Journal. (2024) № 2: С. 28-33 <https://doi.org/10.32782/pub.health.2024.2.4>
 - 2) Бродська Е.В., Макаренко О.В., Дронов С.М. Клініко-економічний аналіз призначення лікарських засобів післяопераційної підтримки тотального ендопротезування кульшового суглоба. Медичні перспективи. 2025. Т. 30, № 2. С. 164-170. DOI: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2025.2.333657>
 - 3) Бродська Е.В., Макаренко О.В. Особливості харчової поведінки у жінок з надмірною вагою в період менопаузи щодо профілактики остеопорозу // Вісник проблем біології і медицини (2025), Випуск 2, 177, 446-452 <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2025-2-177-446-452>
4. **Де і коли впроваджено:**
 Коомунальне некомерційне підприємство «Міська клінічна лікарня № 16» Дніпровської міської ради.
Результат впровадження: на підставі проведеного соціологічного, епідеміологічного, клініко-економічного аналізу у жінок в період менопаузи щодо стану власного здоров'я, особливостей харчування та підходів щодо контролю дефіцитних мінеральних показників визначена модель профілактичних заходів для лікарів первинної та вторинної ланки для популяризації у жінок обізнаного підходу профілактики остеопорозу в менопаузальний період
5. **Ефективність впровадження:** Результати наукових досліджень впроваджені в науково-методичну роботу лікувальних та статистичних відділеннях КНП «МКЛ №16» ДМР. Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, які наведені у джерелах інформації.
6. **Зауваження та пропозиції:** не вносилися.

Відповідальний за впровадження
 Заступник медичного директора

Журавель Н.В.



«Затверджую»
 Проректор з наукової роботи
 Дніпровського державного
 медичного університету
 професор Олександр ГУДАР'ЯН
 2025 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Медико-соціальне обґрунтування моделі профілактики остеопорозу у жінок.
2. **Автор впровадження:** Бродська Еліна Вікторівна, аспірант кафедри соціальної медицини, громадського здоров'я та управління охороною здоров'я Дніпровського державного медичного університету, 49044, м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9.
3. **Джерела інформації:**
 - 1) Бродська Е.В., Макаренко О.В. Медико-соціальне значення остеопорозу та його ускладнення на фоні коронавірусної інфекції / Public Health Journal. (2024) № 2: С. 28-33 <https://doi.org/10.32782/pub.health.2024.2.4>
 - 2) Бродська Е.В., Макаренко О.В., Дронов С.М. Клініко-економічний аналіз призначення лікарських засобів післяопераційної підтримки тотального ендопротезування кульшового суглоба. Медичні перспективи. 2025. Т. 30, № 2. С. 164-170. DOI: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2025.2.333657>
 - 3) Бродська Е.В., Макаренко О.В. Особливості харчової поведінки у жінок з надмірною вагою в період менопаузи щодо профілактики остеопорозу // Вісник проблем біології і медицини (2025), Випуск 2, 177, 446-452 <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2025-2-177-446-452>
4. **Де і коли впроваджено:**
 Кафедра соціальної медицини, громадського здоров'я та управління охорони здоров'я ДДМУ
5. **Результат впровадження:** на підставі проведеного соціологічного, епідеміологічного, клініко-економічного аналізу у жінок в період менопаузи щодо стану власного здоров'я, особливостей харчування та підходів щодо контролю дефіцитних мінеральних показників визначена модель профілактичних заходів для лікарів первинної та вторинної ланки для популяризації у жінок обізнаного підходу профілактики остеопорозу в менопаузальний період
6. **Ефективність впровадження:** Результати наукових досліджень впроваджені в науково-методичну роботу кафедри. Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, які наведені у джерелах інформації.
7. **Зауваження та пропозиції:** не вносилися.