

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал

# БІЛЬ. PAIN.<sup>®</sup> СУГЛОБИ. JOINTS. ХРЕБЕТ SPINE

Том 13, № 3, 2023



# 3

**ZASLAVSKY**<sup>®</sup>  
Publishing house

[www.mif-ua.com](http://www.mif-ua.com)



«Аксімед»  
завжди  
попереду!

НА БАЗІ КЛІНІКИ «АКСІМЕД» ВІДКРИТО СУЧАСНИЙ

# ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

- порушень дихання уві сні (нічне апное);
- усіх видів безсоння;
- синдрому неспокійних ніг.

ПРОВДИМО НАЙСУЧАСНІШУ  
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



ЛІКУВАННЯ  
ХРАПУ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55

---

ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України»

---

**БІЛЬ. СУГЛОБИ. ХРЕБЕТ**      PAIN.<sup>®</sup>  
JOINTS.  
SPINE

*Біль. Суглоби. Хребет*

*Pain. Joints. Spine*

Bol', sustavy, pozvonočnik

**Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал**

**Засновано у березні 2011 року**

**Періодичність виходу: 4 рази на рік**

**Том 13, № 3, 2023**

Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних

**Scopus,**

НБУ ім. В.І. Вернадського, «Україніка наукова», JIC index, Ulrichsweb Global Serials Directory, CrossRef, WorldCat, Google Scholar, ICMJE, SHERPA/RoMEO, NLM-catalog, NLM-Locator Plus, OpenAIRE, BASE, ROAD, DOAJ, Index Copernicus, EBSCO, OUCI



# БІЛЬ. PAIN. СУГЛОБИ. JOINTS. ХРЕБЕТ SPINE

Спеціалізований рецензований  
науково-практичний журнал

Том 13, № 3, 2023

ISSN 2224-1507 (print)  
ISSN 2307-1133 (online)

Передплатний індекс 89698

Видається за сприяння Української асоціації  
остеопорозу, Української асоціації менопаузи,  
андропаузи та захворювань кістково-м'язової системи



Співзасновники:

ДУ «Інститут геронтології  
імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України»  
Заславський О.Ю.

Завідуюча редакцією Купріненко Н.В.

Адреси для звернень

З питань передплати

info@mif-ua.com  
тел. +38 (067) 325-10-26

З питань розміщення реклами  
та інформації про лікарські засоби

v\_ilijna@ukr.net

Рекомендується до друку та до поширення через  
мережу Інтернет вченою радою ДУ «Інститут  
геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України»  
від 26.09.2023 р., протокол № 7

Українською та англійською мовами

Свідоцтво про державну реєстрацію друкованого  
засоби масової інформації КВ № 25414-15054ПР.  
Видано Міністерством юстиції України  
07.06.2022 р.

Формат 60x84/8. Ум.-друк. арк. 14,64  
Зам. 2023-рjs-51. Тираж 10 000 прим.

Адреса редакції:

а/с 74, м. Київ, 04107, Україна  
E-mail: medredactor@i.ua

(Тема: До редакції журналу «Біль. Суглоби. Хребет»)  
www.mif-ua.com, http://pjs.zaslavsky.com.ua

Видавець Заславський О.Ю.  
zaslavsky@i.ua

Адреса для листування: а/с 74, м. Київ, 04107, Україна  
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи  
ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпресс»

Головний редактор  
Наталія Григор'єва (Київ, Україна)

Заступники головного редактора

Генріх Реш (Відень, Австрія)  
Ян-Ів Режинстер (Льєж, Бельгія)

Науковий редактор

Дєдх Н.В. (Київ, Україна)

Мовний редактор

Кочубей Ю.І. (Київ, Україна)

Редактор статистичних даних

Кошель Н.М. (Київ, Україна)

Редактор з наукової етики

Мартинюк Л.П. (Тернопіль, Україна)

Менеджер-редактор

Ончул Л. (Реклінгхаузен, Німеччина)

Редакційна колегія

Безруков В.В. (Київ, Україна)

Бистрицька М.А. (Київ, Україна)

Гнилорібов А.М. (Київ, Україна)

Головач І.Ю. (Київ, Україна)

Климовицький Ф.В. (Лиман, Україна)

Сулима В.С. (Івано-Франківськ, Україна)

Шевчук С.В. (Вінниця, Україна)

Czerwinski E. (Краків, Польща)

Mascarenhas M.-R. (Лісабон, Португалія)

Pludowski P. (Варшава, Польща)

Payer J. (Братислава, Словаччина)

Відповідальний секретар

Заверуха Н.В. (Київ, Україна)

Редакція не завжди поділяє думку автора публікації. Відповідальність за вірогідність фактів, власних імен та іншої інформації, використаної в публікації, несе автор. Передрук та інше відтворення в якій-небудь формі в цілому або частково статей, ілюстрацій або інших матеріалів дозволені тільки при попередній письмовій згоді редакції та з обов'язковим посиланням на джерело. Усі права захищені.

© ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», 2023  
© Українська асоціація остеопорозу, 2023  
© Заславський О.Ю., 2023

**БІЛЬ. СУГЛОБИ. ХРЕБЕТ** **PAIN. JOINTS. SPINE**

Bol', sustavy, pozvonočnik

Specialized reviewed practical scientific journal

**Volume 13, № 3, 2023**

ISSN 2224-1507 (print);

ISSN 2307-1133 (online)

*Subscription index 89698 (in Ukraine)*

*Published aided by Ukrainian Association of Osteoporosis, Ukrainian Association of Menopause, Andropause and Musculoskeletal Diseases*



**Co-founders:**

*State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine" Zaslavsky O.Yu.*

*Managing Editor*

*Kuprinenko N.V.*

**Correspondence addresses**

**Subscription department**

info@mif-ua.com

Tel. +38 (067) 325-10-26

**Advertising and Drug Promotion Department**

v\_iliyna@ukr.net

*Recommended for publication and circulation via the Internet on the resolution of Scientific Council of State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine" (26.09.2023, Protocol № 7)*

*In Ukrainian and English*

*Registration certificate KB № 25414-15054PP.*

*Issued by the Ministry of Justice of Ukraine 07.06.2022.*

*Folio 60x84/8. Printer's sheet 14,64 Order 2023-pjs-51. Circulation 10 000 copies.*

**Editorial office address:**

P.O.B. 74, Kyiv, 04107, Ukraine

E-mail: medredactor@i.ua

(Subject: Pain. Joints. Spine Journal)

www.mif-ua.com, http://pjs.zaslavsky.com.ua

**Publisher Zaslavsky O.Yu.**

zaslavsky@i.ua

**Correspondence address: P.O.B. 74, Kyiv, 04107, Ukraine**

**Publishing entity certificate**

**ДК № 2128 dated 13.05.2005**

**Print: Landpress Ltd.**

**Editor-in-Chief**

**Nataliia Grygorieva (Kyiv, Ukraine)**

**Deputy Editor-in-Chief**

**Heinrich Resch (Vienna, Austria)**

**Jean-Yves Reginster (Liege, Belgium)**

**Scientific Editor**

**Dedukh N. (Kyiv, Ukraine)**

**Language Editor**

**Kochubey Yu. (Kyiv, Ukraine)**

**Statistics Editor**

**Koshel N. (Kyiv, Ukraine)**

**Scientific Ethics Editor**

**Martynyuk L. (Ternopil, Ukraine)**

**Managing Editor**

**Onchul L. (Recklinghausen, Germany)**

**Editorial Board**

**Bezrukov V. (Kyiv, Ukraine)**

**Bystrytska M. (Kyiv, Ukraine)**

**Gnylorybov A. (Kyiv, Ukraine)**

**Golovach I. (Kyiv, Ukraine)**

**Klymovytkyy F. (Lyman, Ukraine)**

**Sulyma V. (Ivano-Frankivsk, Ukraine)**

**Shevchuk S. (Vinnytsia, Ukraine)**

**Czerwinski E. (Krakow, Poland)**

**Mascarenhas M.-R. (Lisbon, Portugal)**

**Pludowski P. (Warsaw, Poland)**

**Payer J. (Bratislava, Slovakia)**

**Editorial Secretary**

**Zaverukha N. (Kyiv, Ukraine)**

The editorial board not always shares the author's opinion. The author is responsible for the significance of the facts, proper names and other information used in the paper. No part of this publication, pictures or other materials may be reproduced or transmitted in any form or by any means without permission in writing form with reference to the original. All rights reserved.

©State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", 2023

©Ukrainian Association of Osteoporosis, 2023

©Zaslavsky O.Yu., 2023

## Зміст

## Contents

### Сторінка редактора

Звернення головного редактора ..... 6

### Проблема номера

*Григор'єва Н.В., Коваленко В.М., Корж М.О., Татарчук Т.Ф., Дєдх Н.В., Страфун С.С., Дубоссарська З.М., Проценко Г.О., Калашніков А.В., Мусієнко А.С., Регеда С.І., Єфіменко О.О., Чайківська Е.Ф.*  
Рекомендації щодо діагностики, профілактики та лікування постменопаузального остеопорозу..... 7

*Єна Л.М., Христоворова Г.М.*  
Оцінка соціального, фізичного й ментального здоров'я літніх осіб під час війни в Україні ..... 64

### Оригінальні дослідження

*Зима А.М., Видерко Р.В., Кінча-Поліщук Т.А., Чеверда А.І., Чернуха Л.М., Гук Ю.М., Гайко О.Г., Магомедов О.М., Зотя А.В., Скуратов О.Ю.*  
Структурно-функціональний стан кісткової тканини у хворих з артеріовенозними мальформаціями нижніх кінцівок ..... 74

*Танасієнко П.В., Скобенко Є.О.*  
Характеристика переломів кісток верхніх кінцівок у пацієнтів з COVID-19 ..... 81

*Гур'єв С.О., Кушнір В.А., Іскра Н.І., Кушнір Г.П.*  
Пошкодження хребта як компонент політравми в постраждалих унаслідок ДТП.... 88

*Мазур І.П., Мазур П.В.*  
Особливості стану здоров'я ротової порожнини та пародонтального фенотипу у пацієнтів з різною мінеральною щільністю (морфотипом) кісткової тканини ..... 96

### Editor's Page

Letter of Editor-in-Chief ..... 6

### Problem of This Issue

*N.V. Grygorieva, V.M. Kovalenko, M.O. Korzh, T.F. Tatarchuk, N.V. Dedukh, S.S. Strafun, Z.M. Dubossarska, G.O. Protsenko, A.V. Kalashnikov, A.S. Musiienko, S.I. Regeda, O.O. Efimenko, E.F. Chaykivska*  
Guideline for diagnostic, prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis ..... 37

*L.M. Yena, G.M. Khrystovorova*  
Assessment of social, physical, and mental health of elderly people during the war in Ukraine ..... 64

### Original Researches

*A.M. Zyma, R.V. Vyderko, T.A. Kincha-Polishchuk, A.I. Cheverda, L.M. Chernukha, Yu.M. Guk, O.G. Haiko, O.M. Magomedov, A.V. Zotyа, O.Yu. Skuratov*  
Structural and functional state of bone in patients with arteriovenous malformations of the lower extremities..... 74

*Tanasiienko P.V., Skobenko Y.O.*  
Particularities of upper extremity fractures in patients with COVID-19 ..... 81

*S.O. Guryev, V.A. Kushnir, N.I. Iskra, H.P. Kushnir*  
Spinal cord injury as a component of polytrauma in road accident victims ..... 88

*I.P. Mazur, P.V. Mazur*  
Oral health, periodontal phenotype in patients with different mineral density (morphotypes) of bone tissue ..... 96

**Клінічний випадок**

*Балацька Н.І., Строй О.А., Гриневич І.В.,  
Гусинін П.В., Медведєва О.П., Кирильчук К.Ю.*  
Дерматоспараксійний тип  
синдрому Елерса — Данло:  
клінічний випадок .....104

**Clinical Case**

*N.I. Balatska, O.A. Stroi, I.V. Grynevych,  
P.V. Husynin, O.P. Medvedieva, K.Yu. Kyrylchuk*  
Dermatosparaxis type  
of Ehlers-Danlos syndrome:  
case report.....104

**Огляди**

*Мостбауер Г.В., Карасевська Т.А., Антоненко Л.П.,  
Руденко Ю.В., Безродний А.Б.*  
Вплив пероральних антикоагулянтів  
на стан кісткової тканини  
(систематичний огляд літератури) .....110

**Reviews**

*H.V. Mostbauer, T.A. Karasevska, L.P. Antonenko,  
Iu.V. Rudenko, A.B. Bezrodnyi*  
Effects of oral anticoagulants  
on bone health  
(systematic literature review).....110

**Конгреси, симпозіуми,  
школи**

*Купріненко Н.В.*  
Всесвітній конгрес IOF-ESCEO з остеопорозу,  
остеоартриту та м'язово-скелетних  
захворювань — 2023:  
участь Української асоціації остеопорозу...125

**Congresses, Symposiums,  
Schools**

*N.V. Kuprinenko*  
IOF-ESCEO World Congress on Osteoporosis,  
Osteoarthritis and Musculoskeletal  
Diseases — 2023: the Ukrainian Association  
of Osteoporosis participation.....119

## Шановний читачу!

Час невпинно летить уперед, і у твоїх руках вже третє число нашого журналу у цьому році. Незважаючи на складні будні, виклики кривавої війни, яка забирає життя як кращих синів України, що виборюють її свободу і незалежність на полі бою, так і цивільного населення у різних куточках нашої Батьківщини, ми продовжуємо працювати і гартувати нашу перемогу.

Наш журнал продовжує підтримувати медичну спільноту України, публікуючи як новітні настанови, актуальні оригінальні наукові дослідження, так і матеріали з клінічної практики.

Низку публікацій цього числа журналу відкривають українські Рекомендації щодо діагностики, профілактики та лікування постменопаузального остеопорозу. Тринадцять вчених з 11 провідних наукових установ України, які є визнаними експертами в Україні та світі з великим досвідом вивчення цієї проблеми, пропонують вашій увазі алгоритми менеджменту пацієнтів з постменопаузальним остеопорозом — найбільш поширеним типом системного остеопорозу. Це вже другі українські рекомендації, опубліковані на шпальтах нашого журналу у цьому році, і сподіваємось, вони стануть у нагоді лікарям різного фаху, які опікуються пацієнтами з остеопорозом.

Ще однією не менш важливою публікацією рубрики «Проблема номера» є стаття наших колег геронтологів, присвячена оцінці соціального, фізичного й ментального здоров'я літніх осіб під час війни в Україні. На жаль, негативні демографічні тенденції останніх років в Україні призводять до збільшення частки населення старших вікових груп, а виклики війни негативно впливають як на якість життя осіб літнього віку, так і на показники виживаності.

Рубрику «Оригінальні дослідження» відкриває стаття колег травматологів-ортопедів, присвячена структурно-функціональному стану кісткової тканини у хворих з артеріовенозними мальформаціями нижніх кінцівок. Унікальний клінічний матеріал дозволив авторам не тільки комплексно проаналізувати мінеральну щільність кісткової тканини у хворих з цією рідкою патологією, але й оцінити особливості показників кісткового метаболізму, що є ґрунтовною підставою для розробки у подальшому алгоритмів ведення хворих із судинними мальформаціями нижніх кінцівок з урахуванням структурно-функціонального стану кісткової тканини.

Рубрику «Оригінальні дослідження» продовжують ще дві роботи від колег травматологів-ортопедів. Одна з них присвячена аналізу переломів кісток верхніх кінцівок у пацієнтів під час пандемії COVID-19, інша — аналізу пошкоджень хребта як компонента політравми в постраждалих унаслідок дорожньо-транспортних пригод. Обидві теми однаково актуальні та цікаві. У першій статті автори демонструють зміну розподілу локалізації переломів, пов'язану зі змінами способу життя, які відбулись під час пандемії COVID-19, і аналізують виклики, що постали в організації медичної допомоги хворим. У другій статті детально проаналізовано особливості пошкоджень хребта при дорожньо-транспортних травмах, що має не тільки важливе практичне значення для травматологів-ортопедів, але й формує завдання для організації належної травматологічної допомоги хворим, зважаючи на те, що травматизм посідає провідні позиції в частоті та негативних медико-соціальних наслідках серед неінфекційних захворювань, особливо в осіб працездатного віку.

Крім того, у цій рубриці ви знайдете цікаву й корисну для стоматологічної спільноти роботу, присвячену особливостям стану здоров'я ротової порожнини та пародонтального фенотипу в осіб з різним морфотипом кісткової тканини. Двадцять років тому в Україні вперше була опублікована монографія, присвячена зв'язку остеопорозу із захворюваннями пародонта, сьогодні дослідження вийшли на новий науковий рівень з використанням сучасних методів діагностики та комплексної оцінки.

У рубриці «Клінічний випадок» читач зможе знайти для себе цікаву інформацію щодо надзвичайно рідкого, але інвалідизуючого типу синдрому Елерса — Данло. Важливо, що на шпальтах журналу лікарі діляться унікальними даними щодо органних синдромів та захворювань, які можуть стати викликом у менеджменті таких хворих.

У рубриці «Огляди» ви маєте можливість ознайомитись із сучасним аналітичним літературним оглядом щодо впливу пероральних антикоагулянтів на стан кісткової тканини. Ятрогенний остеопороз, пов'язаний із використанням різних класів лікарських засобів, залишається викликом для багатьох лікарів, тому знання особливостей негативного впливу певних антикоагулянтів на стан кісткової тканини є вкрай цінними.

Це число журналу завершує репортаж із Всесвітнього конгресу IOF-ESCEO з остеопорозу, остеоартриту та м'язово-скелетних захворювань, що відбувся цього року у Барселоні, де Українська асоціація остеопорозу, незважаючи на війну в Україні, брала активну участь і разом з презентацією наукових досліджень акцентувала увагу на ознайомленні світової спільноти з викликами, що постають перед українськими лікарями та пацієнтами. Сьогодні перед нами постають завдання не тільки збереження якості проведення наукових досліджень у складних умовах війни, але й широкого ознайомлення світової спільноти з новими викликами, спричиненими війною, потребами пацієнтів та суспільства. Отже, не зупиняймося! Досліджуємо, лікуємо, донатимо та волонтеримо! Підтримуємо колег та пацієнтів! Віримо в Збройні сили України і нашу перемогу! Слава Україні!

*З повагою, головний редактор журналу,  
президент Української асоціації остеопорозу,  
доктор медичних наук, професор Н.В. Григор'єва* ■



Григор'єва Н.В.<sup>1</sup>, Коваленко В.М.<sup>2</sup>, Корж М.О.<sup>3</sup>, Татарчук Т.Ф.<sup>4</sup>, Дедух Н.В.<sup>1</sup>, Страфун С.С.<sup>5</sup>,  
Дубоссарська З.М.<sup>6</sup>, Проценко Г.О.<sup>2</sup>, Калашніков А.В.<sup>5</sup>, Мусієнко А.С.<sup>1</sup>, Регеда С.І.<sup>7</sup>,  
Єфіменко О.О.<sup>7,8</sup>, Чайківська Е.Ф.<sup>9</sup>

<sup>1</sup>Державна установа «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова Національної академії медичних наук України», м. Київ, Україна

<sup>2</sup>Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска Національної академії медичних наук України», м. Київ, Україна

<sup>3</sup>ДУ «Інститут патології хребта та суглобів імені проф. М.І. Ситенка Національної академії медичних наук України», м. Харків, Україна

<sup>4</sup>Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової Національної академії медичних наук України», м. Київ, Україна

<sup>5</sup>Державна установа «Інститут травматології та ортопедії Національної академії медичних наук України», м. Київ, Україна

<sup>6</sup>Дніпровський державний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України, м. Дніпро, Україна

<sup>7</sup>ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій Національної академії наук України», м. Київ, Україна

<sup>8</sup>КНП «Київський міський клінічний ендокринологічний центр», м. Київ, Україна

<sup>9</sup>Львівський державний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

## Рекомендації щодо діагностики, профілактики та лікування постменопаузального остеопорозу

**Резюме. Актуальність.** Постменопаузальний остеопороз (ПМП ОП), який виникає внаслідок дефіциту естрогенів у жінок після настання менопаузи, — найбільш поширений тип системного остеопорозу. Українські рекомендації щодо його менеджменту потребують перегляду у зв'язку з отриманням останніми роками нових даних і результатів високоякісних досліджень. **Мета дослідження** — на основі аналізу сучасних літературних джерел розробити Рекомендації щодо діагностики, профілактики та лікування постменопаузального остеопорозу задля поліпшення обізнаності медичної спільноти України. **Методологія.** Для розробки Рекомендацій була створена експертна група з 13 провідних українських вчених різного фаху, які провели ретельний огляд сучасних літературних джерел щодо цієї проблеми, за допомогою системи GRADE оцінили рівень наявних доказів, запропонували 15 положень Рекомендацій та проголосували за них. **Результати.** Ці Рекомендації містять розділи щодо діагностики та диференційної діагностики ПМП ОП, оцінки ризику остеопоротичних переломів, ролі біохімічних маркерів кісткового ремоделювання в менеджменті ПМП ОП, сучасних стратегій антиостеопоротичного лікування. **Висновки.** Українські Рекомендації щодо діагностики, профілактики та лікування ПМП ОП, які містять 15 основних положень, розроблених на ґрунті ретельного аналізу й синтезу сучасних літературних даних щодо цього питання, є важливим інструментом для менеджменту ПМП ОП і рекомендовані до використання у практичній охороні здоров'я лікарями різного фаху.

**Ключові слова:** рекомендації; постменопаузальний остеопороз; діагностика; профілактика; лікування

### Вступ

Остеопороз — системне захворювання скелета, яке характеризується низькою мінеральною масою кістки, порушенням її мікроархітектоніки, що пов'язано зі зменшенням кількості трабекул, їх витонченням та втратою зв'язку, зменшенням товщини кортикального шару кістки і збільшенням її пористості, що призводить до збільшення ламкості кісток і підвищення

ризиків переломів (ВООЗ, 1994) [1, 2]. Згідно з Міжнародною класифікацією хвороб (МКХ-10, додатки I і 2) діагноз остеопорозу класифікується в розділі XIII (хвороби кістково-м'язової системи та сполучної тканини, M00-M99, під кодуванням M80-M82) [3].

Медико-соціальна значущість остеопорозу визначається його наслідками — малотравматичними переломами, які ведуть до зменшення середньої тривалості

© «Біль. Суглоби. Хребет» / «Pain. Joints. Spine» («Bol', sustavy, pozvonočnik»), 2023

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2023

Для кореспонденції: Григор'єва Наталія Вікторівна, д.м.н., професорка, керівниця відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», вул. Вишгородська, 67, м. Київ, 04114, Україна; e-mail: crystal\_ng@ukr.net; тел. +380 (44) 355-60-60

For correspondence: Nataliia V. Grygorieva, MD, PhD, Professor, head of the Department of Clinical Physiology and Pathology of musculoskeletal system, State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Vyshgorodska st., 67, Kyiv, 04114, Ukraine, e-mail: crystal\_ng@ukr.net; tel. +380 (44) 355-60-60

Full list of authors information is available at the end of the article.

життя, збільшення інвалідизації, больових синдромів різної локалізації та погіршення якості життя хворих [4]. Типовою локалізацією остеопоротичних переломів (ОПП) є тіла хребців, проксимальний відділ стегнової кістки (ПВСК), проксимальний відділ плечової кістки, дистальний відділ кісток передпліччя.

Нещодавно опубліковані результати проекту *SCOPE (Scorecard for osteoporosis in Europe)* [5], проведеного Міжнародним фондом остеопорозу (*International Osteoporosis Foundation, IOF*) у 29 країнах Європи, продемонстрували, що в Європейському Союзі (ЄС) більше ніж 23 млн чоловіків і жінок мають високий ризик ОПП. 2019 року у 29 країнах Європи було зареєстровано 4,3 млн переломів, 2034 року очікується збільшення їх кількості майже на чверть (24,8 %) порівняно з 2019 роком (5,34 млн). Кожної хвилини виникає вісім нових ОПП, кожна третя жінка і принаймні кожен шостий чоловік зазнають ОПП протягом свого життя. Щорічно майже чверть мільйона смертей у ЄС є прямим наслідком переломів ПВСК чи хребців.

Дослідження, проведені в Українському науково-медичному центрі проблем остеопорозу з використанням двофотонної рентгенівської абсорбціометрії (ДРА), виявили остеопороз у 8,4 % загальної кількості жіночого населення, 20 % жінок віком 50 років і старше [6]. Зважаючи на те, що в Україні на 01.01.2022 було зареєстровано майже 22 млн жінок (53,6 % від усього населення країни) [6], кількість хворих з остеопорозом жіночої статі може становити більше ніж 1,8 млн.

На сьогодні існує значна варіабельність в епідеміології ОПП у світі. За даними багатоцентрового епідеміологічного дослідження *СТОП (Система реєстрації Остеопоротичних Переломів)*, проведеного Українською асоціацією остеопорозу за підтримки Української асоціації ортопедів-травматологів, встановлено, що частота (*incidence*) ОПП ПВСК в Україні становить 255,5 на 100 тис. у жінок віком 50 років і старше та 197,8 на 100 тис. у чоловіків відповідного віку [8, 9]. Зважаючи на те, що відповідно до даних Державної служби статистики України на 01.01.2022 особи віком 50 років і старше становили 38,2 % у загальній структурі населення [7], щорічна кількість хворих лише з переломом цієї локалізації може становити більше ніж 35 тис. осіб.

Постменопаузальний остеопороз (ПМП ОП, тип 1 первинного остеопорозу), який виникає внаслідок дефіциту естрогенів у жінок після настання менопаузи, є найпоширенішим типом остеопорозу. Дефіцит естрогенів — ключовий фактор, що призводить до зростання темпів обміну кісткової тканини з прогресуючою її втратою, більшою мірою вираженою у трабекулярній кістці. У жінок у постменопаузі ОПП зустрічаються частіше, ніж інсульт, інфаркт міокарда та рак молочної залози разом, і вони є вагомою причиною збільшення показників інвалідності та смертності [10–12].

Населення світу загалом і України зокрема неухильно старіє. У зв'язку з поточними демографічними тенденціями збільшується кількість осіб літнього віку (включно з жінками у постменопаузі), тому медико-соціальна значущість остеопорозу та його ускладнень

найближчими роками буде зростати. 2021 року жінки у віці 50 років і старше становили 26 % від усіх осіб жіночої статі у світі [13]. Якщо 1990 року в світі було 467 млн жінок у постменопаузі, середній вік яких становив приблизно 60 років, то 2030 року очікується збільшення цієї кількості до 1,2 млрд, при цьому шороку з'являтиметься 47 млн нових жінок у постменопаузі [14], тому кількість хворих з ПМП ОП буде неухильно зростати.

Перші рекомендації щодо менеджменту остеопорозу у світі були опубліковані 1997 року Європейським фондом остеопорозу та захворювань кісток (*The European Foundation for Osteoporosis and Bone Disease*), надалі — Міжнародний фонд остеопорозу (*IOF*). У подальшому рекомендації щодо менеджменту ПМП ОП, видані *IOF* і Європейським товариством з клінічних та економічних оцінок остеопорозу та остеоартриту (*European Society for Clinical and Economic Evaluation of Osteoporosis and Osteoarthritis, ESCEO*), з'явилися у 2008, 2013 та 2019 роках [15]. Останні українські рекомендації [16] щодо цього питання на сьогодні потребують перегляду у зв'язку з отриманням нових даних і результатів високоякісних досліджень щодо діагностики остеопорозу та стратегій його профілактики й лікування.

**Мета дослідження** — на основі аналізу сучасних літературних джерел розробити Рекомендації щодо діагностики, профілактики та лікування постменопаузального остеопорозу задля поліпшення обізнаності медичної спільноти України.

## Методологія

Для розробки Рекомендацій була створена експертна група з 13 провідних українських учених різного фаху (ревматологи, акушери-гінекологи, травматологи-ортопеди, біологи), які є експертами щодо цього питання, активними членами президії правління Української асоціації остеопорозу з великим досвідом у діагностиці та лікуванні ПМП ОП. Експерти вивчали наступні питання: 1) діагностика ПМП ОП, оцінка факторів ризику ОПП та визначення їх ризику; 2) профілактика ПМП ОП; 3) лікування ПМП ОП і моніторинг ефективності й безпечності антиостеопоротичної терапії.

Два чи три експерти проводили ретельний огляд сучасних літературних джерел щодо кожного з вищезазначених питань, після чого на розгляд експертної групи були запропоновані положення Рекомендацій. Підґрунтя для їх формулювання склали метааналізи, систематичні огляди та результати рандомізованих контрольованих досліджень (РКД). Аналітичний пошук проведено у базах даних *Cochrane, PubMed, MEDLINE, Embase, Scopus, Web of Science* з 1.01.2013 до 01.06.2023. При формуванні переліку використаних і рекомендованих до опрацювання літературних джерел не виключали метааналізи, систематичні огляди та найбільш значущі дослідження щодо цієї проблеми, опубліковані до початку проведення аналітичного пошуку.

Систематичний та всеосяжний синтез доказів проводили за допомогою прийнятої Комітетом щодо

розробки рекомендацій ВООЗ [17] Системи класифікацій, оцінки, розробки та експертизи рекомендацій (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE)*) [18], згідно з рекомендаціями Державного експертного центру МОЗ України [19]. Критичну оцінку якості положень Рекомендацій проведено за допомогою інструменту *AGREE II (Appraisal of Guideline Research and Evaluation)*, Опитувальник з експертизи й оцінки настанов II) з використанням оцінок від 1 до 7 балів (1 бал — цілком не згоден, 7 балів — цілком згоден) [20] (додаток 3).

Голосування щодо положень Рекомендацій проведено в липні 2023 року. У результаті роботи експертної групи було сформульовано 15 положень Рекомендацій і проведено успішне голосування (додаток 4). 13 авторів цієї статті є членами експертної групи, які брали участь у голосуванні.

### Діагностика та диференційна діагностика постменопаузального остеопорозу

Діагностика ПМП ОП базується на кількісній оцінці мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ), яка є однією з основних детермінант кісткової міцності й визначає ризик ОПП. МЩКТ — це кількість кісткової маси на одиницю об'єму (об'ємна щільність) чи площі (поверхнева щільність), і те й інше можна вимірювати *in vivo* за допомогою денситометричних методів.

На сьогодні у клінічній практиці для оцінки щільності кісткової тканини використовують різні методи (ультразвукова денситометрія (УЗД), кількісна комп'ютерна томографія (КТ), цифрова рентгенівська радіограмметрія тощо), проте найбільш широко для діагностики остеопорозу використовують двохенергетичну рентгенівську абсорбціометрію (ДРА, ДХА). Завдяки двовимірному зображенню денситометрів вимірюється площинна, а не справжня об'ємна щільність кістки (у г/см<sup>2</sup>, не г/см<sup>3</sup>), проте вона становить близько 2/3 дисперсії її міцності, визначеної *in vitro* ізольовано на тілах хребців та проксимальному відділі стегнової кістки (ПВСК). Показання до проведення ДРА згідно з останніми рекомендаціями Міжнародного товариства з клінічної денситометрії (*International Society of Clinical Densitometry, ISCD*) [21] наведено в додатку 5.

Сучасні денситометри містять й інші програми (*оцінка вертебральних переломів (Vertebral fracture assessment,*

*VFA)*, *оцінка трабекулярної кістки (Trabecular bone score, TBS)*, *аналіз міцності стегнової кістки (Hip strength analysis, HSA)* тощо), які разом з вимірюванням МЩКТ дозволяють значно поліпшити прогнозування ОПП. Загалом усі денситометричні технології мають високу специфічність і низьку чутливість, тому потребують зваженої інтерпретації.

Інтерпретацію показників МЩКТ в жінок у постменопаузальному періоді здійснюють згідно з рекомендаціями ВООЗ (табл. 1) на основі показника Т [2, 21], що описує кількість стандартних відхилень (SD), за якими МЩКТ, виміряна на рівні шийки стегнової кістки, відрізняється від середнього значення, очікуваного у молодих здорових осіб [15, 22]. На думку експертів *ISCD* та *IOF* [21, 22], вимірювання МЩКТ на рівні шийки стегнової кістки є більш значущим через її вищу прогностичну цінність щодо ризику переломів (*рівень доказовості 1++*), особливо в осіб літнього віку загалом і постменопаузальних жінок зокрема. Вимірювання МЩКТ на рівні поперекового відділу хребта є менш інформативним через поширеність дегенеративно-дистрофічних змін в осіб літнього віку, які як артефакт збільшують показники МЩКТ.

На сьогодні вимірювання показників МЩКТ за допомогою ДРА проводять на рівні ПВСК (*total hip*) та її шийки (*neck*), поперекового відділу хребта ( $L_1-L_4$ ) та дистального відділу променевої кістки (*33 % radius* чи *1/3 radius*), хоча не всі дослідження демонструють переваги комбінованого використання цих вимірювань [23, 24]. Згідно з останніми рекомендаціями *ISCD* діагноз ПМП ОП встановлюють на основі нижчого показника Т, виміряного на рівні ПВСК (загальний показник чи шийка стегнової кістки) або поперекового відділу хребта. Вимірювання показників МЩКТ променевої кістки для підтвердження ПМП ОП слід проводити за таких обставин: 1) вимірювання чи інтерпретація МЩКТ ПВСК та/чи хребта неможлива; 2) у хворих з гіперпаратиреозом; 3) в осіб з вираженим ожирінням (обмеження за масою тіла) [21].

Низька кісткова маса (остеопенія) згідно з МКХ-10 [3] не є окремим діагнозом, проте в МКХ-11 [25] розглядається можливість її включення (додаток 2).

Варто зазначити, що інтерпретацію показників МЩКТ слід проводити індивідуально в осіб з остеоартритом кульшових суглобів, дегенеративно-дис-

Таблиця 1. Класифікація стану кісткової тканини за критеріями ВООЗ

Стан кісткової тканини	Мінеральна щільність кісткової тканини	Показник Т
Норма	У межах 1 SD порівняно з референтною вибіркою молодих осіб*	-1,0 або вище
Низька кісткова маса (остеопенія)	Між 1,0 і 2,5 SD, нижче, ніж показники референтної вибірки молодих осіб*	Між -1,0 і -2,5
Остеопороз	На 2,5 SD або нижче, ніж показники референтної вибірки молодих осіб*	-2,5 або нижче
Тяжкий чи встановлений остеопороз	На 2,5 SD або нижче, ніж показники референтної вибірки молодих осіб*	-2,5 або нижче та один чи більше перелом

Примітка: \* — референтні значення вибірки молодих осіб (20–29 років) європейської раси, визначені на ґрунті дослідження NHANES III (*The Third National Health and Nutrition Examination Survey*) [22].

трофічними змінами хребта, сколіозом, переломами, підозрою на остеомаліцію тощо. Кількісне порівняння МЩКТ між різними денситометрами без перехресного калібрування неможливе, а забезпечення суворого контролю якості вимірювань з належним калібруванням денситометрів за допомогою фантомів є обов'язковим [21].

Згідно з останніми рекомендаціями *ISCD* [26], повторне вимірювання МЩКТ у поєднанні з клінічною оцінкою ризику перелому, лабораторних маркерів кісткового ремоделювання й інших факторів може використовуватися для прийняття рішення щодо оцінки темпів втрати кісткової тканини, ініціації антиостеопоротичної терапії у нелікованих пацієнтів, контролю ефективності терапії чи спостереження за особами, які припинили лікування остеопорозу. Для динамічної оцінки втрати кісткової тканини чи оцінки ефективності антиостеопоротичної терапії вимірювання МЩКТ слід проводити за допомогою одного й того самого приладу ДРА, інтервали між вимірюваннями МЩКТ необхідно визначати відповідно до клінічного стану пацієнта (зазвичай за рік від ініціації чи зміни терапії, з більш тривалими інтервалами після встановлення терапевтичного ефекту). В умовах, пов'язаних зі швидкою втратою МЩКТ (наприклад, терапія глюкокортикоїдами), може бути доцільним частіше вимірювання МЩКТ.

**Рекомендація 1. Інструментальне підтвердження діагнозу ПМП ОП рекомендовано проводити на основі вимірювання показників МЩКТ ПВСК, її шийки чи поперекового відділу хребта\* за допомогою ДРА згідно з критеріями ВООЗ (показник  $T = -2,5 SD$  або нижче) (сила рекомендації В, рівень узгодженості 100 %).**

**Примітка:** \* — найнижчий показник вимірюваних ділянок. За неможливості оцінки МЩКТ зазначених ділянок може бути використаний показник МЩКТ дистального відділу променевої кістки.

Оскільки клінічні прояви остеопорозу є неспецифічними, а першим його симптомом може бути малотравматичний перелом, діагностичний алгоритм при підозрі на ПМП ОП повинен включати не лише вимірювання показників МЩКТ, але й виключення захворювань і станів, які можуть бути причиною вторинного остеопорозу.

Важливими результатами об'єктивного обстеження пацієнта з остеопорозом можуть бути наслідки перенесених переломів (як-от посилення грудного кіфозу, зменшення відстані між нижніми ребрами та краєм таза), нещодавнього перелому (наприклад, локальна болючість остистого відростка хребця) або аномалії, які вказують на вторинну причину остеопорозу (тиреомегалія, синдром Кушинга тощо). Точне вимірювання зросту є також корисним (втрата зросту на  $\geq 4,0$  см порівняно з історичним максимумом може свідчити про високу ймовірність вертебрального перелому). Вимірювання маси тіла з розрахунком індексу маси тіла (ІМТ) є частиною клінічної оцінки хворого з остео-

порозом, оскільки низька маса тіла,  $IMT \leq 20$  кг/м<sup>2</sup> чи втрата маси тіла  $\geq 5$  % асоційовані з підвищеним ризиком переломів. Аномалії постави, ходи, рівноваги, сили м'язів, наявність ознак постуральної гіпотензії чи порушення свідомості можуть бути пов'язані з підвищеним ризиком падіння та переломів.

У зв'язку з цим комплексне обстеження хворого з підозрою на ПМП ОП повинно включати низку загальноклінічних та деяких спеціальних методів лабораторного та інструментального дослідження [15] (табл. 2).

**Рекомендація 2. Комплексне обстеження особи з підозрою на ПМП ОП рекомендовано базувати на оцінці факторів ризику ОПП, даних ДРА та визначенні можливих причин втрати кісткової тканини (сила рекомендації В, рівень узгодженості 98,9 %).**

### Оцінка ризику остеопоротичних переломів

Як зазначалося вище, зниження МЩКТ є значущим предиктором ризику ОПП (кожне зменшення SD призводить до збільшення ризику ОПП удвічі (рівень доказовості 1++) [28], проте градієнт ризику відрізняється залежно від місця вимірювання, приладу, віку пацієнта, локалізації перелому тощо [29]. Низька чутливість показника МЩКТ визначає, що більшість ОПП виникає в жінок, які за даними інструментального визначення стану МЩКТ не мають остеопорозу (показник  $T \leq -2,5 SD$ ) [30, 31]. Тому сучасні керівництва щодо менеджменту остеопорозу рекомендують визначати МЩКТ у комбінації з оцінкою інших факторів ризику переломів [15, 32]. Одними з найбільш значущих факторів ризику ОПП є вік [33, 34] і МЩКТ [29, 35–37] (рівень доказовості 1++).

Проте на сьогодні встановлено вірогідний вплив на ризик ОПП цілої низки факторів (рівень доказовості 1++ і 1+): малотравматичний перелом в анамнезі [38, 39], перелом ПВСК у батьків [40], низький індекс маси тіла (ІМТ) [41, 42], паління [43, 44], надмірне вживання алкоголю [45–48], підвищена схильність до падінь [34, 49], рання чи передчасна менопауза [37, 50], деяка соматична патологія (ревматоїдний артрит [51–53], ендокринні захворювання (цукровий діабет I [54, 55] і II типів [56, 57], захворювання щитоподібної залози [58, 59]), запальні захворювання кишечника [60, 61], недосконалий остеогенез [62], нервова анорексія [63] тощо).

Згідно з даними *World Health Organization pharmacovigilance database (VigiBase®)* [64], розвитку остеопорозу та збільшенню ризику ОПП сприяє ціла низка лікарських засобів, а саме глюкокортикоїди, аналоги гонадотропін-релізинг-гормону, інгібітори ароматази, блокатори андрогенних рецепторів, гормони щитоподібної залози, інгібітори протонної помпи, тіазолідиндіони, антагоністи вітаміну К, петльові діуретики, інгібітори протеаз, нуклеозидні та нуклеотидні інгібітори зворотної транскриптази й індукуючі ферменти, протипілептичні засоби, включно з барбітуратами та їх похідними, похідними гідантоїну, карбоксаміду та жир-

них кислот. Негативний вплив цілої низки лікарських препаратів на розвиток остеопорозу та його ускладнень продемонстровано у численних метааналізах і систематичних оглядах (рівень доказовості I++ та I+) [64, 65]: для глюкокортикоїдів [66–68], цукрознижувальних засобів [69–71], антидепресантів [72], антипсихотичних [73], протипаркінсонічних [74] препаратів, препаратів літію [75], бензодіазепінів [76], інгібіторів протонної помпи [77] тощо.

Деякі з вищезазначених факторів впливають на збільшення ризику ОПП шляхом зниження МЩКТ, інші — шляхом впливу не тільки на щільність, але й на мікро- та макроархітектоніку (якість) кісткової тканини. Деякі з цих факторів (паління, надмірне вживання алкоголю, низький індекс маси тіла, прийом певних лікарських препаратів тощо) є модифікованими, тому їх ідентифікація та корекція важливі у менеджменті ПМП ОП.

На сьогодні одним із найбільш вживаних і досліджених алгоритмів оцінки ризику ОПП, який базується на оцінці факторів ризику ОПП та МЩКТ, є опитувальник FRAX (Fracture Risk Assessment Tool, рис. 1) [78]. Це метод оцінки 10-річної ймовірності основних ОПП (переломи ПБСК, променевої, плечової кісток,

клінічно значущі переломи тіл хребців) та окремо переломів ПБСК у чоловіків і жінок віком 40–90 років. Він враховує показники віку, ІМТ особи та наявні клінічні фактори ризику ОПП (попередні переломи, переломи ПБСК у батьків, паління, вживання алкоголю (більше ніж 3 од/д), прийом глюкокортикоїдів, наявність ревматоїдного артриту, цукрового діабету I типу, недосконалого остеогенезу у дорослих, тривало нелікованого гіпертиреозу, гіпогонадізму чи ранньої менопаузи (< 45 років), синдромів мальабсорбції чи хронічних захворювань печінки) разом з опційним вимірюванням показника МЩКТ шийки стегнової кістки. В Україні алгоритм FRAX використовується в оцінці ризику ОПП з 2009 року [79], у червні 2016 року з'явилась україномовна версія опитувальника, з жовтня 2016 року на офіційному інтернет-ресурсі FRAX (<https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=66>) з'явилась його українська модель, яка була створена на ґрунті результатів епідеміологічних досліджень щодо частоти ОПП в Україні [8, 9]. 2019 року отримано межові значення української моделі FRAX [80], які на сьогодні рекомендовані Українською асоціацією остеопорозу для стратифікації пацієнтів щодо ризику ОПП та вибору тактики подальшого ведення (додаток 6) [80]. На сьо-

Таблиця 2. Програма обстеження особи з підозрою на ПМП ОП

Рутинні методи обстеження	Оцінка скарг і анамнезу з урахуванням наявності клінічних факторів ризику ОПП
	Розрахунок 10-річної ймовірності основних ОПП і переломів стегнової кістки за українською версією алгоритму FRAX
	Об'єктивне обстеження хворого: оцінка постави (поширення грудного кіфозу, болючість остистих відростків хребців), вимірювання основних антропометричних показників (зріст, маса тіла) з розрахунком ІМТ, оцінка ходи й рівноваги, сили м'язів і ризику падінь
	ДРА ПБСК, поперекового відділу хребта, дистального відділу променевої кістки
	Загальний (клінічний) аналіз крові з формулою
	Біохімічний аналіз крові: — кальцій загальний (іонізований), фосфор, магній, паратгормон (ПТГ), лужна фосфатаза, 25-гідроксивітамін D (25(OH)D) — печінкові трансамінази (АЛТ, АСТ) — глюкоза — сечовина, креатинін з підрахунком швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) — тиреотропний гормон (ТТГ)
Спеціальні методи обстеження	Рентгенографія грудного та/або поперекового відділу хребта. Показання до проведення: — наявність гострого/інтенсивного вертебрального болювого синдрому у вищезазначених відділах хребта, особливо в осіб, які приймають глюкокортикоїди в дозі, еквівалентній $\geq 5$ мг/д преднізолону, протягом $\geq 3$ міс. — підозра на перелом тіла хребця — зниження зросту на $> 4$ см — посилений грудний кіфоз
	Гонадотропні (ФСГ, ЛГ), статеві (естрадіол, прогестерон) гормони, пролактин у сироватці крові
	Трийодтиронін (Т3), тироксин (Т4) у сироватці крові
	Електрофорез білків крові та сечі
	Добова екскреція кортизолу
	Біохімічні маркери кісткового ремоделювання в сироватці крові
	Оцінка вертебральних переломів (VFA). Показання до проведення у жінок з показником T < -1,0 SD та за наявності одного чи більше критеріїв: — вік жінки $\geq 70$ років — втрата зросту $> 4$ см — підозра на перелом тіла хребця — терапія глюкокортикоїдами (еквівалент $\geq 5$ мг/д преднізолону протягом $\geq 3$ міс.) [21, 27]
	Оцінка якості трабекулярної кісткової тканини (TBS)
	Сцинтиграфія скелета
	Консультація суміжних фахівців

годні алгоритм FRAX включений у більш ніж 100 рекомендацій щодо менеджменту, зокрема, ПМП ОП.

Оскільки не всі значущі фактори ризику ОПП включені в алгоритм FRAX, останніми роками накопичуються дані про недооцінку ризику ОПП у хворих з різною соматичною патологією (цукровий діабет II типу [81, 82], системний червоний вовчак [83], спондилоартрити [84] тощо) та в осіб, які отримують високі дози глюкокортикоїдів [85]. Сучасні дослідження й керівництва демонструють необхідність врахування дози глюкокортикоїдів при оцінці ризику ОПП [13, 86]. На сьогодні триває робота щодо включення в алгоритм FRAX інших клінічних факторів ризику ОПП. Алгоритм *FRAXplus*<sup>®</sup> (<https://www.fraxplus.org>) дозволяє модифікувати результати, отримані при розрахунку ризику ОПП за допомогою FRAX, додатково враховуючи локалізацію перелому (тіло хребця, ПВСК, плечова кістка, кістки передпліччя тощо) і термін після його настання (від 0 до 24 міс.), вищі дози пероральних глюкокортикоїдів ( $\geq 7,5$  мг/д еквівалент преднізолону), показник TBS, кількість падінь за попередній рік, тривалість цукрового діабету II типу (менше ніж 5 років, 5–10 років, більше ніж 10 років), а також додатково показники довжини осі стегнової кістки (*hip axis length, HAL*) та МЩКТ поперекового відділу хребта. Очевидно, що оцінку 10-річної ймовірності ОПП слід проводити індивідуально на основі наявних клінічних факторів ризику ОПП, зокрема й тих, які не включені в алгоритм FRAX [87].

**Рекомендація 3. Оцінку 10-річної ймовірності ОПП і переломів ПВСК жінкам у постменопаузальному періоді рекомендовано проводити на основі української версії опитувальника *FRAX*<sup>®</sup> з використанням межових значень для української популяції з метою прийняття рішень щодо подальшого менеджменту**

Рисунок 1. Опитувальник *FRAX* (<https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=66>)

(зокрема, проведення ДРА або призначення антиостеопоротичного лікування) (сила рекомендації C, рівень узгодженості 100 %).

**Рекомендація 4. Ризик ОПП рекомендовано інтерпретувати з урахуванням захворювань і станів, які впливають на втрату кісткової тканини, але не враховані за алгоритмами *FRAX*<sup>®</sup> та *FRAXplus*<sup>®</sup> (сила рекомендації D, рівень узгодженості 96,7 %).**

### Біохімічні маркери кісткового ремоделювання у менеджменті постменопаузального остеопорозу

Процеси моделювання та ремоделювання у кістковій тканині відбуваються протягом усього життя людини, вони відповідальні за підтримку мінерального гомеостазу, відновлення після мікро-, макрошкоджень і переломів. Розвиток ПМП ОП характеризується підвищенням темпів кісткового обміну з переважанням процесів резорбції кісткової тканини, що вірогідно відображають біохімічні маркери кісткового ремоделювання (БМКР) [88–91].

Згідно з наявними рекомендаціями БМКР не можуть бути використані для встановлення діагнозу ПМП ОП [92–94] через їх низьку чутливість і специфічність, проте вони можуть бути корисні (рівень доказовості I++) для прогнозування ризику переломів [95, 96], оцінки змін МЩКТ під час тривалого лікування остеопорозу [97], моніторингу пацієнтів після припинення антиостеопоротичного лікування [96, 98]. Крім того, БМКР мають важливе клінічне значення у дослідженні причин вторинного ОП.

На сьогодні для оцінки темпів кісткового ремоделювання у клінічних умовах найкращими маркерами є показник формування кісткової тканини — N-термінальний пропептид колагену I типу (*procollagen type I N-terminal propeptide, PINP*) і маркер її резорбції — карбокситермінальний телопептид колагену I типу (C-термінальний поперечнозшитий телопептид колагену I типу (*C-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen, CTX-I*, чи  $\beta$ -CTX, чи  $\beta$ -CTX-I), визначені у сироватці крові [90, 91].

Проведений групою експертів з *The International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC)* та *IOF* метааналіз демонструє підвищення рівня БМКР при збільшенні ризику ОПП (для кожного SD збільшення *PINP* ризик переломів збільшувався приблизно на 23 %, для *CTX-I* — на 18 %) [95]. БМКР можуть бути корисні у прогнозуванні переломів [96], проте

недавній перелом значною мірою ускладнює інтерпретацію БМКР [99, 100].

Згідно з висновками консенсусної групи *ESCEO* [92], БМКР не є корисними для прогнозування втрати кісткової тканини або оцінки ефективності лікування окремого пацієнта, проте визначення *PINP* і *CTX-I* у сироватці крові є доцільним для контролю прихильності до лікування пероральними бісфосфонатами (БФ). Їх динаміка через 3 міс. після ініціації прийому антирезорбентів (зменшення *PINP* та *CTX-I* більше від значущого рівня (більше ніж на 38 % для *PINP* і 56 % для *CTX-I*) є підставою для продовження лікування. За відсутності досягнення значущого рівня рекомендована переоцінка терапії (контроль прихильності до терапії, встановлення інших причин, що ведуть до втрати кісткової тканини, зокрема, наявності вторинного остеопорозу) [92]. Інший алгоритм [93] моніторингу ефективності антирезорбтивної терапії за допомогою БМКР пропонує вважати оптимальною відповіддю на прийом антирезорбентів зниження рівня *PINP* на 10  $\mu\text{g/l}$ , до рівня нижче ніж 35  $\mu\text{g/l}$  та зниження рівня *CTX-I* на 100  $\text{ng/l}$ , до рівня нижче ніж 280  $\text{ng/l}$ . Важливим у забезпеченні інформативності БМКР є суворий контроль якості лабораторних досліджень [101].

**Рекомендація 5. Біохімічні маркери кісткового ремоделювання (*PINP* та *CTX-I*) не рекомендовано використовувати для встановлення діагнозу остеопорозу, проте рекомендовано їх використання для прогнозування ризику ОПП та моніторингу антиостеопоротичної терапії (сила рекомендації А, рівень узгодженості 96,7 %).**

### **Альтернативні методи діагностики остеопорозу та ризику переломів** **Центральна й периферична комп'ютерна томографія (КТ)**

Згідно з останніми рекомендаціями *ISCD* [21], Т-показники стегнової кістки та її шийки, розраховані за двовимірними зображеннями КТ, еквівалентні відповідним Т-показникам ДРА щодо діагностики остеопорозу (відповідно до критеріїв *VOO3*), а трабекулярна МЩКТ хребта, виміряна за допомогою КТ, має подібну до ДРА прогностичну цінність в оцінці ризику переломів тіл хребців в жінок у постменопаузі. КТ і ДРА надають порівнянню інформацію про стан кісткової тканини, проте за умови доступності обох методів ДРА є ліпшою через менше рентген-опромінення. За умови неможливості виконання ДРА й високого ризику ОПП згідно з відповідними критеріями центральної (вимірювання на рівні поперекового відділу хребта) чи периферичної КТ (вимірювання на рівні ультрадистального відділу променевої кістки) та за наявності факторів ризику ОПП слід розпочати антиостеопоротичне лікування [21]. У постменопаузальних жінок периферична КТ ультрадистального відділу променевої кістки є інформативним методом прогнозування перелому ПВСК, проте не тіл хребців. Показники трабекулярної МЩКТ поперекового відділу хребта, інтеграль-

ної та трабекулярної МЩКТ проксимального відділу стегнової кістки, виміряні за допомогою центральної КТ, та показники трабекулярної та загальної МЩКТ ультрадистального відділу променевої кістки, виміряні за допомогою периферичної КТ, рекомендовані *ISCD* для моніторингу стану кісткової тканини й ефективності антиостеопоротичного лікування [21].

**Рекомендація 6. Центральна й периферична КТ (вимірювання на рівні поперекового відділу хребта чи ультрадистального відділу променевої кістки відповідно) є надійною альтернативою ДРА у діагностиці ПМП ОП і прогнозуванні ризику ОПП, проте КТ не рекомендована для динамічного моніторингу стану кісткової тканини у зв'язку з більшою дозою рентген-опромінення (сила рекомендації С, рівень узгодженості 95,6 %).**

### **Оцінка трабекулярної кістки (Trabecular Bone Score)**

Показник оцінки трабекулярної кістки (*Trabecular Bone Score, TBS*) можна отримати з двовимірного зображення ДРА поперекового відділу хребта. На сьогодні у численних систематичних оглядах [102–104] продемонстровано, що цей показник незалежно від показників МЩКТ інформативний у прогнозуванні ОПП і корелює з якістю (мікроархітектонікою) кісткової тканини. Згідно з останніми рекомендаціями *ISCD* [21], показник *TBS* пов'язаний із ризиком вертебральних переломів, переломів ПВСК та інших ОПП в жінок у постменопаузі. Крім того, він пов'язаний з ризиком ОПП у постменопаузальних жінок з цукровим діабетом II типу. Проте його не слід використовувати самостійно для визначення рекомендацій щодо лікування остеопорозу. У хворих, які отримують антиостеопоротичну терапію, роль *TBS* у моніторингу ефективності антирезорбтивної терапії остаточно не з'ясована, хоча він може бути потенційно корисний для моніторингу остеонаболічної терапії [21]. Сучасні метааналізи [105] підтверджують, що у постменопаузальних жінок *TBS* може використовуватися спільно з *FRAX* і МЩКТ для підвищення інформативності прогнозування ОПП.

**Рекомендація 7. В жінок у постменопаузі для підвищення інформативності прогнозування ризику ОПП рекомендовано проводити оцінку *TBS* разом з *FRAX* та МЩКТ (сила рекомендації А, рівень узгодженості 97,8 %).**

### **Аналіз міцності стегнової кістки (Hip Strength Analysis)**

Ще один метод оцінки ризику ОПП, імплементований в сучасні денситометри, — це оцінка параметрів міцності стегнової кістки на основі показників її геометрії [106]. Згідно з останніми рекомендаціями *ISCD* [21], довжина осі стегнової кістки (*Hip Axis Length*), виміряна за допомогою ДРА, пов'язана з ризиком перелому ПВСК в жінок у постменопаузі. На відміну від вищезазначеного, інші показники геометрії стегнової

кістки (*CSA, OD, SM, BR, CSMI, NSA*), виміряні за допомогою ДРА, не слід використовувати для оцінки ризику перелому стегнової кістки, прийняття рішення про ініціацію антиостеопоротичної терапії та моніторингу її ефективності. На сьогодні референтні значення для цієї методики отримані для української популяції та можуть використовуватися для наукових досліджень і комплексної оцінки ризику переломів ПВСК [107].

### Ультразвукова денситометрія (УЗД)

Ультразвукова денситометрія — ще одна діагностична методика для визначення ризику ОПП та МЩКТ. Крім останньої, ультразвукової денситометри вимірюють коефіцієнт широкосмугового загасання ультразвуку (*broadband ultrasonic attenuation, BUA*) при проходженні кістковою тканиною та швидкість поширення ультразвуку в кістковій тканині (*speed of sound, SOS*). Вимірювання можливе на рівні п'яtkової, великогомілкової кісток чи фаланг пальців. Незважаючи на проведені метааналізи [108–110] та недавні систематичні огляди [111] щодо цінності УЗД у прогнозуванні ризику ОПП, згідно з останніми настановами *ISCD* [21] цей метод не рекомендований для встановлення діагнозу остеопорозу, оцінки ефективності профілактичних і лікувальних заходів у хворих з ПМП ОП.

### Модифікація способу життя та корекція харчування в менеджменті постменопаузального остеопорозу

Відповідно до сучасних уявлень, корекція модифікованих факторів ризику ОПП [112] і падінь [113], особливо в осіб зі збільшеним їх ризиком, може бути ефективною стратегією менеджменту остеопорозу та його ускладнень (*рівень доказовості 1++*). Адекватний рівень фізичної активності, відмова від паління й обмеження вживання алкоголю, раціональне вживання кальцію, вітаміну D та білка є важливими компонентами збереження міцності кісткової тканини та профілактики переломів.

Імобілізація при різних соматичних захворюваннях і після переломів призводить до втрати кісткової тканини й збільшення ризику переломів [114]. Натомість раціональна фізична активність із включенням вправ різної спрямованості є важливою стратегією менеджменту ПМП ОП.

На сьогодні у систематичних оглядах і метааналізах продемонстровано позитивний вплив різних видів фізичних вправ на показники МЩКТ у постменопаузальних жінок [115–118]. Вправи високої інтенсивності без навантаження та силові вправи з опором для нижніх кінцівок є найбільш ефективними для поліпшення показників МЩКТ шийки стегнової кістки, тоді як комбіновані програми фізичних вправ є найбільш ефективними для підвищення МЩКТ хребта (*рівень доказовості 1++*) [119]. Проте ефект різних фізичних вправ у зниженні ризику ОПП суперечливий [119–121] і залежить від виду, інтенсивності та тривалості програм фізичної терапії, локалізації ОПП тощо [122]. Фізичні вправи є важливими в реабілітації хворих з верте-

бральними переломами (*рівень доказовості 1++*) [123], переломами ПВСК (*рівень доказовості 1++*) [124] та зменшенні ризику падінь (*рівень доказовості 1++*) [125, 126]. На сьогодні використання вагонантажувальних фізичних вправ, вправ для поліпшення м'язової сили та координації [127], зокрема, з використанням східних гімнастик (Тай-Чі тощо) [128, 129] є важливою стратегією зниження ризику падінь (*рівень доказовості 1++*) і профілактики ОПП [126].

На сьогодні доцільність використання різних видів ортезів (зовнішніх медико-технічних засобів різних конструкцій, до яких належать корсети, бандажі й т.ін.), спрямованих на корекцію положення окремих рухових сегментів скелета, профілактику падінь і переломів, відновлення втрачених моторних функцій тощо, продовжує вивчатися. Найбільш дослідженими серед них є спінальні ортези та протектори стегна для хворих з остеопорозом та його ускладненнями.

Ефективність використання ортезів у хворих із компресійними переломами тіл хребців щодо зменшення кіфотичної деформації, поліпшення постуральної стабільності та ліпших функціональних результатів продемонстрована у низці РКД [130–132]. Проте наявні систематичні огляди [133–135] та метааналізи РКД [136] свідчать про низьку якість цих доказів (*рівень доказовості 2++*). Крім того, дотримання режиму використання спінальних ортезів є низьким і демонструє велику варіабельність, зокрема, залежно від статі, хоча й пов'язану з ІМТ, віком та рівнем вертебрального болювого синдрому [137].

Ефективність протекторів стегна (*Hip protectors*) для зниження ризику переломів ПВСК також не є значною (*рівень доказовості 1++*), при цьому відмічена низька прихильність хворих до використання цієї стратегії [138].

**Рекомендація 8. Оптимізація способу життя (корекція модифікованих факторів ризику ОПП, профілактика падінь і раціональна фізична активність) рекомендована як обов'язковий компонент програм профілактики та лікування ПМП ОП (сила рекомендації В, рівень узгодженості 100 %).**

На сьогодні оптимізація раціону харчування з належним споживанням кальцію, вітаміну D та білків є важливою як для формування піку кісткової маси, так і для темпів її втрати в жінок у постменопаузі [139]. Різні керівництва щодо менеджменту остеопорозу рекомендують щоденний прийом 700–1200 мг кальцію та 400–800 МО вітаміну D [15, 16, 32, 33]. Очевидно, що потреба у цих необхідних для кісткової тканини нутрієнтах зростає з віком, зокрема, і в жінок у постменопаузі. Відповідно до Норм фізіологічних потреб населення України в основних харчових речовинах і енергії [140] добова потреба споживання кальцію для дорослих жінок становить 1100 мг/д (збільшується до 1300 мг/д для осіб віком 60 років і старше), вітаміну D — 5 мкг/д (200 МО/д), збільшується до 10 мкг/д (400 МО/д) для осіб віком 60 років і старше. Дослідження, проведені



останніми роками в Україні, встановили низький рівень споживання кальцію в раціонах харчування населення незалежно від віку та статі (середній рівень споживання жінками віком 50 років і старше становить 515,3 мг/д) [141] та велику частку дефіциту вітаміну D [142, 143].

Належний рівень надходження кальцію та вітаміну D може бути забезпечений як за рахунок раціону харчування, так і додаткового прийому дієтичних добавок. На сьогодні встановлено незначний, проте вірогідний вплив кальцію на МЩКТ (*рівень доказовості I++*) [144], проте його ефекти у зниженні ризику ОПП сумнівні [145]. Також суперечливими є результати метааналізів РКД щодо впливу додаткового споживання вітаміну D на ризик переломів і падінь в осіб літнього віку [146–149]. Проте результати сучасних високоякісних метааналізів демонструють незначний, але вірогідний вплив комбінованого використання кальцію та вітаміну D у зниженні ризику ОПП (*рівень доказовості I++*) [148–153].

Крім того, додаткове споживання кальцію та вітаміну D з метою оптимізації рівня їх надходження в організм, разом з антирезорбтивними агентами, може впливати на ефективність антиостеопоротичної терапії та зменшення ризику можливих побічних ефектів [143, 154–157].

За даними сучасних метааналізів, належний рівень споживання білків є також важливою стратегією у збереженні кісткової маси в жінок у постменопаузі та у хворих з ОПП [158–160]. Відповідно до Норм фізіологічних потреб населення України в основних харчових речовинах і енергії [140] добова потреба споживання білків для жінок віком 40–59 років становить 58–82 г/д залежно від групи (I–IV) фізичної активності. Сучасні керівництва щодо менеджменту остеопорозу [15] й висновки експертної групи *ESCEO* та *IOF* [161] свідчать про позитивний вплив раціонального споживання білків у профілактиці остеопорозу та його ускладнень, скороченні термінів відновлення хворих після ОПП.

**Рекомендація 9. Для ефективною профілактики та лікування ПМП ОП і зниження ризику ОПП рекомендовано споживання кальцію (1000–1200 мг/д), вітаміну D (400–800 МО/д) і білків (1,0–1,2 мг/кг маси тіла на добу) (сила рекомендації А, рівень узгодженості 98,9 %).**

### **Фармакологічне лікування постменопаузального остеопорозу Стратегії антиостеопоротичної терапії в Україні**

На сьогодні для лікування ПМП ОП використовують препарати з антирезорбтивною та анаболічною дією на кістку [88, 89]. До перших відносять бісфосфонати (БФ), деносумаб (антитіло до RANKL), менопаузальну гормональну терапію (МГТ), селективні модулятори рецепторів до естрогенів (СЕРМ, *Selective Estrogen Receptor Modulator, SERM*: ралоксифен, базедоксифен тощо), тиболон — селективний тканинний

регулятор естрогенної активності (СТЕАР, *Selective Tissue Estrogenic Activity Regulator, STEAR*); до других — фрагменти ПТГ (теріпаратид, ПТГ 1–34) та аналог білка, зв'язаного з ПТГ (абалопаратид), а також антитіло до склеростину (ромосозумаб). Препарати другої групи в Україні на сьогодні не зареєстровані, а препарати першої групи представлені пероральними (алендрона, ризедрона й ібандрона кислота) та парентеральними (ібандрона й золедрона кислота) БФ, деносумабом та МГТ у вигляді монотерапії естрогенами чи комбінованими естроген-гестагенними препаратами. Вибір антиостеопоротичних препаратів, шляху їх введення (пероральний або парентеральний) і тривалості курсів лікування залежить від конкретної клінічної ситуації та передбачає врахування профілів користі й ризику їх призначення, а також прихильності хворих до лікування.

#### *Бісфосфонати*

Бісфосфонати є найбільш вивченими препаратами з антирезорбтивною дією на кістку [163, 164]. Завдяки своїй спорідненості з гідроксиапатитом вони вбудовуються у кісткову тканину, а завдяки впливу на рівень протонної вакуолярної аденозинтрифосфатази (АТФази), порушенню цитоскелета та гофрованої облямівки остеокластів, що веде до втрати їх рухової активності та загибелі, спричиняє пригнічення темпів резорбції кісткової тканини. При надходженні в організм людини в кістці акумулюється до 50 % БФ, решта виводиться із сечею. Бісфосфонати протягом багатьох років залишаються в кістковому матриці в неактивному стані й поступово вивільнюються у процесі резорбції кістки. Їхня позитивна дія зберігається протягом декількох років після припинення лікування, що дає змогу розглянути можливість медикаментозних «канікул» в антиостеопоротичному лікуванні, це відрізняє їх від інших препаратів для лікування остеопорозу.

*Алендрона кислота* зареєстрована в Україні у пероральній формі в дозі 70 мг 1 раз на тиждень. Вона вірогідно зменшує ризик вертебральних і неverteбральних переломів, зокрема переломів ПВСК (*рівень доказовості I++*) [165] в жінок у постменопаузі та є найбільш широко вживаним БФ у світі. При прийомі алендронату слід дотримуватися певних інструкцій (зранку натщесерце, мінімум за 30 хвилин до їжі чи напоїв (за винятком води), у вертикальному положенні сидячи чи стоячи, запиваючи достатньою кількістю води, уникаючи одночасного прийому інших лікарських засобів).

*Ризедрона кислота* — інший пероральний БФ, який використовують у дозі 35 мг 1 раз на тиждень, має подібні до алендронату особливості при прийомі. На сьогодні продемонстрована ефективність ризедронату у зниженні ризику вертебральних і неverteбральних переломів (*рівень доказовості I++*) [166].

*Ібандрона кислота* на сьогодні в Україні доступна у двох формах: для перорального (150 мг 1 раз на місяць) та парентерального (3 мг щоквартально внутрішньовенно) прийому. Вірогідний ефект ібандронату продемонстрований щодо зниження ризику переломів

тіл хребців [167, 168], а також невертебральних переломів у жінок з показником Т шийки стегнової кістки  $\leq -3,0$  SD (ДРА) (*рівень доказовості 1+*) [169, 170], проте зменшення ризику переломів ПВСК не доведено. Пероральний ібандронат має подібні до інших пероральних БФ інструкції щодо прийому.

Порівняння ефективності й безпечності трьох пероральних БФ у 2-річному РКД *TRIO* [171] продемонструвало більш виражений ефект алендронату й ібандронату на динаміку МЩКТ хребта та порівнянню динаміку на рівні периферичного скелета. Проте щодієчний режим прийому ібандронової кислоти дозволяє значно поліпшити показники прихильності до антиостеопоротичного лікування.

Найчастішими побічними ефектами пероральних БФ є прояви з боку шлунково-кишкового тракту (абдомінальний біль, дисфагія, диспепсія, нудота, печія, запор чи діарея) та скелетно-м'язовий біль, рідше шкірні реакції.

*Золедронову кислоту* використовують для лікування ПМП ОП у дозі 5 мг один раз на рік внутрішньовенно. Результати проведених РКД підтвердили ефективність золедронової кислоти у зниженні ризику вертебральних, невертебральних переломів і переломів ПВСК [172] та смертності у хворих після переломів ПВСК (*рівень доказовості 1+*) [173].

Серед побічних ефектів золедронової кислоти найчастішими є гострофазові реакції, які можуть посилюватись при неадекватному забезпеченні кальцієм і дефіциті вітаміну D [157], у зв'язку з чим доцільне вимірювання їх рівнів у сироватці крові перед введенням золедронової кислоти. Рідше зустрічаються шлунково-кишкові розлади й інші побічні реакції.

Бісфосфонати протипоказані хворим з гіпокальціємією, підвищеною чутливістю до них, при вагітності та лактації, значних порушеннях функції нирок (ШКФ  $\leq 35$  мл/хв для алендронної та золедронової кислот і  $\leq 30$  мл/хв для ризедронової та ібандронової кислот). Перед ініціацією антиостеопоротичної терапії БФ слід також визначити кліренс креатиніну й моніторувати рівень креатиніну в осіб із групи ризику розвитку хронічної хвороби нирок. Пероральні БФ протипоказані особам з аномаліями стравоходу, які затримують нормальний пасаж їжі (наприклад, ахалазія стравоходу), діафрагмальною грижею, нездатністю стояти або сидіти протягом принаймні 30–60 хвилин (наприклад, виражений вертебральний больовий синдром при переломах тіл хребців).

Рідкими, проте вкрай важливими побічними ефектами БФ є розвиток остеонекрозу щелепи [174, 175] й атипові переломи стегнової кістки [176–178]. Ризик цих побічних ефектів є досить низьким [176, 178], відрізняється залежно від виду БФ, збільшується при тривалому їх використанні, особливо у пацієнтів із групи ризику (на тлі терапії глюкокортикоїдами, хіміопрепаратами, паління, прийому алкоголю тощо). Відміна БФ приводить до швидкого зниження ризику вищезазначених побічних реакцій. Пацієнти, які отримують БФ і планують хірургічні стоматологічні процедури,

повинні бути обізнані щодо можливих ризиків остеонекрозу щелепи [179]. Також під час лікування БФ має проводитися моніторинг симптомів, які можуть бути пов'язані з розвитком атипових переломів стегнової кістки (продромальні болі у паховій ділянці, стегні, сідниці чи попереку). При цьому слід зауважити, що абсолютний ризик атипових переломів при використанні БФ залишається низьким порівняно з ефективним зниженням ними ризику ОПП.

#### *Деносуаб*

Ще одним представником антиостеопоротичних препаратів з антирезорбтивною дією є деносуаб — повністю моноклональне антитіло людини, механізм дії якого пов'язаний з регуляцією ланцюга: ліганд рецептора ядерного фактора каппа-В (*RANKL, Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand*) — рецептор ядерного фактора каппа-В (*RANK*) — остеопротегерин (*OPG*). Деносуаб з високою афінністю та специфічністю, аналогічно до *OPG*, зв'язується з *RANKL* — одним із важливих регуляторів кісткової резорбції, який експресує остеобласти, запобігаючи активації його рецептора (*RANK*) на поверхні попередників остеокластів, що приводить до пригнічення проліферації й утворення зрілих остеокластів. Деносуаб на відміну від БФ не має пролонгованого ефекту, оскільки не накопичується, як БФ, у кістковій тканині, а циркулює в міжклітинній речовині.

Сучасні дослідження демонструють вірогідний ефект деносуабу у зниженні ризику вертебральних, невертебральних переломів загалом і переломів ПВСК зокрема (*рівень доказовості 1+*) [180, 181]. Деносуаб призначають у дозі 60 мг 1 раз на 6 місяців підшкірно.

Найбільш поширеними побічними ефектами при застосуванні деносуабу є скелетно-м'язовий біль і біль у кінцівках, рідше інфекційні шкірні захворювання (переважно целюліт) та гіпокальціємія. Остеонекроз щелепи і атипові переломи стегнової кістки можуть виникати й після лікування деносуабом, проте їх ризик залишається низьким [178]. Адекватне споживання кальцію і вітаміну D на тлі використання деносуабу дозволяє зменшити ризик гіпокальціємії та поліпшити віддалені результати антиостеопоротичного лікування [155, 156].

У зв'язку з відсутністю акумуляції деносуабу в кістковій тканині він, на відміну від БФ, не має ефекту післядії, має ефект відміни [182–184], який характеризується прогресуючою втратою кісткової тканини та збільшенням ризику переломів. Тому після завершення терапії деносуабом слід розглянути питання про продовження антиостеопоротичної терапії, зокрема, з використанням БФ, що можуть сповільнити темпи втрати кісткової тканини.

#### *Менопаузальна гормональна терапія (МГТ)*

Менопаузальна гормональна терапія (замісна гормональна терапія) передбачає використання естрогенгестагенних препаратів (комбінована терапія за умов природної менопаузи) чи естрогенів (монотерапія для

жінок з хірургічною менопаузою) [185–187]. Результати систематичних оглядів [188, 189] та метааналізів [190–192] підтверджують позитивну роль МГТ у профілактиці ОПП (*рівень доказовості I+*). У численних РКД продемонстровано позитивний вплив МГТ на МЩКТ [193–196]. Крім позитивного впливу МГТ на ризик вертебральних і невертебральних переломів вона має позитивний ефект відносно вираженості вегетосудинних і урогенітальних проявів постменопаузи, знижує ризик колоректального раку, проте збільшує ризик тромбоемболій, жовчнокам'яної хвороби, бронхіальної астми, серцево-судинних, цереброваскулярних захворювань, раку молочної залози тощо [186, 187].

Загалом МГТ вважається ефективною у профілактиці ОПП, проте у зв'язку з необхідністю тривалого її використання й низкою вищезазначених побічних ефектів її зазвичай рекомендують лише жінкам з високим ризиком ОПП, для яких інша антиостеопоротична терапія (БФ, деносумаб) непридатна [15, 212].

#### Тиболон

Тиболон, який відносять до групи СТЕАР, є синтетичним стероїдом зі структурою, відмінною від естрогенів і СЕРМ. Тиболон має різноспрямовану дію в різних тканинах після утворення активних метаболітів з естрогено-, прогестагено- й андрогеноподібними властивостями [197]. На сьогодні у метааналізі контрольованих досліджень продемонстровано позитивний вплив тиболону на МЩКТ поперекового відділу хребта та стегнової кістки (*рівень доказовості I+*), проте будь-яких його переваг у впливі на динаміку МЩКТ порівняно з МГТ не встановлено [197]. Результати наявних РКД підтверджують позитивний ефект тиболону у зниженні ризику вертебральних і невертебральних переломів [198]. До інших позитивних ефектів тиболону відносять зниження ризику інвазивного раку молочної залози й товстої кишки [199].

Тиболон призначають у дозі 2,5 мг/д (таблетка для перорального прийому) щоденно.

До побічних ефектів тиболону відносять біль у нижній частині живота, постменопаузальні кровотечі, дискомфорт у ділянці молочних залоз, порушення з боку шкіри та підшкірних тканин, набряки, збільшення маси тіла тощо. Важливими, хоча й нечастими побічними ефектами використання тиболону є збільшення ризику інсульту [199] та рецидиву раку молочних залоз [200].

Проведені мережеві метааналізи, які порівнювали ефективність різних антиостеопоротичних стратегій [201, 202], свідчать про найбільшу ефективність остеонаболічної терапії у зниженні ризику ОПП. При порівнянні ефективності антирезорбентів встановлені особливості залежно від віку, ступеня ризику ОПП, локалізації переломів. Згідно з даними недавнього мережевого метааналізу [201], зниження ризику переломів ПВСК встановлено для алендронату, золедронату, ризедронату, деносумабу, МГТ і кальцію в комбінації з вітаміном D [201], невертебральних переломів — при використанні деносумабу, алендронату, ризедронату, золедронату, тиболону, МГТ та вітаміну D [201], пере-

ломів тіл хребців — при застосуванні деносумабу, золедронату, ризедронату, алендронату, ібандронату, МГТ і тиболону [201]. Метааналізи та систематичні огляди, присвячені порівнянню фінансових витрат на лікування [203–206], підтверджують більше економічне навантаження при застосуванні деносумабу й остеонаболічної терапії, що обґрунтовує доцільність використання пероральних БФ як препаратів першої лінії для лікування ПМП ОП.

### Вибір стратегії антиостеопоротичного лікування залежно від ризику остеопоротичних переломів

На сьогодні доцільність ініціації антиостеопоротичної терапії й вибір препарату для лікування остеопорозу та його ускладнень базується, зокрема, на оцінках ризику ОПП. Найчастіше для цього обирають опитувальник 10-річної ймовірності основних ОПП та переломів стегнової кістки FRAX. Виділяють 4 категорії ризику ОПП: низький, помірний, високий та дуже високий [207–209]. Пацієнти з групи низького ризику ОПП (показник FRAX нижче від нижньої межі втручання для конкретної популяції, додаток 6) не потребують призначення антиостеопоротичної терапії. Для них рекомендованими є оптимізація споживання кальцію і вітаміну D у харчовому раціоні та режиму фізичної активності [208–213]. Деякі керівництва рекомендують за наявності інших скарг клімактеричного синдрому у жінки з низьким ризиком ОПП розглянути прийом МГТ. Повторна оцінка МЩКТ [208, 212] рекомендована через 5–10 років.

Особи з помірним ризиком ОПП (показники FRAX між нижньою та верхньою межею втручання, додаток 6) повинні бути направлені на ДРА для додаткового обстеження, переоцінки ризику ОПП та прийняття рішення щодо подальшої тактики ведення [15, 79, 80, 208–213]. Осіб з ризиком ОПП нижче від «порогу лікування» класифікують у групу низького ризику ОПП, вони не потребують медикаментозного лікування. Особи з ризиком ОПП вище від «порогу лікування» чи верхньої межі втручання за FRAX (додаток 6) залежно від отриманих результатів класифікуються у групу високого чи дуже високого ризику відповідно [208–212] і потребують призначення медикаментозного антиостеопоротичного лікування.

Для осіб із групи високого ризику ОПП на тлі оптимізації споживання кальцію та вітаміну D, дотримання адекватного режиму фізичної активності й використання стратегій, спрямованих на запобігання падінням, доцільним є використання пероральних БФ (перша лінія терапії) чи інших антирезорбентів (ін'єкційні БФ чи деносумаб за наявності обмежень щодо призначення чи побічних ефектів при використанні пероральних БФ). Згідно з рекомендаціями сучасних керівництв щодо менеджменту остеопорозу [208, 212] оцінка ефективності антиостеопоротичної терапії за допомогою ДРА має проводитися через 2 роки лікування.

На сьогодні тривають дискусії щодо визначення поняття «дуже високий ризик» ОПП. У різних керів-

ництвах його визначають на підставі різних критеріїв, зокрема:

— FRAX (з використанням вік-залежного чи гібридного частково вік-асоційованого підходу, а саме при перевищенні «порогу лікування» на 20 чи 60 %) [15, 32, 208, 211, 212];

— показника T за даними ДРА (показник  $T \leq -3,5 \text{ SD}$  [213] чи  $T \leq -4,0 \text{ SD}$  [214] незалежно від наявності переломів);

— перелому (недавнього основного ОПП [185], перелому тіла хребця протягом останніх 2 років [213] чи  $\geq 2$  малотравматичних вертебральних переломів в анамнезі будь-коли [213]);

— комбінації декількох вищезазначених критеріїв:

1) ОПП та показник T за даними ДРА (більше ніж 1 вертебральний перелом в анамнезі та показник  $T \leq -2,5 \text{ SD}$  [215] чи 1 виражений або 2 і більше помірних переломів тіл хребців і показник  $T \leq -1,5 \text{ SD}$  [214]);

2) ОПП та FRAX (нешодавній ОПП та FRAX для ОПП  $\geq 30\%$ ) [216].

Для хворих із групи дуже високого ризику ОПП на тлі оптимізації споживання кальцію та вітаміну D, дотримання адекватного режиму фізичної активності й використання стратегій, спрямованих на запобігання падінням, для ініціації антиостеопоротичної терапії слід використовувати остеонаболічні агенти з подальшим продовженням терапії антирезорбентами. Подібний підхід ґрунтується на результатах недавніх РКД, які демонструють значні переваги остеонаболічних агентів порівняно з антирезорбентами [217–219], щодо динаміки МЩКТ поперекового відділу хребта та ПВСК на тлі лікування.

На сьогодні в Україні остеонаболічні агенти для лікування остеопорозу не зареєстровані, що є викликом для адекватного менеджменту ПМП ОП. Проте за умов відсутності можливостей у використанні остеонаболічних агентів для лікування пацієнта з групи дуже високого ризику ОПП препаратами вибору можуть бути парентеральні БФ (зокрема, золедронова кислота) чи деносумаб [212]. На сьогодні немає чітких рекомендацій щодо термінів повторної оцінки МЩКТ у пацієнтів дуже високого ризику ОПП, проте за рекомендаціями ISCD [21] потреба у повторному проведенні ДРА повинна визначатися обґрунтованою думкою лікаря.

**Рекомендація 10. Вибір медикаментозного лікування ПМП ОП та його ускладнень (рис. 2) рекомендовано проводити залежно від ризику ОПП, побічних ефектів лікарських засобів, наявності супутньої соматичної патології й уподобань пацієнта (сила рекомендації D, рівень узгодженості 98,9 %).**

**10.1. Особам з низьким ризиком ОПП за FRAX рекомендовано належне споживання кальцію, вітаміну D і білків, раціональна фізична активність з контролем ДРА через 3–5 років (сила рекомендації A, рівень узгодженості 100 %).**

**10.2. Особам з помірним ризиком за FRAX рекомендовано проведення ДРА з переоцінкою ризику ОПП та**

**прийняттям рішення щодо подальшої тактики ведення (сила рекомендації B, рівень узгодженості 100 %).**

**10.3. Пацієнтам з високим ризиком ОПП рекомендований прийом пероральних БФ (перша лінія терапії), ін'єкційних БФ чи деносумабу (друга лінія терапії) чи МГТ (третя лінія терапії) на тлі належного споживання кальцію, вітаміну D і білків, програм фізичної терапії з контролем ДРА через 1–2 роки (сила рекомендації B, рівень узгодженості 97,8 %).**

**10.4. Особи з показником  $T \leq -4,0 \text{ SD}$ , переломом ПВСК чи тіла хребця протягом останнього року, показником FRAX вище від верхньої межі втручання (додаток б) є особами з дуже високим ризиком ОПП. Їм рекомендований прийом золедронові кислоти або деносумабу на тлі належного споживання кальцію, вітаміну D і білків, програм фізичної терапії з контролем ДРА через 1 рік (сила рекомендації D, рівень узгодженості 97,8 %).**

### **Тривалість і моніторинг ефективності й безпечності антиостеопоротичної терапії**

У зв'язку зі збільшенням частоти таких інвалідизуючих побічних ефектів антиостеопоротичної терапії, як остеонекроз щелепи й атипові переломи стегнової кістки, при тривалому лікуванні остеопорозу актуальним є не тільки зменшення ризику ОПП, але й безпечність терапії [220]. На сьогодні відомо, що БФ завдяки механізму своєї дії акумулюються у кістковій тканині протягом тривалого проміжку часу і мають ефект післядії. Цей важливий ефект дозволяє розглядати можливі медикаментозні «канікули» в лікуванні хворого з остеопорозом. Оскільки більшість РКД щодо ефективності й безпечності антиостеопоротичної терапії проведені протягом 3–5 років і лише деякі з них тривали 9–10 років, питання про доцільність лікування повинно вирішуватись індивідуально, з урахуванням користі та ризиків для пацієнта. На сьогодні ефективність і безпечність продовження антиостеопоротичної терапії більше ніж 10 років у РКД не вивчалися, тому її доцільність повинна зважено обґрунтовуватися. З огляду на вищезазначене на сьогодні обґрунтованою є тривалість терапії БФ 3–5 років (3 роки для золедронові кислоти і 5 років для алендронату, ібандронату та ризедронату) (рівень доказовості 1+), це відображено також в інших керівництвах щодо менеджменту остеопорозу [32, 221, 222].

Згідно із сучасними уявленнями, зміни в антиостеопоротичному лікуванні можуть бути обґрунтовані:

- 1) побічними ефектами антиостеопоротичних препаратів (див. вище);
- 2) неадекватним ефектом від лікування (зокрема, і через порушення прихильності до нього);
- 3) досягненням ефекту лікування.

На сьогодні, за даними експертів IOF [223], адекватність відповіді на антиостеопоротичне лікування оцінюють за допомогою наявності двох критеріїв: перелому під час курсу лікування та динаміки МЩКТ (за умови дотримання прихильності пацієнта до лікування):

- 1) неадекватна відповідь — інцидент перелому та зниження МЩКТ більше ніж на 2 %;

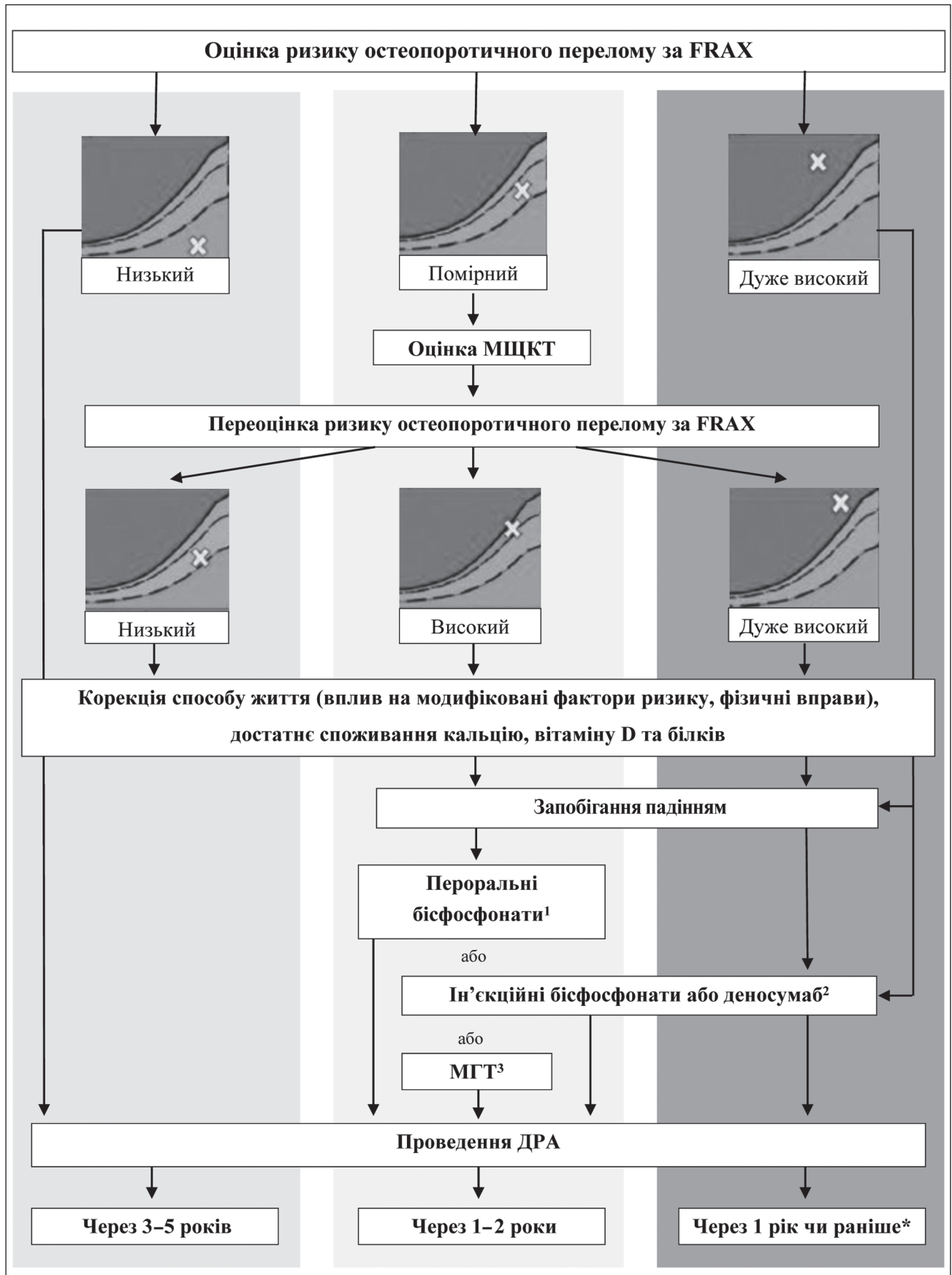


Рисунок 2. Алгоритм менеджменту ПМП ОП

Примітки: \* — обґрунтовано думкою лікаря; <sup>1</sup> — перша лінія терапії; <sup>2</sup> — друга лінія терапії; <sup>3</sup> — третя лінія терапії.

2) можливо неадекватна відповідь — інцидент перелому або зниження МЩКТ більше ніж на 2 %;

3) адекватна відповідь — відсутність перелому та відсутність зниження МЩКТ більше ніж на 2 %.

Рішення про відміну антиостеопоротичного лікування повинно прийматися на основі комплексної оцінки стану хворого з аналізом ризику ОПП (за FRAX) та інших факторів ризику, показників МЩКТ, наявності ОПП до ініціації терапії та на тлі її прийому.

В осіб з високим та дуже високим ризиком ОПП: 1) за оцінкою FRAX відповідно до української її версії; 2) із системним остеопорозом ( $T \leq -2,5$  SD); 3) із переломом ПВСК чи хребця в анамнезі; 4) з низькотравматичним переломом на тлі антиостеопоротичного лікування (при підтвердженні прихильності до нього); 5) із захворюваннями та станами, які ведуть до втрати кісткової тканини (розвитку вторинного остеопорозу), при прийомі лікарських засобів, які негативно впливають на стан кісткової тканини (середні та високі дози глюкокортикоїдів тощо), — антиостеопоротична терапія повинна продовжуватися тривало з урахуванням ризиків та переваг.

Відміна терапії БФ призводить до негативної динаміки МЩКТ, збільшення темпів кісткового ремоделювання за даними БМКР та ризику ОПП через 2–3 роки при використанні алендронату [224, 225], через 1–2 роки при використанні ризедронату [226, 227] та ібандронату [228]. Деяко менша динаміка МЩКТ встановлена при відміні терапії золедронатом [229]. Натомість відміна демосуабу веде до швидкої й вираженої втрати МЩКТ та збільшення ризику ОПП [182, 230]. У зв'язку з відомою властивістю БФ накопичуватись у кістковій тканині після завершення прийому, їх застосування може бути перерване за умови досягнення ефекту лікування. На відміну від них використання інших стратегій антиостеопоротичного лікування (демосуаб, МГТ тощо) через так званий ефект відміни (*rebound effect*) [230] потребує призначення інших стратегій антиостеопоротичного лікування (зокрема, БФ), які можуть частково цей ефект зменшити [231–234].

Після завершення курсу антиостеопоротичного лікування за умови низького ризику ОПП і відсутності остеопорозу ( $T \leq -2,5$  SD) за даними ДРА переоцінку ризику ОПП та оцінку МЩКТ слід проводити через 1–2 роки індивідуально. За умови необхідності продовження курсу лікування вибір препарату здійснюють з урахуванням ризику ОПП, показників МЩКТ, перелому перед та під час лікування, супутніх захворювань і станів, які ведуть до розвитку остеопорозу та його ускладнень.

**Рекомендація 11.** *Тривалість антиостеопоротичної терапії рекомендовано обґрунтовувати ризиком ОПП на початку та під час лікування, наявністю захворювань і станів з доведеним негативним впливом на кісткову тканину. Антиостеопоротична терапія може тривати до 5 років для пероральних БФ та 3 років для ін'єкційних БФ і деносуабу, хоча вона може*

*бути продовжена за наявності високого ризику ОПП (сила рекомендації В, рівень узгодженості 97,8 %).*

**Рекомендація 12.** *Після завершення курсу лікування деносуабом рекомендовано продовження терапії БФ (сила рекомендації А, рівень узгодженості 98,9 %).*

**Рекомендація 13.** *Зміни в терапії ПМП ОП та його ускладнень рекомендовано обґрунтовувати побічними ефектами лікарських стратегій, низькою прихильністю пацієнтів до антиостеопоротичного лікування, неефективністю обраної стратегії лікування чи досягненням ефекту лікування (сила рекомендації С, рівень узгодженості 98,9 %).*

## Хірургічні методи лікування остеопоротичних переломів

У зв'язку з негативним впливом переломів ПВСК на показники виживання та якості життя хворих важливим методом є їх своєчасне оперативне лікування [235–237]. Сучасні систематичні огляди й метааналізи [237–240] свідчать про важливу роль хірургічних методів лікування, зокрема тотального ендопротезування кульшового суглоба, у зниженні показників летальності, відновленні функцій та збереженні якості життя хворих з переломами ПВСК.

Найбільш вживаними хірургічними методами лікування компресійних переломів тіл хребців є черезшкірна вертебропластика (ЧШ-ВП, яка полягає у введенні в тіло хребця кісткового цементу) та черезшкірна балонна кіфопластика (процедура, аналогічна до вертебропластики, але перед введенням кісткового цементу в ушкоджене тіло хребця вводять балон, який там розправляється).

На сьогодні позитивні результати ЧШ-ВП у лікуванні хворих з вертебральними переломами є непереконливими. Метааналіз РКД [241] не підтверджує її переваг порівняно з імітацією операції щодо зменшення больового синдрому, порушення працездатності та якості життя у хворих у гострому та підгострому періодах після переломів тіл хребців (*рівень доказовості I++*) при збільшенні частоти побічних реакцій. Опубліковані пізніше метааналізи РКД [242, 243] з аналізом дослідження *VAPOUR (Vertebroplasty for Acute Painful Osteoporotic fractures)* [244] продемонстрували, що ЧШ-ВП була ефективною лише у пацієнтів з ОПП тіл хребців у гострому періоді після перелому, які мали стійкий і виражений вертебральний больовий синдром. Нещодавній байєсівський метааналіз, проведений з метою ідентифікації оптимального хірургічного методу лікування вертебральних переломів (ЧШ-ВП, балонна кіфопластика та нехірургічні методи) [245], продемонстрував найбільшу ефективність ЧШ-ВП у зменшенні больового синдрому та поліпшенні якості життя хворих, балонної кіфопластики — у зниженні ризику повторних переломів на оперованому рівні хребта, а нехірургічних методів лікування — у зниженні ризику переломів суміжних тіл хребців.

**Рекомендація 14.** *Пацієнтам із переломом шийки стегнової кістки рекомендовано хірургічне лікування, перевагу слід надати ендопротезуванню кульшового суглоба (сила рекомендації А, рівень узгодженості 100 %).*

**Рекомендація 15.** *Питання про можливість хірургічного лікування остеопоротичних переломів тіл хребців рекомендовано розглянути при неефективному купіруванні стійкого вертебрального болювального синдрому за допомогою консервативних методів лікування. Рішення слід прийняти після детального ознайомлення пацієнта щодо ризиків надання переваг оперативного лікування, перевагу слід надати ЧШ-ВП (сила рекомендації А, рівень узгодженості 97,8 %).*

## Висновки

Оновлені українські Рекомендації щодо діагностики, профілактики та лікування ПМП ОП, розроблені на ґрунті ретельного аналізу й синтезу сучасних літературних даних щодо цього питання, містять розділи про діагностику та диференційну діагностику ПМП ОП, оцінку ризику остеопоротичних переломів, роль біохімічних маркерів кісткового ремоделювання у менеджменті ПМП ОП, сучасні стратегії антиостеопоротичного лікування. Рекомендації складаються з 15 основних положень, є важливим інструментом для менеджменту ПМП ОП і рекомендовані до використання у практичній охороні здоров'я лікарями різного фаху.

**Конфлікт інтересів та фінансова підтримка.** Автори декларують відсутність конфлікту інтересів та будь-якої фінансової підтримки при створенні цих Рекомендацій. Їх публікація була схвалена президією Української асоціації остеопорозу, президією Наукового медичного товариства геронтологів і геріатрів України, вченою радою ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» (протокол № 6 від 07.08.2023). Робота експертної групи та переклад статті англійською мовою виконані за підтримки Української асоціації остеопорозу.

**Подяки.** Автори висловлюють подяку своєму колезі професору В.В. Поворознюку (22.10.1954 — 12.06.2021), який тривалий час був президентом Української асоціації остеопорозу, ініціатором численних наукових досліджень в Україні щодо проблеми, розробником перших українських рекомендацій щодо менеджменту остеопорозу.

**Інформація про внесок кожного автора у підготовку статті.** *Григор'єва Н.В.* — розробка концепції та дизайну Рекомендацій, літературний пошук, написання тексту, формулювання основних положень Рекомендацій і їх голосування, корекція тексту; *Коваленко В.М.* — розробка концепції, дизайну й основних положень Рекомендацій, їх голосування, корегування тексту; *Корж М.О.* — розробка концепції, дизайну й основних положень Рекомендацій, їх голосування, корегування тексту; *Татарчук Т.Ф.* — формулювання

основних положень Рекомендацій та їх голосування, корегування тексту; *Дедух Н.В.* — літературний пошук, написання тексту Рекомендацій, голосування їх положень, корегування тексту; *Страфун С.С.* — голосування положень Рекомендацій, корегування тексту; *Дубоссарська З.М.* — голосування положень Рекомендацій, корегування тексту; *Проценко Г.М.* — голосування положень Рекомендацій, корегування тексту; *Калашніков А.В.* — літературний пошук, голосування положень Рекомендацій, корегування тексту; *Мусієнко А.С.* — літературний пошук і написання тексту Рекомендацій, голосування їх положень, корегування тексту; *Регада С.І.* — літературний пошук, голосування положень Рекомендацій, корегування тексту; *Єфіменко О.О.* — голосування положень Рекомендацій, корегування тексту; *Чайківська Е.Ф.* — голосування положень Рекомендацій, корегування тексту.

## References

1. International Osteoporosis Foundation. About Osteoporosis. Available from: <https://www.osteoporosis.foundation/health-professionals/about-osteoporosis>. Accessed: 2023 Aug 25.
2. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med.* 1993 Jun;94(6):646-50. doi: 10.1016/0002-9343(93)90218-e.
3. WHO. Disorders of bone density and structure. In: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision; Chapter XIII: Diseases of the musculoskeletal system and connective tissue. M80-M85. Available from: <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/M80>. Accessed: 2023 Aug 30.
4. Akkawi I, Zmerly H. Osteoporosis: Current Concepts. *Joints.* 2018 Jun 14;6(2):122-127. doi: 10.1055/s-0038-1660790.
5. WHO. Menopause. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/menopause>. Accessed: 2023 Aug 30.
6. Hill K. The demography of menopause. *Maturitas.* 1996 Mar;23(2):113-27. doi: 10.1016/0378-5122(95)00968-x.
7. Kanis JA, Norton N, Harvey NC, et al. SCOPE 2021: a new scorecard for osteoporosis in Europe. *Arch Osteoporos.* 2021 Jun 2;16(1):82. doi: 10.1007/s11657-020-00871-9.
8. Povoroznyuk VV, Dzerovich NI, Karasevska TA. Bone mineral density in Ukrainian women of different ages. *Diseases of the musculoskeletal system in people of different ages (selected lectures, reviews, articles); Vol 3.* Kyiv: 2014. pp. 38-48.
9. Verner IE, editor. Statistical yearbook 2021. Kyiv: State service of statistics of Ukraine; 2022. 447 p.
10. Povoroznyuk VV, Grygorieva NV, Kanis JA, et al. Epidemiology of Hip Fractures in Two Regions of Ukraine. *J Osteoporos.* 2018 Jun 3;2018:7182873. doi: 10.1155/2018/7182873.
11. Povoroznyuk VV, Grygorieva NV, Kanis JA, et al. Epidemiology of hip fracture and the development of FRAX in Ukraine. *Arch Osteoporos.* 2017 Dec;12(1):53. doi: 10.1007/s11657-017-0343-2.

12. Eastell R, O'Neill TW, Hofbauer LC et al. Postmenopausal osteoporosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Sep 29;2:16069. doi: 10.1038/nrdp.2016.69.
13. Bhatnagar A, Kekatpure AL. Postmenopausal Osteoporosis: A Literature Review. *Cureus*. 2022 Sep 20;14(9):e29367. doi: 10.7759/cureus.29367.
14. Brown JP. Long-Term Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2021 Jun;36(3):544-552. doi: 10.3803/EnM.2021.301.
15. 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 Jan;30(1):3-44. doi: 10.1007/s00198-018-4704-5.
16. Kovalenko VM, Povoroznyuk VV, Bortkevich OP and others. Guidance for diagnostic, prevention and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Ukrainian Journal of Rheumatology*. 2009;(3):23-39.
17. World Health Organization. WHO handbook for guideline development, 2nd ed. Switzerland: World Health Organization; 2014. 167 p.
18. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008 Apr 26;336(7650):924-6. doi: 10.1136/bmj.39489.470347.AD.
19. Varyvonchik DV, Hoyda NG, Horbenko GV, et al., authors; Ross G, Novichkova O, editors. Guide for developers of clinical recommendations/medical standards. Kyiv: NICARE; 2006. 166 p.
20. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al.; AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in health-care. *CMAJ* 2010;182:E839-842.
21. ISDC. 2019 ISCD Official Positions. Adults. Available from: <https://iscd.org/learn/official-positions/adult-positions>. Accessed: 2023 Aug 30.
22. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Oden A, Melton LJ 3rd, Khaltayev N. A reference standard for the description of osteoporosis. *Bone*. 2008 Mar;42(3):467-75. doi: 10.1016/j.bone.2007.11.001.
23. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. The use of multiple sites for the diagnosis of osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2006;17(4):527-34. doi: 10.1007/s00198-005-0014-9.
24. Leslie WD, Lix LM, Tsang JF, Caetano PA; Manitoba Bone Density Program. Single-site vs multisite bone density measurement for fracture prediction. *Arch Intern Med*. 2007 Aug 13-27;167(15):1641-7. doi: 10.1001/archinte.167.15.1641.
25. Osteopenia: International Classification of Diseases for Mortality and Morbidity Statistics, 11th Revision, v2023-01. Available from: <https://www.findacode.com/icd-11/block-611604654.html>. Accessed: 2023 Aug 30.
26. Kendler DL, Compston J, Carey JJ, Wu CH, Ibrahim A, Lewiecki EM. Repeating Measurement of Bone Mineral Density when Monitoring with Dual-energy X-ray Absorptiometry: 2019 ISCD Official Position. *J Clin Densitom*. 2019 Oct-Dec;22(4):489-500. doi: 10.1016/j.jocd.2019.07.010.
27. Borges JLC, Sousa da Silva M, Ward RJ, Diemer KM, Yeap SS, Lewiecki EM. Repeating Vertebral Fracture Assessment: 2019 ISCD Official Position. *J Clin Densitom*. 2019 Oct-Dec;22(4):484-488. doi: 10.1016/j.jocd.2019.07.005.
28. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ*. 1996 May 18;312(7041):1254-9. doi: 10.1136/bmj.312.7041.1254.
29. Johnell O, Kanis JA, Oden A, et al. Predictive value of BMD for hip and other fractures. *J Bone Miner Res*. 2005 Jul;20(7):1185-94. doi: 10.1359/JBMR.050304.
30. Siris ES, Miller PD, Barrett-Connor E, et al. Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment. *JAMA*. 2001 Dec 12;286(22):2815-22. doi: 10.1001/jama.286.22.2815.
31. Eriksen EF. Treatment of osteopenia. *Rev Endocr Metab Disord*. 2012 Sep;13(3):209-23. doi: 10.1007/s1154-011-9187-z.
32. Compston J, Cooper A, Cooper C, et al.; National Osteoporosis Guideline Group (NOGG). UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos*. 2017 Dec;12(1):43. doi: 10.1007/s11657-017-0324-5.
33. LeBoff MS, Greenspan SL, Insogna KL, et al. The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2022 Oct;33(10):2049-2102. doi: 10.1007/s00198-021-05900-y.
34. Salari N, Darvishi N, Bartina Y, et al. Global prevalence of osteoporosis among the world older adults: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res*. 2021 Nov 13;16(1):669. doi: 10.1186/s13018-021-02821-8.
35. Aspray TJ, Hill TR. Osteoporosis and the Ageing Skeleton. *Subcell Biochem*. 2019;91:453-476. doi: 10.1007/978-981-13-3681-2\_16.
36. Boussein ML, Eastell R, Lui LY, et al.; FNHI Bone Quality Project. Change in Bone Density and Reduction in Fracture Risk: A Meta-Regression of Published Trials. *J Bone Miner Res*. 2019 Apr;34(4):632-642. doi: 10.1002/jbmr.3641.
37. Svejme O, Ahlborg HG, Nilsson JE, Karlsson MK. Low BMD is an independent predictor of fracture and early menopause of mortality in post-menopausal women--a 34-year prospective study. *Maturitas*. 2013 Apr;74(4):341-5. doi: 10.1016/j.maturitas.2013.01.002.
38. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone*. 2004 Aug;35(2):375-82. doi: 10.1016/j.bone.2004.03.024.
39. Johnson NA, Stirling ER, Divall P, Thompson JR, Ullah AS, Dias JJ. Risk of hip fracture following a wrist fracture--A meta-analysis. *Injury*. 2017 Feb;48(2):399-405. doi: 10.1016/j.injury.2016.11.002.
40. Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. A family history of fracture and fracture risk: a meta-analysis. *Bone*. 2004 Nov;35(5):1029-37. doi: 10.1016/j.bone.2004.06.017.



41. De Laet C, Kanis JA, Odén A, et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2005 Nov;16(11):1330-8. doi: 10.1007/s00198-005-1863-y.
42. Kaze AD, Rosen HN, Paik JM. A meta-analysis of the association between body mass index and risk of vertebral fracture. *Osteoporos Int.* 2018 Jan;29(1):31-39. doi: 10.1007/s00198-017-4294-7.
43. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2005 Feb;16(2):155-62. doi: 10.1007/s00198-004-1640-3.
44. Shen GS, Li Y, Zhao G, et al. Cigarette smoking and risk of hip fracture in women: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Injury.* 2015 Jul;46(7):1333-40. doi: 10.1016/j.injury.2015.04.008.
45. Kanis JA, Johansson H, Johnell O, et al. Alcohol intake as a risk factor for fracture. *Osteoporos Int.* 2005 Jul;16(7):737-42. doi: 10.1007/s00198-004-1734-y.
46. Asoudeh F, Salari-Moghaddam A, Larijani B, Esmaillzadeh A. A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies on the association between alcohol intake and risk of fracture. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2022;62(20):5623-5637. doi: 10.1080/10408398.2021.1888691.
47. Ke Y, Hu H, Zhang J, et al. Alcohol Consumption and Risk of Fractures: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Adv Nutr.* 2023 Jul;14(4):599-611. doi: 10.1016/j.advnut.2023.03.008.
48. Cheraghi Z, Doosti-Irani A, Almasi-Hashiani A, et al. The effect of alcohol on osteoporosis: A systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Depend.* 2019 Apr 1;197:197-202. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2019.01.025.
49. Zhou J, Liu B, Qin MZ, Liu JP. Fall Prevention and Anti-Osteoporosis in Osteopenia Patients of 80 Years of Age and Older: A Randomized Controlled Study. *Orthop Surg.* 2020 Jun;12(3):890-899. doi: 10.1111/os.12701.
50. Anagnostis P, Siolos P, Gkekas NK, et al. Association between age at menopause and fracture risk: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine.* 2019 Feb;63(2):213-224. doi: 10.1007/s12020-018-1746-6.
51. Xue AL, Wu SY, Jiang L, Feng AM, Guo HF, Zhao P. Bone fracture risk in patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017 Sep;96(36):e6983. doi: 10.1097/MD.0000000000006983.
52. Chen B, Cheng G, Wang H, Feng Y. Increased risk of vertebral fracture in patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016 Nov;95(45):e5262. doi: 10.1097/MD.0000000000005262.
53. Jin S, Hsieh E, Peng L, et al. Incidence of fractures among patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2018 Jun;29(6):1263-1275. doi: 10.1007/s00198-018-4473-1.
54. Napoli N, Conte C. Bone fragility in type 1 diabetes: new insights and future steps. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022 Jul;10(7):475-476. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00137-1.
55. Starup-Linde J, Hygum K, Harsluf T, Langdahl B. Type 1 Diabetes and Bone Fragility: Links and Risks. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2019 Dec 3;12:2539-2547. doi: 10.2147/DMSO.S191091.
56. Leslie WD, Rubin MR, Schwartz AV, Kanis JA. Type 2 diabetes and bone. *J Bone Miner Res.* 2012 Nov;27(11):2231-7. doi: 10.1002/jbmr.1759. Epub 2012 Sep 28. Erratum in: *J Bone Miner Res.* 2017 Nov;32(11):2319.
57. De Araújo IM, Moreira MLM, de Paula FJA. Diabetes and bone. *Arch Endocrinol Metab.* 2022 Nov 11;66(5):633-641. doi: 10.20945/2359-3997000000552.
58. Delitala AP, Scuteri A, Doria C. Thyroid Hormone Diseases and Osteoporosis. *J Clin Med.* 2020 Apr 6;9(4):1034. doi: 10.3390/jcm9041034.
59. Arvind C, Ragul B, Sudha M. Prevalence of premenopausal osteoporosis in hypothyroid patients. *Int J Adv Med.* 2020;7(3):431-434. doi: 10.18203/2349-3933.ijam20200653.
60. Lewandowski K, Kaniewska M, Więcek M, et al. Risk Factors for Osteoporosis among Patients with Inflammatory Bowel Disease-Do We Already Know Everything? *Nutrients.* 2023 Feb 24;15(5):1151. doi: 10.3390/nu15051151.
61. van Bodegraven AA, Bravenboer N. Perspective on skeletal health in inflammatory bowel disease. *Osteoporos Int.* 2020 Apr;31(4):637-646. doi: 10.1007/s00198-019-05234-w.
62. Rolvien T, Stürznickel J, Schmidt FN, et al. Comparison of Bone Microarchitecture Between Adult Osteogenesis Imperfecta and Early-Onset Osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 2018 Nov;103(5):512-521. doi: 10.1007/s00223-018-0447-8.
63. Steinman J, Shibli-Rahhal A. Anorexia Nervosa and Osteoporosis: Pathophysiology and Treatment. *J Bone Metab.* 2019 Aug;26(3):133-143. doi: 10.11005/jbm.2019.26.3.133.
64. Batteux B, Bennis Y, Bodeau S, et al. Associations between osteoporosis and drug exposure: A post-marketing study of the World Health Organization pharmacovigilance database (VigiBase®). *Bone.* 2021 Dec;153:116137. doi: 10.1016/j.bone.2021.116137.
65. Mortensen SJ, Mohamadi A, Wright CL, et al. Medications as a Risk Factor for Fragility Hip Fractures: A Systematic Review and Meta-analysis. *Calcif Tissue Int.* 2020 Jul;107(1):1-9. doi: 10.1007/s00223-020-00688-1.
66. Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res.* 2004 Jun;19(6):893-9. doi: 10.1359/JBMR.040134.
67. Li L, Bensing S, Falhammar H. Rate of fracture in patients with glucocorticoid replacement therapy: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine.* 2021 Oct;74(1):29-37. doi: 10.1007/s12020-021-02723-z.
68. Loke YK, Gilbert D, Thavarajah M, Blanco P, Wilson AM. Bone mineral density and fracture risk with long-term use of inhaled corticosteroids in patients with asthma: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2015 Nov 24;5(11):e008554. doi: 10.1136/bmjopen-2015-008554.
69. Zhang YS, Zheng YD, Yuan Y, Chen SC, Xie BC. Effects of Anti-Diabetic Drugs on Fracture Risk: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Oct 14;12:735824. doi: 10.3389/fendo.2021.735824.

70. Ruanpeng D, Ungprasert P, Sangtian J, Harindhanavudhi T. Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors and fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2017 Sep;33(6). doi: 10.1002/dmrr.2903.
71. Chai S, Liu F, Yang Z, et al. Risk of Fracture With Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors, Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists, or Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Network Meta-analysis Combining 177 Randomized Controlled Trials With a Median Follow-Up of 26 weeks. *Front Pharmacol*. 2022 Jul 1;13:825417. doi: 10.3389/fphar.2022.825417.
72. Mercurio M, de Filippis R, Spina G, et al. The use of antidepressants is linked to bone loss: A systematic review and metanalysis. *Orthop Rev (Pavia)*. 2022 Oct 13;14(6):38564. doi: 10.52965/001c.38564.
73. Azimi Manavi B, Stuart AL, Pasco JA, et al. Use of antipsychotic medication and its relationship with bone mineral density: A population-based study of men and women. *Front Psychiatry*. 2023 Jan 5;13:1004366. doi: 10.3389/fpsyt.2022.1004366.
74. Handa K, Kiyohara S, Yamakawa T, et al. Bone loss caused by dopaminergic degeneration and levodopa treatment in Parkinson's disease model mice. *Sci Rep*. 2019 Sep 24;9(1):13768. doi: 10.1038/s41598-019-50336-4.
75. Köhler-Forsberg O, Rohde C, Nierenberg AA, Østergaard SD. Association of lithium treatment with the risk of osteoporosis in patients with bipolar disorder. *JAMA Psychiatry*. 2022 May 1;79(5):454-463. doi: 10.1001/jama-psychiatry.2022.0337.
76. Poly TN, Islam MM, Yang HC, Li YJ. Association between benzodiazepines use and risk of hip fracture in the elderly people: A meta-analysis of observational studies. *Joint Bone Spine*. 2020 May;87(3):241-249. doi: 10.1016/j.jbspin.2019.11.003.
77. da Maia TF, de Camargo BG, Pereira ME, de Oliveira CS, Guiloski IC. Increased Risk of Fractures and Use of Proton Pump Inhibitors in Menopausal Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Oct 19;19(20):13501. doi: 10.3390/ijerph192013501.
78. Kanis JA, Johansson H, Harvey NC, McCloskey EV. A brief history of FRAX. *Arch Osteoporos*. 2018 Oct 31;13(1):118. doi: 10.1007/s11657-018-0510-0.
79. Povoroznyuk V, Grygorieva N, Kanis J, McCloskey E, Johansson H. Ukrainian Version of FRAX: from creation to validation. *Pain, Joints, Spine*. 2021;(3):5-14. doi: 10.22141/2224-1507.3.23.2016.85000.
80. Povoroznyuk V, Grygorieva N, Johansson H, et al. FRAX-Based Intervention Thresholds for Osteoporosis Treatment in Ukraine. *J Osteoporos*. 2021 Jun 10;2021:2043479. doi: 10.1155/2021/2043479.
81. Giangregorio LM, Leslie WD, Lix LM, et al. FRAX underestimates fracture risk in patients with diabetes. *J Bone Miner Res*. 2012 Feb;27(2):301-8. doi: 10.1002/jbmr.556.
82. Grygorieva N, Musiienko A, Zaverukha N, Bystrytska M, Povoroznyuk R. Bone mineral density and probability of osteoporotic fractures in women with type ii diabetes mellitus. *Wiad Lek*. 2022;75(12):2920-2925. doi: 10.36740/WLek202212105.
83. Mok CC, Tse SM, Chan KL, Ho LY. Estimation of fracture risk by the FRAX tool in patients with systemic lupus erythematosus: a 10-year longitudinal validation study. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2022 Feb 9;14:1759720X221074451. doi: 10.1177/1759720X221074451.
84. Kwok WS, Chung HY. Review Article on the Relationship between Spondyloarthritis and Osteoporosis. *Journal of Clinical Rheumatology and Immunology*. 2022;22(2):54-58. doi: 10.1142/S2661341722300117.
85. Mok CC, Ho LY, Tse SM, et al. POS0171 Underestimation Of The Fracture Risk By The Frax Formula In Chronic Glucocorticoid Users: A 10-Year Longitudinal Validation Study. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2021;80:298. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-eular.3400.
86. Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. *Osteoporos Int*. 2011 Mar;22(3):809-16. doi: 10.1007/s00198-010-1524-7.
87. El Miedany Y. FRAX: re-adjust or re-think. *Arch Osteoporos*. 2020 Sep 28;15(1):150. doi: 10.1007/s11657-020-00827-z.
88. Povoroznyuk VV, Grygorieva NV, Orlyk TV, Nyshkumai OI, Dzerovich NI, Balatskaya NI. Osteoporosis in the practice of an internist. *Kyiv*; 2014; 198 p.
89. Povoroznyuk VV, Grygorieva NV, Dedukh NV, eds. Secondary osteoporosis: a monograph. *Kropyvnytskyi: Polium*; 2021. 528 p.
90. Schini M, Vilaca T, Gossiel F, Salam S, Eastell R. Bone Turnover Markers: Basic Biology to Clinical Applications. *Endocr Rev*. 2023 May 8;44(3):417-473. doi: 10.1210/endo/bnac031.
91. Fisher A, Fisher L, Srikusalanukul W, Smith PN. Bone Turnover Status: Classification Model and Clinical Implications. *Int J Med Sci*. 2018 Feb 1;15(4):323-338. doi: 10.7150/ijms.22747.
92. Lorentzon M, Branco J, Brandi ML, et al. Algorithm for the Use of Biochemical Markers of Bone Turnover in the Diagnosis, Assessment and Follow-Up of Treatment for Osteoporosis. *Adv Ther*. 2019 Oct;36(10):2811-2824. doi: 10.1007/s12325-019-01063-9.
93. Eastell R, Pigott T, Gossiel F, Naylor KE, Walsh JS, Peel NFA. Diagnosis of endocrine disease: Bone turnover markers: are they clinically useful? *Eur J Endocrinol*. 2018 Jan;178(1):R19-R31. doi: 10.1530/EJE-17-0585.
94. Eastell R, Szulc P. Use of bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017 Nov;5(11):908-923. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30184-5.
95. Johansson H, Odén A, Kanis JA, et al.; IFCC-IOF Joint Working Group on Standardisation of Biochemical Markers of Bone Turnover. A meta-analysis of reference markers of bone turnover for prediction of fracture. *Calcif Tissue Int*. 2014 May;94(5):560-7. doi: 10.1007/s00223-014-9842-y.
96. Garnerio P, Hausherr E, Chapuy MC, et al. Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women:

- the EPIDOS Prospective Study. *J Bone Miner Res.* 1996 Oct;11(10):1531-8. doi: 10.1002/jbmr.5650111021.
97. Naylor KE, McCloskey EV, Jacques RM, et al. Clinical utility of bone turnover markers in monitoring the withdrawal of treatment with oral bisphosphonates in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2019 Apr;30(4):917-922. doi: 10.1007/s00198-018-04823-5.
98. Hong L, Liu D, Wu F, Wang M, Cen Y, Ma L. Correlation between Bone Turnover Markers and Bone Mineral Density in Patients Undergoing Long-Term Anti-Osteoporosis Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Applied Sciences.* 2020;10(3):832. doi: 10.3390/app10030832.
99. Ivaska KK, Gerdhem P, Akesson K, Garnero P, Obrant KJ. Effect of fracture on bone turnover markers: a longitudinal study comparing marker levels before and after injury in 113 elderly women. *J Bone Miner Res.* 2007 Aug;22(8):1155-64. doi: 10.1359/jbmr.070505.
100. Pan C, Liu X, Li T, Wang G, Sun J. Kinetic of bone turnover markers after osteoporotic vertebral compression fractures in postmenopausal female. *J Orthop Surg Res.* 2018 Dec 7;13(1):314. doi: 10.1186/s13018-018-1025-5.
101. Johansson H, Odén A, Kanis JA et al.; IFCC-IOF Joint Working Group on Standardisation of Biochemical Markers of Bone Turnover. A meta-analysis of reference markers of bone turnover for prediction of fracture. *Calcif Tissue Int.* 2014 May;94(5):560-7. doi: 10.1007/s00223-014-9842-y.
102. Silva BC, Leslie WD, Resch H et al. Trabecular bone score: a noninvasive analytical method based upon the DXA image. *J Bone Miner Res.* 2014 Mar;29(3):518-30. doi: 10.1002/jbmr.2176.
103. Povorozniuk V, Dzerovych N, Hans D. Trabecular bone score in clinical practice (review). *Orthopaedics traumatology and prosthetics.* 2015;(2);126-136. doi: 10.15674/0030-598720152126-136.
104. Kaloudis E-Th. Trabecular bone score for the evaluation of fracture risk: A literature review. *JRPMS.* 2022;6(4):121-127. doi: 10.22540/JRPMS-06-121.
105. McCloskey EV, Odén A, Harvey NC, et al. A Meta-Analysis of Trabecular Bone Score in Fracture Risk Prediction and Its Relationship to FRAX. *J Bone Miner Res.* 2016 May;31(5):940-8. doi: 10.1002/jbmr.2734.
106. Grygorieva NV, Zubach OB. Peculiarities of the geometry of the proximal part of the femur as an independent risk factor for its fractures (literature review). *Problems of osteology.* 2015;18(4):3-11.
107. Grygorieva NV, Povoroznyuk VV, Povoroznyuk VasV, Zubach OB. Reference indices of hip structural analysis in Ukrainian women. *Pain, Joints, Spine.* 2017;7(4):152-160. doi: 10.22141/2224-1507.7.4.2017.121226.
108. Marín F, González-Macías J, Díez-Pérez A, Palma S, Delgado-Rodríguez M. Relationship between bone quantitative ultrasound and fractures: a meta-analysis. *J Bone Miner Res.* 2006 Jul;21(7):1126-35. doi: 10.1359/jbmr.060417.
109. Moayeri A, Adams JE, Adler RA, et al. Quantitative ultrasound of the heel and fracture risk assessment: an updated meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2012 Jan;23(1):143-53. doi: 10.1007/s00198-011-1817-5.
110. McCloskey EV, Kanis JA, Odén A, et al. Predictive ability of heel quantitative ultrasound for incident fractures: an individual-level meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2015 Jul;26(7):1979-87. doi: 10.1007/s00198-015-3072-7.
111. Escobio-Prieto I, Blanco-Díaz M, Pinero-Pinto E, Rodriguez-Rodriguez AM, Ruiz-Dorantes FJ, Albornoz-Cabello M. Quantitative Ultrasound and Bone Health in Elderly People, a Systematic Review. *Biomedicines.* 2023 Apr 13;11(4):1175. doi: 10.3390/biomedicines11041175.
112. Mortensen SJ, Beeram I, Florance J, et al. Modifiable lifestyle factors associated with fragility hip fracture: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Miner Metab.* 2021 Sep;39(5):893-902. doi: 10.1007/s00774-021-01230-5.
113. Clemson L, Stark S, Pighills AC, et al. Environmental interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023 Mar 10;3(3):CD013258. doi: 10.1002/14651858.CD013258.pub2.
114. Grygorieva N, Dedukh N, Parubets M, Bys-trytska M. Disuse (post-immobilization) osteoporosis: literature review and clinical case series. *Pain, Joints, Spine.* 2022;12(3):94-107. doi: 10.22141/pjs.12.3.2022.335.
115. Kast S, Shojaa M, Kohl M, et al. Effects of different exercise intensity on bone mineral density in adults: a comparative systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2022 Aug;33(8):1643-1657. doi: 10.1007/s00198-022-06329-7.
116. Shojaa M, von Stengel S, Kohl M, Schoene D, Kemmler W. Effects of dynamic resistance exercise on bone mineral density in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis with special emphasis on exercise parameters. *Osteoporos Int.* 2020 Aug;31(8):1427-1444. doi: 10.1007/s00198-020-05441-w.
117. Schinzel E, Kast S, Kohl M, et al. The effect of aquatic exercise on bone mineral density in older adults. A systematic review and meta-analysis. *Front Physiol.* 2023 Mar 13;14:1135663. doi: 10.3389/fphys.2023.1135663.
118. Sanchez-Trigo H, Rittweger J, Sacudo B. Effects of non-supervised exercise interventions on bone mineral density in adult women: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2022 Jul;33(7):1415-1427. doi: 10.1007/s00198-022-06357-3.
119. Howe TE, Shea B, Dawson LJ, et al. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Jul 6;(7):CD000333. doi: 10.1002/14651858.CD000333.pub2.
120. Kemmler W, Häberle L, von Stengel S. Effects of exercise on fracture reduction in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2013 Jul;24(7):1937-50. doi: 10.1007/s00198-012-2248-7.
121. Hoffmann I, Kohl M, von Stengel S, et al. Exercise and the prevention of major osteoporotic fractures in adults: a systematic review and meta-analysis with special emphasis on intensity progression and study duration. *Osteoporos Int.* 2023 Jan;34(1):15-28. doi: 10.1007/s00198-022-06592-8.
122. Hoffmann I, Shojaa M, Kohl M, et al. Exercise Reduces the Number of Overall and Major Osteoporotic

Fractures in Adults. Does Supervision Make a Difference? Systematic Review and Meta-Analysis. *J Bone Miner Res*. 2022 Nov;37(11):2132-2148. doi: 10.1002/jbmr.4683.

123. Gibbs JC, MacIntyre NJ, Ponzano M, et al. Exercise for improving outcomes after osteoporotic vertebral fracture. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Jul 5;7(7):CD008618. doi: 10.1002/14651858.CD008618.pub3.

124. Pantouvaki A, Patelarou E, Kastanis G, Alpantaki K, Sfakianakis MZ. The effect of an exercise-based rehabilitation programme in functional recovery and prevention of secondary falls after a hip fracture in older adults: A systematic review. *J Frailty Sarcopenia Falls*. 2023 Jun 1;8(2):118-126. doi: 10.22540/JFSF-08-118.

125. Sherrington C, Fairhall NJ, Wallbank GK, et al. Exercise for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Jan 31;1(1):CD012424. doi: 10.1002/14651858.CD012424.pub2.

126. El-Khoury F, Cassou B, Charles MA, Dargent-Molina P. The effect of fall prevention exercise programmes on fall induced injuries in community dwelling older adults: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2013 Oct 29;347:f6234. doi: 10.1136/bmj.f6234.

127. Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Sep 12;2012(9):CD007146. doi: 10.1002/14651858.CD007146.pub3.

128. Lomas-Vega R, Obrero-Gaitón E, Molina-Ortega FJ, Del-Pino-Casado R. Tai Chi for Risk of Falls. A Meta-analysis. *J Am Geriatr Soc*. 2017 Sep;65(9):2037-2043. doi: 10.1111/jgs.15008.

129. Huang ZG, Feng YH, Li YH, Lv CS. Systematic review and meta-analysis: Tai Chi for preventing falls in older adults. *BMJ Open*. 2017 Feb 6;7(2):e013661. doi: 10.1136/bmjopen-2016-013661.

130. Alin CK, Frisendahl N, Kronhed AG, Salminen H. Experiences of using an activating spinal orthosis in women with osteoporosis and back pain in primary care. *Arch Osteoporos*. 2020 Oct 29;15(1):171. doi: 10.1007/s11657-020-00754-z.

131. Kaijser Alin C, Uzunel E, Grahn Kronhed AC, Alinaghizadeh H, Salminen H. Effect of treatment on back pain and back extensor strength with a spinal orthosis in older women with osteoporosis: a randomized controlled trial. *Arch Osteoporos*. 2019 Jan 9;14(1):5. doi: 10.1007/s11657-018-0555-0.

132. Jacobs E, Senden R, McCrum C, van Rhijn LW, Meijer K, Willems PC. Effect of a semirigid thoracolumbar orthosis on gait and sagittal alignment in patients with an osteoporotic vertebral compression fracture. *Clin Interv Aging*. 2019 Apr 11;14:671-680. doi: 10.2147/CIA.S199853.

133. Sánchez-Pinto-Pinto B, Romero-Morales C, López-López D, de-Labra C, García-Pérez-de-Sevilla G. Efficacy of Bracing on Thoracic Kyphotic Angle and Functionality in Women with Osteoporosis: A Systematic Review. *Medicina (Kaunas)*. 2022 May 24;58(6):693. doi: 10.3390/medicina58060693.

134. Kweh BTS, Lee HQ, Tan T, et al. Role of Spinal Orthoses in Osteoporotic Vertebral Fractures of the Elderly Population (Age 60 Years or Older): Systematic Review. *Global Spine J*. 2021 Jul;11(6):975-987. doi: 10.1177/2192568220948036.

135. Pieroh P, Spiegl UJA, Völker A, et al.; Spine Section of the German Society for Orthopaedics and Trauma. Spinal Orthoses in the Treatment of Osteoporotic Thoracolumbar Vertebral Fractures in the Elderly: A Systematic Review With Quantitative Quality Assessment. *Global Spine J*. 2023 Apr;13(1\_suppl):59S-72S. doi: 10.1177/21925682221130048.

136. Jin YZ, Lee JH. Effect of Brace to Osteoporotic Vertebral Fracture: a Meta-Analysis. *J Korean Med Sci*. 2016 Oct;31(10):1641-9. doi: 10.3346/jkms.2016.31.10.1641.

137. Furrer PR, Hodel S, Wanivenhaus F, Grubhofer F, Farshad M. Compliance with wearing a thoracolumbar orthosis in nonoperative treatment of osteoporotic vertebral fractures: a prospective sensor-controlled study. *Spine J*. 2023 Mar;23(3):433-439. doi: 10.1016/j.spinee.2022.11.009.

138. Santesso N, Carrasco-Labra A, Brignardello-Petersen R. Hip protectors for preventing hip fractures in older people. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Mar 31;(3):CD001255. doi: 10.1002/14651858.CD001255.pub5.

139. Webster J, Rycroft CE, Greenwood DC, Cade JE. Dietary risk factors for hip fracture in adults: An umbrella review of meta-analyses of prospective cohort studies. *PLoS One*. 2021 Nov 10;16(11):e0259144. doi: 10.1371/journal.pone.0259144.

140. Order of the Ministry of Health of Ukraine No 1073 dated September 3, 2017. On the approval of the norms of physiological needs of the population of Ukraine in basic food substances and energy. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1206-17#Text>. Accessed: 2023 31 Aug.

141. Grygorieva N, Povoroznyuk V, Romanenko M, Synieok L. Calcium intake in an adult Ukrainian population. *Arch Osteoporos*. 2020 Feb 23;15(1):23. doi: 10.1007/s11657-020-0712-0.

142. Grygorieva N, Solonenko T, Musiienko A. Vitamin D deficiency during the COVID-19 pandemic and war in Ukraine. *Pain, Joints, Spine*. 2023;13(1):7-14. doi: 10.22141/pjs.13.1.2023.352.

143. Grygorieva N, Tronko M, Kovalenko V, et al. Diagnosis, prevention and treatment of vitamin D deficiency in adults: Ukrainian experts consensus statement. *Pain, Joints, Spine*. 2023;13(2):60-76. doi: 10.22141/pjs.13.2.2023.368.

144. Tai V, Leung W, Grey A, Reid IR, Bolland MJ. Calcium intake and bone mineral density: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2015 Sep 29;351:h4183. doi: 10.1136/bmj.h4183.

145. Bolland MJ, Leung W, Tai V, et al. Calcium intake and risk of fracture: systematic review. *BMJ*. 2015 Sep 29;351:h4580. doi: 10.1136/bmj.h4580.

146. Bolland MJ, Grey A, Avenell A. Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *Lan-*

cet Diabetes Endocrinol. 2018 Nov;6(11):847-858. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30265-1.

147. Kong SH, Jang HN, Kim JH, Kim SW, Shin CS. Effect of Vitamin D Supplementation on Risk of Fractures and Falls According to Dosage and Interval: A Meta-Analysis. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2022 Apr;37(2):344-358. doi: 10.3803/EnM.2021.1374.

148. Thanapluetiwong S, Chewcharat A, Takkavata-karn K, Praditpornsilpa K, Eiam-Ong S, Susantitaphong P. Vitamin D supplement on prevention of fall and fracture: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Aug 21;99(34):e21506. doi: 10.1097/MD.00000000000021506.

149. Yao P, Bennett D, Mafham M, et al. Vitamin D and Calcium for the Prevention of Fracture: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2019 Dec 2;2(12):e1917789. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.17789.

150. 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 Dec 26;318(24):2466-2482. doi: 10.1001/jama.2017.19344.

151. Avenell A, Mak JC, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Apr 14;2014(4):CD000227. doi: 10.1002/14651858.CD000227.pub4.

152. Weaver CM, Alexander DD, Boushey CJ, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int*. 2016 Jan;27(1):367-76. doi: 10.1007/s00198-015-3386-5. Epub 2015 Oct 28. Erratum in: *Osteoporos Int*. 2016 Aug;27(8):2643-6.

153. 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 Dec 1;11(12):10817-10827. doi: 10.1039/d0fo00787k.

154. Carmel AS, Shieh A, Bang H, Bockman RS. The 25(OH)D level needed to maintain a favorable bisphosphonate response is  $\geq 33$  ng/ml. *Osteoporos Int*. 2012 Oct;23(10):2479-87. doi: 10.1007/s00198-011-1868-7.

155. Sugimoto T, Matsumoto T, Hosoi T, et al. Efficacy of denosumab co-administered with vitamin D and Ca by baseline vitamin D status. *J Bone Miner Metab*. 2020 Nov;38(6):848-858. doi: 10.1007/s00774-020-01119-9.

156. Suzuki T, Nakamura Y, Kato H. Calcium and vitamin D supplementation with 3-year denosumab treatment is beneficial to enhance bone mineral density in postmenopausal patients with osteoporosis and rheumatoid arthritis. *Ther Clin Risk Manag*. 2018 Dec 18;15:15-22. doi: 10.2147/TCRM.S182858.

157. Lu K, Shi Q, Gong YQ, Li C. Association between vitamin D and zoledronate-induced acute-phase response fever risk in osteoporotic patients. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Oct 10;13:991913. doi: 10.3389/fendo.2022.991913.

158. Shams-White MM, Chung M, Du M, et al. Dietary protein and bone health: a systematic review and meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Am J Clin Nutr*. 2017 Jun;105(6):1528-1543. doi: 10.3945/ajcn.116.145110.

159. Wu AM, Sun XL, Lv QB, et al. The relationship between dietary protein consumption and risk of fracture: a subgroup and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Sci Rep*. 2015 Mar 16;5:9151. doi: 10.1038/srep09151.

160. Wallace TC, Frankenfeld CL. Dietary Protein Intake above the Current RDA and Bone Health: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Nutr*. 2017 Aug;36(6):481-496. doi: 10.1080/07315724.2017.1322924.

161. Rizzoli R, Biver E, Bonjour JP, et al. Benefits and safety of dietary protein for bone health-an expert consensus paper endorsed by the European Society for Clinical and Economical Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis, and Musculoskeletal Diseases and by the International Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int*. 2018 Sep;29(9):1933-1948. doi: 10.1007/s00198-018-4534-5.

162. Amin U, McPartland A, O'Sullivan M, Silke C. An overview of the management of osteoporosis in the aging female population. *Womens Health (Lond)*. 2023 Jan-Dec;19:17455057231176655. doi: 10.1177/17455057231176655.

163. Rogers MJ, Mönkkönen J, Munoz MA. Molecular mechanisms of action of bisphosphonates and new insights into their effects outside the skeleton. *Bone*. 2020 Oct;139:115493. doi: 10.1016/j.bone.2020.115493.

164. Compston J. Practical guidance for the use of bisphosphonates in osteoporosis. *Bone*. 2020 Jul;136:115330. doi: 10.1016/j.bone.2020.115330.

165. Wells GA, Cranney A, Peterson J, et al. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jan 23;(1):CD001155. doi: 10.1002/14651858.CD001155.pub2.

166. Wells G, Cranney A, Peterson J, et al. Risedronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jan 23;(1):CD004523. doi: 10.1002/14651858.CD004523.pub3.

167. Delmas PD, Recker RR, Chesnut CH 3rd, et al. Daily and intermittent oral ibandronate normalize bone turnover and provide significant reduction in vertebral fracture risk: results from the BONE study. *Osteoporos Int*. 2004 Oct;15(10):792-8. doi: 10.1007/s00198-004-1602-9.

168. Chesnut CH 3rd, Skag A, Christiansen C, et al.; Oral Ibandronate Osteoporosis Vertebral Fracture Trial in North America and Europe (BONE). Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2004 Aug;19(8):1241-9. doi: 10.1359/JBMR.040325.

169. Inderjeeth C, Glendenning P, Ratnagopal S, Inderjeeth D, Ondhia C. Long-term efficacy, safety, and patient acceptability of ibandronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Int J Womens Health*. 2015;7:7-17. doi: 10.2147/IJWH.S73944.

170. Nakamura T, Ito M, Hashimoto J, et al.; MOVEST Study Group. Clinical efficacy and safety of monthly oral ibandronate 100 mg versus monthly intravenous ibandronate 1 mg in Japanese patients with primary osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2015 Nov;26(11):2685-93. doi: 10.1007/s00198-015-3175-1.
171. Paggiosi MA, Peel N, McCloskey E, Walsh JS, Eastell R. Comparison of the effects of three oral bisphosphonate therapies on the peripheral skeleton in postmenopausal osteoporosis: the TRIO study. *Osteoporos Int.* 2014 Dec;25(12):2729-41. doi: 10.1007/s00198-014-2817-z.
172. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al.; HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007 May 3;356(18):1809-22. doi: 10.1056/NEJMoa067312.
173. Lyles KW, Colyn-Emeric CS, Magaziner JS, et al.; HORIZON Recurrent Fracture Trial. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med.* 2007 Nov 1;357(18):1799-809. doi: 10.1056/NEJMoa074941.
174. Singh M, Gonegandla GS. Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaws (BIONJ). *J Maxillofac Oral Surg.* 2020 Jun;19(2):162-167. doi: 10.1007/s12663-019-01211-2.
175. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, et al.; International Task Force on Osteonecrosis of the Jaw. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res.* 2015 Jan;30(1):3-23. doi: 10.1002/jbmr.2405.
176. Larsen MS, Schmal H. The enigma of atypical femoral fractures: A summary of current knowledge. *EFORT Open Rev.* 2018 Sep 12;3(9):494-500. doi: 10.1302/2058-5241.3.170070.
177. Shane E, Burr D, Abrahamsen B, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 2014 Jan;29(1):1-23. doi: 10.1002/jbmr.1998.
178. Gedmintas L, Solomon DH, Kim SC. Bisphosphonates and risk of subtrochanteric, femoral shaft, and atypical femur fracture: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Miner Res.* 2013 Aug;28(8):1729-37. doi: 10.1002/jbmr.1893.
179. Beth-Tasdogan NH, Mayer B, Hussein H, Zolk O, Peter JU. Interventions for managing medication-related osteonecrosis of the jaw. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022 Jul 12;7(7):CD012432. doi: 10.1002/14651858.CD012432.pub3. PMID: 35866376; PMCID: PMC9309005.
180. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al.; FREEDOM Trial. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2009 Aug 20;361(8):756-65. doi: 10.1056/NEJMoa0809493. Epub 2009 Aug 11. Erratum in: *N Engl J Med.* 2009 Nov 5;361(19):1914.
181. Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017 Jul;5(7):513-523. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30138-9.
182. Cosman F, Huang S, McDermott M, Cummings SR. Multiple Vertebral Fractures After Denosumab Discontinuation: FREEDOM and FREEDOM Extension Trials Additional Post Hoc Analyses. *J Bone Miner Res.* 2022 Nov;37(11):2112-2120. doi: 10.1002/jbmr.4705.
183. Chapurlat R. Effects and management of denosumab discontinuation. *Joint Bone Spine.* 2018 Oct;85(5):515-517. doi: 10.1016/j.jbspin.2017.12.013.
184. Guacabens N, Moro-Blvarez MJ, Casado E, et al.; SEIOMM Working Group. The next step after anti-osteoporotic drug discontinuation: an up-to-date review of sequential treatment. *Endocrine.* 2019 Jun;64(3):441-455. doi: 10.1007/s12020-019-01919-8.
185. De Villiers TJ, Tatarchuk TF, Avramenko NV et al. National consensus on the management of menopausal patients. *Reproductive endocrinology.* 2016;1(27):8-25. doi: 10.18370/2309-4117.2016.27.8-25.
186. Tatarchuk TF, Anikusko MF, Bulavenko OV and others. Clinical guideline based on evidence: Menopausal disorders and other disorders in the perimenopausal period. 2022. Available from: <https://repo.dma.dp.ua/7804>. Accessed: 2023 30 Aug.
187. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A, Lee J. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Jan 17;1(1):CD004143. doi: 10.1002/14651858.CD004143.pub5.
188. Stepan JJ, Hruskova H, Kverka M. Update on Menopausal Hormone Therapy for Fracture Prevention. *Curr Osteoporos Rep.* 2019 Dec;17(6):465-473. doi: 10.1007/s11914-019-00549-3.
189. Zhang GQ, Chen JL, Luo Y, et al. Menopausal hormone therapy and women's health: An umbrella review. *PLoS Med.* 2021 Aug 2;18(8):e1003731. doi: 10.1371/journal.pmed.1003731.
190. Torgerson DJ, Bell-Syer SE. Hormone replacement therapy and prevention of vertebral fractures: a meta-analysis of randomised trials. *BMC Musculoskelet Disord.* 2001;2:7. doi: 10.1186/1471-2474-2-7.
191. Torgerson DJ, Bell-Syer SE. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA.* 2001 Jun 13;285(22):2891-7. doi: 10.1001/jama.285.22.2891.
192. Zhu Linlin, Jiang Xinyan MS, Sun Yuhong, Shu Wenhuan. Effect of hormone therapy on the risk of bone fractures: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Menopause* 23(4):p 461-470, April 2016. doi: 10.1097/GME.0000000000000519.
193. Greenspan SL, Resnick NM, Parker RA. Combination therapy with hormone replacement and alendronate for prevention of bone loss in elderly women: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003 May 21;289(19):2525-33. doi: 10.1001/jama.289.19.2525.
194. Barrett-Connor E, Wehren LE, Siris ES, et al. Recency and duration of postmenopausal hormone therapy: effects on bone mineral density and fracture risk in the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA) study.

- Menopause. 2003 Sep-Oct;10(5):412-9. doi: 10.1097/01.GME.0000086467.82759.DA.
195. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, et al.; Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA*. 2003 Oct 1;290(13):1729-38. doi: 10.1001/jama.290.13.1729.
196. Effects of hormone therapy on bone mineral density: results from the postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. The Writing Group for the PEPI. *JAMA*. 1996 Nov 6;276(17):1389-96.
197. Kloosterboer HJ. Tissue-selectivity: the mechanism of action of tibolone. *Maturitas*. 2004 Aug 30;48 Suppl. 1:S30-40. doi: 10.1016/j.maturitas.2004.02.012.
198. Castrejón-Delgado L, Castelán-Martínez OD, Clark P, Garduño-Espinosa J, Mendoza-Núñez VM, Sánchez-Rodríguez MA. Effect of Tibolone on Bone Mineral Density in Postmenopausal Women: Systematic Review and Meta-Analysis. *Biology (Basel)*. 2021 Mar 10;10(3):211. doi: 10.3390/biology10030211.
199. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, et al.; LIFT Trial Investigators. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2008 Aug 14;359(7):697-708. doi: 10.1056/NEJMoa0800743.
200. Formoso G, Perrone E, Maltoni S, et al. Short and long term effects of tibolone in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Feb 15;(2):CD008536. doi: 10.1002/14651858.CD008536.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Oct 12;10:CD008536.
201. Barrionuevo P, Kapoor E, Asi N, et al. Efficacy of Pharmacological Therapies for the Prevention of Fractures in Postmenopausal Women: A Network Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 May 1;104(5):1623-1630. doi: 10.1210/jc.2019-00192.
202. Moshi MR, Nicolopoulos K, Stringer D, Ma N, Jenal M, Vreugdenburg T. The Clinical Effectiveness of Denosumab (Prolia®) for the Treatment of Osteoporosis in Postmenopausal Women, Compared to Bisphosphonates, Selective Estrogen Receptor Modulators (SERM), and Placebo: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Calcif Tissue Int*. 2023 Jun;112(6):631-646. doi: 10.1007/s00223-023-01078-z.
203. Davis S, Simpson E, Hamilton J, et al. Denosumab, raloxifene, romosozumab and teriparatide to prevent osteoporotic fragility fractures: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2020 Jun;24(29):1-314. doi: 10.3310/hta24290.
204. Stevenson M, Jones ML, De Nigris E, Brewer N, Davis S, Oakley J. A systematic review and economic evaluation of alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and teriparatide for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Health Technol Assess*. 2005 Jun;9(22):1-160. doi: 10.3310/hta9220.
205. Albert SG, Reddy S. Clinical evaluation of cost efficacy of drugs for treatment of osteoporosis: a meta-analysis. *Endocr Pract*. 2017 Jul;23(7):841-856. doi: 10.4158/EP161678.RA.
206. Tan EH, Robinson DE, Jödicke AM, et al. Drug utilization analysis of osteoporosis medications in seven European electronic health databases. *Osteoporos Int*. 2023 Jul 12. doi: 10.1007/s00198-023-06837-0. Epub ahead of print.
207. Compston JE, Drake MT. Defining Very High Fracture Risk: Is FRAX Fit for Purpose? *J Bone Miner Res*. 2020 Aug;35(8):1399-1403. doi: 10.1002/jbmr.4134.
208. Kanis JA, Harvey NC, McCloskey E, et al. Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*. 2020 Jan;31(1):1-12. doi: 10.1007/s00198-019-05176-3.
209. Curtis EM, Reginster JY, Al-Daghri N, et al. Management of patients at very high risk of osteoporotic fractures through sequential treatments. *Aging Clin Exp Res*. 2022 Apr;34(4):695-714. doi: 10.1007/s40520-022-02100-4.
210. National Osteoporosis Guideline Group-UK. NOGG 2021: Clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. Available from: <https://www.nogg.org.uk/full-guideline>. Accessed: 2023, 31 Aug.
211. Kanis JA, Johansson H, Harvey NC, et al. An assessment of intervention thresholds for very high fracture risk applied to the NOGG guidelines: A report for the National Osteoporosis Guideline Group (NOGG). *Osteoporos Int*. 2021 Oct;32(10):1951-1960. doi: 10.1007/s00198-021-05942-2.
212. Ferrari S, Lippuner K, Lamy O, Meier C. 2020 recommendations for osteoporosis treatment according to fracture risk from the Swiss Association against Osteoporosis (SVO). *Swiss Med Wkly*. 2020 Sep 29;150:w20352. doi: 10.4414/smw.2020.20352.
213. Gregson CL, Armstrong DJ, Bowden J, et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos*. 2022 Apr 5;17(1):58. doi: 10.1007/s11657-022-01061-5. Erratum in: *Arch Osteoporos*. 2022 May 19;17(1):80.
214. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of osteoporosis and the prevention of fragility fractures. Edinburgh: SIGN; 2021. (SIGN publication no. 142). Available from: <https://www.sign.ac.uk/our-guidelines/management-of-osteoporosis-and-the-prevention-of-fragility-fractures>. Accessed: 2023, 30 Aug.
215. Shoback D, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Eastell R. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Guideline Update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Mar 1;105(3):dgaa048. doi: 10.1210/clinem/dgaa048.
216. Cooper C, Javaid K, Elliot M et al. UK consensus guideline on the management of patients at low, high, and very high risk of osteoporotic fracture. Guidelines, 2020. Available from: <https://www.medscape.co.uk/viewarticle/osteoporosis-assessing-and-managing-patients-low-high-and-2022a10017c9>. Accessed: 2023, 30 Aug.
217. Cosman F, Crittenden DB, Ferrari S, et al. FRAME Study: The Foundation Effect of Building Bone With 1 Year of Romosozumab Leads to Continued Lower Fracture Risk After Transition to Denosumab. *J Bone Miner Res*. 2018 Jul;33(7):1219-1226. doi: 10.1002/jbmr.3427.
218. Saag KG, Petersen J, Brandi ML, et al. Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women

with Osteoporosis. *N Engl J Med*. 2017 Oct 12;377(15):1417-1427. doi: 10.1056/NEJMoa1708322.

219. Kendler DL, Marin F, Zerbinì CAF, et al. Effects of teriparatide and risedronate on new fractures in postmenopausal women with severe osteoporosis (VERO): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018 Jan 20;391(10117):230-240. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32137-2.

220. Foessel I, Dimai HP, Obermayer-Pietsch B. Long-term and sequential treatment for osteoporosis. *Nat Rev Endocrinol*. 2023 Jul 18. doi: 10.1038/s41574-023-00866-9. Epub ahead of print.

221. Adler RA, El-Hajj Fuleihan G, et al. Managing Osteoporosis in Patients on Long-Term Bisphosphonate Treatment: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*. 2016 Jan;31(1):16-35. doi: 10.1002/jbmr.2708.

222. Meier C, Uebelhart B, Aubry-Rozier B, et al. Osteoporosis drug treatment: duration and management after discontinuation. A position statement from the SVGO/ASCO. *Swiss Med Wkly*. 2017 Aug 16;147:w14484. doi: 10.4414/smw.2017.14484.

223. Díez-Pérez A, González-Macías J. Inadequate responders to osteoporosis treatment: proposal for an operational definition. *Osteoporos Int*. 2008 Nov;19(11):1511-6. doi: 10.1007/s00198-008-0659-2.

224. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, et al; FLEX Research Group. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the fracture intervention trial long-term extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA*. 2006 Dec 27;296(24):2927-38. doi: 10.1001/jama.296.24.2927.

225. Ensrud KE, Barrett-Connor EL, Schwartz A, et al. Fracture Intervention Trial Long-Term Extension Research Group. Randomized trial of effect of alendronate continuation versus discontinuation in women with low BMD: results from the fracture intervention trial long-term extension. *J Bone Miner Res*. 2004 Aug;19(8):1259-69. doi: 10.1359/JBMR.040326.

226. Watts NB, Chines A, Olszynski WP, et al. Fracture risk remains reduced one year after discontinuation of risedronate. *Osteoporos Int*. 2008 Mar;19(3):365-72. doi: 10.1007/s00198-007-0460-7.

227. Eastell R, Hannon RA, Wenderoth D, Rodriguez-Moreno J, Sawicki A. Effect of stopping risedronate after long-term treatment on bone turnover. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Nov;96(11):3367-73. doi: 10.1210/jc.2011-0412.

228. Ravn P, Christensen JO, Baumann M, Clemmesen B. Changes in biochemical markers and bone mass after withdrawal of ibandronate treatment: prediction of bone mass changes during treatment. *Bone*. 1998 May;22(5):559-64. doi: 10.1016/s8756-3282(98)00044-1.

229. Black DM, Reid IR, Boonen S, et al. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res*. 2012 Feb;27(2):243-54. doi: 10.1002/jbmr.1494.

230. Tay WL, Tay D. Discontinuing Denosumab: Can It Be Done Safely? A Review of the Literature. *Endocri-*

*nol Metab* (Seoul). 2022 Apr;37(2):183-194. doi: 10.3803/EnM.2021.1369.

231. Reid IR, Horne AM, Mihov B, Gamble GD. Bone Loss After Denosumab: Only Partial Protection with Zoledronate. *Calcif Tissue Int*. 2017 Oct;101(4):371-374. doi: 10.1007/s00223-017-0288-x.

232. Kondo H, Okimoto N, Yoshioka T, et al. Zoledronic acid sequential therapy could avoid disadvantages due to the discontinuation of less than 3-year denosumab treatment. *J Bone Miner Metab*. 2020 Nov;38(6):894-902. doi: 10.1007/s00774-020-01126-w.

233. Sølling AS, Tsourdi E, Harsløf T, Langdahl BL. Denosumab Discontinuation. *Curr Osteoporos Rep*. 2023 Feb;21(1):95-103. doi: 10.1007/s11914-022-00771-6.

234. Chandran M. The why and how of sequential and combination therapy in osteoporosis. A review of the current evidence. *Arch Endocrinol Metab*. 2022 Nov 11;66(5):724-738. doi: 10.20945/2359-3997000000564.

235. Kalashnikov A, Lazarenko Y, Kalashnikov O. Proximal Femoral Fractures: Structure, Factors of Occurrence, and Treatment Principles (Literature Review). *Terra Orthopaedica*, 2022;2(113):80-85. doi: 10.37647/0132-2486-2022-113-2-80-85.

236. Zubach O, Grygorieva N, Povoroznyuk V. 10-year mortality in patients after hip fractures. *Georgian Med News*. 2021 Jan;(310):19-23. Russian.

237. Kalashnikov A, Lazarenko Y, Kalashnikov O. Proximal femoral fractures: social significance and surgical treatment (review). *Trauma*. 2023;24(1):79-85. doi: 10.22141/1608-1706.1.24.2023.936.

238. Tang X, Wang D, Liu Y, et al. The comparison between total hip arthroplasty and hemiarthroplasty in patients with femoral neck fractures: a systematic review and meta-analysis based on 25 randomized controlled trials. *J Orthop Surg Res*. 2020 Dec 10;15(1):596. doi: 10.1186/s13018-020-02122-6.

239. Shan L, Shan B, Graham D, Saxena A. Total hip replacement: a systematic review and meta-analysis on mid-term quality of life. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014 Mar;22(3):389-406. doi: 10.1016/j.joca.2013.12.006.

240. Li X, Luo J. Hemiarthroplasty compared to total hip arthroplasty for the treatment of femoral neck fractures: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res*. 2021 Mar 3;16(1):172. doi: 10.1186/s13018-020-02186-4.

241. Buchbinder R, Johnston RV, Rischin KJ, et al. Percutaneous vertebroplasty for osteoporotic vertebral compression fracture. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Nov 6;11(11):CD006349. doi: 10.1002/14651858.CD006349.pub4.

242. Lou S, Shi X, Zhang X, Lyu H, Li Z, Wang Y. Percutaneous vertebroplasty versus non-operative treatment for osteoporotic vertebral compression fractures: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoporos Int*. 2019 Dec;30(12):2369-2380. doi: 10.1007/s00198-019-05101-8.

243. Clark W, Diamond T. Early Vertebroplasty for Severely Painful Acute Osteoporotic Compression Fractures: A Critical Review of the Literature. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2023 Jan 18. doi: 10.1007/s00270-022-03348-z.



244. Clark W, Bird P, Gonski P, et al. Safety and efficacy of vertebroplasty for acute painful osteoporotic fractures (VAPOUR): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2016 Oct 1;388(10052):1408-1416. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31341-1.

245. Zhu RS, Kan SL, Ning GZ, et al. Which is the best treatment of osteoporotic vertebral compression frac-

tures: balloon kyphoplasty, percutaneous vertebroplasty, or non-surgical treatment? A Bayesian network meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2019 Feb;30(2):287-298. doi: 10.1007/s00198-018-4804-2.

Отримано/Received 10.08.2023

Рецензовано/Revised 02.09.2023

Прийнято до друку/Accepted 07.09.2023 ■

## Додаток 1

### Перелік використаних скорочень і термінів

CTX-I	карбокситермінальний тепопептид колагену I типу (C-термінальний поперечнозшитий тепопептид колагену I типу, <i>C-terminal cross-linking telopeptide of type 1 collagen</i> )
ESCEO	Європейське товариство з клінічних та економічних оцінок остеопорозу та остеоартриту ( <i>European Society for Clinical and Economic Evaluation of Osteoporosis and Osteoarthritis</i> )
FRAX	алгоритм оцінки 10-річної ймовірності основних остеопоротичних переломів і переломів стегнової кістки ( <i>Fracture Risk Assessment Tool</i> )
IOF	Міжнародний фонд остеопорозу ( <i>International Osteoporosis Foundation</i> )
ISCD	Міжнародне товариство з клінічної денситометрії ( <i>International Society of Clinical Densitometry</i> )
P1NP	N-термінальний пропептид колагену I типу ( <i>procollagen type 1 N-terminal propeptide</i> )
SD	стандартне відхилення
TBS	оцінка трабекулярної кістки ( <i>Trabecular Bone Score</i> )
БМКР	біохімічні маркери кісткового ремоделювання
БФ	бісфосфонати
ВООЗ	Всесвітня організація охорони здоров'я
ДРА	двохенергетична рентгенівська абсорбціометрія
ІМТ	індекс маси тіла
КТ	комп'ютерна томографія
МГТ	менопаузальна гормональна терапія
МКХ	Міжнародна класифікація хвороб
МЩКТ	мінеральна щільність кісткової тканини
ОПП	остеопоротичні переломи
ПВСК	проксимальний відділ стегнової кістки
ПМП ОП	постменопаузальний остеопороз
ПТГ	паратгормон
РКД	рандомізоване контрольоване дослідження
УЗД	ультразвукова денситометрія
ЧШ-ВП	черезшкірна вертебропластика

## Додаток 2

### Термінологія остеопорозу, кодування згідно з МКХ

1. Остеопороз — системне захворювання скелета, яке характеризується низькою мінеральною масою кістки, порушеннями її мікроархітекτονіки, пов'язаними зі зменшенням кількості трабекул, їх витонченням і втратою зв'язку, зменшенням товщини кортикального шару кістки та збільшенням її пористості, що призводить до збільшення ламкості кісток і підвищення ризику переломів (ВООЗ, 1994) [1, 2].

2. Постменопаузальний остеопороз — один з найбільш поширених видів остеопорозу, пов'язаний зі зниженням рівня статевих гормонів після природної чи штучної менопаузи [10–12].

3. Менопауза — остання в житті жінки менструація, спричинена втратою фолікулярної функції яєчників і зниженням рівня естрогенів у крові (ВООЗ [13]).

4. Тяжкий (встановлений) остеопороз характеризується зниженими показниками МЩКТ (Т-критерій  $\leq -2,5$  SD) та наявністю принаймні одного низькотравматичного перелому (ВООЗ, 1994) [1, 2].

5. Низькоенергетичний (низькотравматичний) перелом (*low-trauma, low-energy, fragility fracture*) (ВООЗ, 1994) — перелом, спричинений травмою, якої було б недостатньо для перелому здорової кістки. Виникає в результаті зниження міцності кістки за мінімальної травми (падіння з висоти зросту або менше або за відсутності травми, яку можна ідентифікувати). Найчастіша локалізація — ПВСК, хребет, кістки передпліччя, проксимальний відділ плечової кістки, проксимальний відділ великогомілкової кістки, ребра [1, 2].

**Кодування діагнозу «остеопороз» за МКХ-10 [3]**

Код	Українське визначення
M80	ОСТЕОПОРОЗ ІЗ ПАТОЛОГІЧНИМ ПЕРЕЛОМОМ
M80.0	Постменопаузальний остеопороз із патологічним переломом
M80.1	Остеопороз із патологічним переломом після оваріектомії
M80.2	Остеопороз із патологічним переломом внаслідок іммобілізації
M80.3	Остеопороз із патологічним переломом внаслідок післяопераційної мальабсорбції
M80.4	Остеопороз із патологічним переломом, спричинений лікарськими засобами
M80.5	Ідіопатичний остеопороз із патологічним переломом
M80.8	Інший остеопороз із патологічним переломом
M80.9	Остеопороз із патологічним переломом, неуточнений
M81	ОСТЕОПОРОЗ БЕЗ ПАТОЛОГІЧНОГО ПЕРЕЛОМУ
M81.0	Постменопаузальний остеопороз

Код	Українське визначення
M81.1	Остеопороз після видалення яєчників
M81.2	Остеопороз внаслідок іммобілізації
M81.3	Остеопороз внаслідок післяопераційної мальабсорбції
M81.4	Остеопороз, спричинений лікарськими засобами
M81.5	Ідіопатичний остеопороз
M81.6	Локалізований остеопороз [Лекена]
M81.8	Інший остеопороз. Сенільний остеопороз
M81.9	Остеопороз, неуточнений
M82	ОСТЕОПОРОЗ ПРИ ХВОРОБАХ, КЛАСИФІКОВАНИХ В ІНШИХ РУБРИКАХ
M82.0	Остеопороз при множинній мієломі (C90.0+)
M82.1	Остеопороз при ендокринних захворюваннях (E00-E34+)
M82.8	Остеопороз при інших захворюваннях, класифікованих в інших рубриках

**Примітка:** для ідентифікації лікарського засобу використовують додатковий код зовнішніх причин (Клас XX).

**Кодування діагнозу «остеопороз» за МКХ-11 [25]**

Код	Українське визначення
FB83.0	ОСТЕОПЕНІЯ
FB83.00	Пременопаузальна ідіопатична остеопенія
FB83.01	Постменопаузальна остеопенія
FB83.02	Сенільна остеопенія
FB83.03	Остеопенія внаслідок іммобілізації
FB83.04	Остеопенія, спричинена лікарськими засобами
FB83.0Y	Інші уточнені остеопенії
FB83.0Z	Остеопенія, неуточнена

Код	Українське визначення
FB83.1	ОСТЕОПОРОЗ
FB83.10	Пременопаузальний ідіопатичний остеопороз
FB83.11	Постменопаузальний остеопороз
FB83.12	Остеопороз внаслідок іммобілізації
FB83.13	Остеопороз, спричинений лікарськими засобами
FB83.14	Остеопороз через мальабсор бцію
FB83.1Y	Інші уточнені остеопорози
FB83.1Z	Остеопороз, неуточнений

**Додаток 3**

**Рівні доказів щодо вірогідності потенційних факторів ризику та досліджень щодо втручань і відповідна їм градація рекомендацій [19]**

Рівень доказів для досліджень щодо потенційних факторів ризику	
1++	Високоякісний метааналіз (МА), систематичний огляд (СО) РКД чи РКД з дуже низьким ризиком систематичної помилки
1+	Добре проведений МА, СО РКД або РКД з низьким ризиком систематичної помилки
1–	МА, СО РКД або РКД з високим ризиком систематичної помилки
2++	Високоякісний СО досліджень «випадок — контроль» чи когортних досліджень АБО високоякісні дослідження «випадок — контроль» чи когортні з низьким ризиком неправдивої інформації, систематичних помилок і високою ймовірністю того, що зв'язки є причинними
2+	Добре проведені дослідження «випадок — контроль» чи когортні дослідження з низьким ризиком неправдивої інформації, систематичних помилок або неправдивою інформацією і допустимою ймовірністю того, що відношення є причинними
2–	Дослідження «випадок — контроль» чи когортні дослідження з високим ризиком неправдивої інформації, систематичних помилок або неправдивою інформацією і значним ризиком того, що відношення не є причинними

3	Неаналітичні дослідження, наприклад повідомлення про випадок, низку випадків
4	Думка експертів
<b>Рівень доказів для досліджень щодо втручань</b>	
1++	Високоякісний метааналіз (МА), систематичний огляд (СО) РКД чи РКД з дуже низьким ризиком систематичної помилки
1+	Окремі РКД (з вузькими довірчими інтервалами)
2++	СО принаймні одного нерандомізованого контрольованого дослідження або добре спланованого когортного дослідження
2+	Одне когортне дослідження або РКД низької якості
3++	Систематичний огляд принаймні одного дослідження «випадок-контроль»
3+	Індивідуальне дослідження «випадок — контроль»
4	Звіти експертів і/або серії випадків (когортні дослідження низької якості та дослідження типу «випадок-контроль»)
<b>Градація сили рекомендацій</b>	
A	Мінімум 1 МА, СО або РКД, які оцінені як 1++ і які можуть бути застосовані до цільової популяції, чи СО РКД або сукупність відомостей переважно з досліджень 1+, які можна прямо використовувати до цільової популяції та які мають узгоджувані результати
B	Сукупність доказів включає 2++ дослідження, які можна напряму використовувати до цільової популяції та які мають узгоджувані результати чи результати досліджень з 1++ або 1+, які можна екстрапольовати на цільову популяцію
C	Сукупність доказів включає 2+ дослідження, результати яких узгоджуються та які можна прямо використовувати до цільової популяції, чи екстрапольовані докази з 2++ досліджень
D	Докази 3 або 4 чи екстрапольовані дані з 2+ досліджень

Примітки: МА — метааналіз; СО — систематичний огляд; РКД — рандомізоване контрольоване дослідження.

## Додаток 4

### Рекомендації щодо діагностики, профілактики та лікування постменопаузального остеопорозу

№	Положення рекомендацій	Сила/рівень*
1	2	3
1	Інструментальне підтвердження діагнозу ПМП ОП рекомендовано проводити на основі вимірювання показників МЩКТ ПБСК, її шийки чи поперекового відділу хребта <sup>#</sup> за допомогою ДРА згідно з критеріями ВООЗ (показник T = -2,5 SD чи нижче). <sup>#</sup> — Найнижчий показник вимірюваних ділянок. За неможливості оцінки МЩКТ зазначених ділянок може бути використаний показник МЩКТ дистального відділу променевої кістки	B/100 %
2	Комплексне обстеження особи з підозрою на ПМП ОП рекомендовано базувати на основі оцінки факторів ризику ОПП, даних ДРА та визначенні можливих причин втрати кісткової тканини	B/98,9 %
3	Оцінку 10-річної ймовірності ОПП та переломів ПБСК жінкам у постменопаузальному періоді рекомендовано проводити на основі української версії опитувальника FRAX <sup>®</sup> з використанням межових значень для української популяції з метою прийняття рішень щодо подальшого менеджменту (зокрема, проведення ДРА чи призначення антиостеопоротичного лікування)	C/100 %
4	Ризик ОПП рекомендовано інтерпретувати з урахуванням захворювань і станів, які впливають на втрату кісткової тканини, але не враховані за алгоритмами FRAX <sup>®</sup> та FRAXplus <sup>®</sup>	D/96,7 %
5	Біохімічні маркери кісткового ремоделювання (PINP та СТХ-I) не рекомендовано використовувати для встановлення діагнозу остеопорозу, проте рекомендовано їх використання для прогнозування ризику ОПП і моніторингу антиостеопоротичної терапії	A/96,7 %
6	Центральна та периферична КТ (вимірювання на рівні поперекового відділу хребта чи ультрадистального відділу променевої кістки відповідно) є надійною альтернативою ДРА у діагностиці ПМП ОП та прогнозуванні ризику ОПП, проте КТ не рекомендована для динамічного моніторингу стану кісткової тканини у зв'язку з більшою дозою рентген-опромінення	C/95,6 %
7	В жінок у постменопаузі для підвищення інформативності прогнозування ризику ОПП рекомендовано проводити оцінку TBS разом з FRAX і МЩКТ	A/97,8 %
8	Оптимізація способу життя (корекція модифікованих факторів ризику ОПП, профілактика падінь і раціональна фізична активність) рекомендована як обов'язковий компонент програм профілактики та лікування ПМП ОП	B/100 %

Закінчення табл.

1	3	2
9	Для ефективної профілактики та лікування ПМП ОП і зниження ризику ОПП рекомендовано споживання кальцію (1000–1200 мг/д), вітаміну D (400–800 МО/д) та білків (1,0–1,2 мг/кг маси тіла на добу)	A/98,9 %
10	Вибір медикаментозного лікування ПМП ОП і його ускладнень (рис. 2) рекомендовано проводити залежно від ризику ОПП, побічних ефектів лікарських засобів, наявності супутньої соматичної патології й уподобань пацієнта	D/98,9 %
10.1	Особам з низьким ризиком ОПП за FRAX рекомендовано належне споживання кальцію, вітаміну D та білків, раціональна фізична активність з контролем ДРА через 3–5 років	A/100 %
10.2	Особам з помірним ризиком за FRAX рекомендовано проведення ДРА з переоцінкою ризику ОПП та прийняттям рішення щодо подальшої тактики ведення	B/100 %
10.3	Пацієнтам з високим ризиком ОПП рекомендований прийом пероральних БФ (перша лінія терапії), ін'єкційних БФ чи деносумабу (друга лінія терапії) чи МГТ (третя лінія терапії) на тлі належного споживання кальцію, вітаміну D і білків, програм фізичної терапії з контролем ДРА через 1–2 роки	B/97,8 %
10.4	Особи з показником $T \leq -4,0$ SD, переломом ПВСК чи тіла хребця протягом останнього року, показником FRAX вище від верхньої межі втручання (додаток 6) є особами з дуже високим ризиком ОПП. Їм рекомендований прийом золедронові кислоти чи деносумабу на тлі належного споживання кальцію, вітаміну D і білків, програм фізичної терапії з контролем ДРА через 1 рік	D/97,8 %
11	Тривалість антиостеопоротичної терапії рекомендовано обґрунтувати ризиком ОПП на початку та під час лікування, наявністю захворювань і станів з доведеним негативним впливом на кісткову тканину. Антиостеопоротична терапія може тривати до 5 років для пероральних БФ та 3 років для ін'єкційних БФ і деносумабу, хоча терапія може бути продовжена за наявності високого ризику ОПП	B/97,8 %
12	Після завершення курсу лікування деносумабом рекомендовано продовження терапії БФ	A/98,9 %
13	Зміни в терапії ПМП ОП та його ускладнень рекомендовано обґрунтувати побічними ефектами лікарських стратегій, низькою прихильністю пацієнтів до антиостеопоротичного лікування, неефективністю обраної стратегії лікування чи досягненням ефекту лікування	C/98,9 %
14	Пацієнтам із переломом шийки стегнової кістки рекомендовано хірургічне лікування, перевагу слід надати ендопротезуванню кульшового суглоба	A/100 %
15	Питання про можливість хірургічного лікування остеопоротичних переломів тіл хребців рекомендовано розглянути при неефективному купіруванні стійкого вертебрального больового синдрому за допомогою консервативних методів лікування. Рішення слід прийняти після детального ознайомлення пацієнта щодо ризиків і переваг оперативного лікування, перевагу слід надати ЧШ-ВП	A/97,8 %

**Примітки:** \* — сила рекомендацій і рівень узгодженості; сила рекомендацій визначена відповідно до рівнів доказовості [17, 19].

## Додаток 5

### Показання до вимірювання мінеральної щільності кісткової тканини [21]

- Жінки віком 65 років і старші.
- Постменопаузальні жінки віком до 65 років за наявності фактору ризику низької кісткової маси, наприклад:
  - низька маса тіла;
  - перелом в анамнезі;
  - вживання ліків з високим ризиком перелому.
- Хвороба або стан, пов'язаний із втратою кісткової тканини.
- Жінки у перименопаузі з факторами низької кісткової маси (див. вище).
- Дорослі з низькоенергетичним переломом.
- Дорослі із захворюванням або станом, пов'язаним із низькою кістковою масою або втратою кісткової маси.
- Дорослі, які приймають ліки, пов'язані з низькою кістковою масою або втратою кісткової маси.
- Особи, яким призначають антиостеопоротичну терапію.
- Особи, які отримують антиостеопоротичне лікування: для контролю його ефекту.
- Особи, які не отримують антиостеопоротичної терапії та мають докази, що втрата кісткової тканини може призвести до ініціації лікування.

**10-річна ймовірність основних остеопоротичних переломів у жінок залежно від віку з межами втручання для української моделі FRAX, % [80]**

Вік (роки)	Нижня межа втручання	«Поріг лікування»	Верхня межа втручання
40	2,4	5,5	6,6
45	2,7	6,1	7,3
50	3,1	6,7	8,1
55	3,5	7,5	9,1
60	4,0	8,3	10,0
65	4,4	8,8	11,0
70	5,0	9,6	12,0
75	6,0	11,0	13,0
80	6,7	11,0	13,0
85	6,9	11,0	13,0
90	6,0	10,0	12,0

**Information about authors**

N.V. Grygorieva, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Clinical Physiology and Pathology of Musculoskeletal System, State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; President of the Ukrainian Osteoporosis Association; Vice President of the Ukrainian Gerontology and Geriatrics Society; <https://orcid.org/0000-0002-4266-461X>

V.M. Kovalenko, MD, PhD, Professor, Academician of the NAMNU, General Director of State Institution "National Scientific Center "The M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; President of the All-Ukrainian Association of Rheumatologists of Ukraine, President of the All-Ukrainian Association of Cardiologists of Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-3802-9207>

M.O. Korzh, MD, PhD, Professor, Honoured Worker of Science and Technology of Ukraine, Director of the State Institution "Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Head of the Department of Traumatology and Orthopedics, Physical and Rehabilitation Medicine of the Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-0489-3104>

T.F. Tatarchuk, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the NAMS of Ukraine, Deputy Director for Scientific Work, Head of the Department of Endocrine Gynecology of State Institution "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O.M. Lukyanova of the National Academy of Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; President of the Association of Gynecologists-Endocrinologists of Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-5498-4143>

N.V. Dedukh, Doctor of Biological Sciences, Professor, Leading Researcher of the Department of Clinical Physiology and Pathology of the Musculoskeletal System of the State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-0307-2328>

S.S. Strafun, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the NAMS of Ukraine, Deputy Director for Scientific Work of the State Institution "Institute of Traumatology and Orthopedics of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; President of the All-Ukrainian Association of Orthopedics and Traumatologists; <https://orcid.org/0000-0001-8178-9290>

Z.M. Dubossarska, MD, PhD, Professor, Honoured Worker of Science and Technology of Ukraine, Professor of the Department of Family Medicine of the Faculty of Postgraduate Education and Propedeutics of Internal Medicine, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; Vice President of the Association of Gynaecologists and Endocrinologists of Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-9271-7601>

G.O. Protsenko, MD, PhD, Professor, Leading Researcher of the Department of Non-coronary Heart Diseases, Rheumatology and Therapy of the State Institution "National Scientific Center "The M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine of the NAMS of Ukraine"; Head of the Expert Consultative and Diagnostic Center for Rare and Drug-Resistant Rheumatic Diseases, Kyiv, Ukraine; General Secretary of the All-Ukrainian Association of Rheumatologists of Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-9328-4839>

A.V. Kalashnikov, MD, PhD, Professor, Head of the Department for Trauma Injuries and Problems of Osteosynthesis, State Institution "The Institute of Traumatology and Orthopedics of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; President of SE "Pan-Ukrainian Association of Traumatology and Osteosynthesis"; <https://orcid.org/0000-0001-8092-3451>

A.S. Musienko, MD, PhD, Senior Research Fellow at the Department of Clinical Physiology and Pathology of the Musculoskeletal System, State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-1672-1991>

S.I. Regeda, MD, PhD, Head of the Gynecology Department of the State Scientific Institution "Center of Innovative Medical Technologies of the National Academy of Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; Secretary of the Ukrainian Osteoporosis Association; <https://orcid.org/0000-0002-4960-7175>

O.O. Efimenko, MD, PhD, Doctor of Medicine, Senior Researcher of the Department of Reproductive Health of the State Scientific Institution "Center of Innovative Medical Technologies of the National Academy of Sciences of Ukraine", Doctor of the Department of Endocrine Diseases of the KNP "Kyiv City Clinical Endocrinology Center", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-1228-0911>

E.F. Chaykivska, MD, PhD, Doctor of Medicine, Deputy Director of the St. Anna Hospital of the First Medical Association of Lviv, Associate Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Danylo Halytskyi Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-9150-1497>

**Conflict of interest and financial support.** The authors declare the absence of conflict of interests and any financial support during the creation of this guideline. Its publication was approved by the Board of the Ukrainian Association of Osteoporosis, the Board of the Scientific Medical Society of Gerontologists and Geriatrics of Ukraine, the Academic Council of the State University "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" (Protocol No. 6 dated August 7, 2023). The work of the Expert Group and the Guideline translation into English were carried out with the support of the Ukrainian Association of Osteoporosis.

**Authors' contribution.** N.V. Grygorieva — development of the concept and design of the guideline, literature search, text writing, formulation of the recommendations of the guideline and their voting, correction of the text; V.M. Kovalenko, M.O. Korzh — development of the concept, design and recommendations of the guideline, their voting, correction of the text; T.F. Tatarchuk — formulation of the recommendations of the guideline and their voting, correction of the text; N.V. Dedukh, A.S. Musienko — literature search, writing the text of the guideline, voting for their recommendations, text correction; S.S. Strafun, Z.M. Dubossarska, G.O. Protsenko, O.O. Efimenko, E.F. Chaykivska — voting for the recommendations of the guideline, correction of the text; A.V. Kalashnikov, S.I. Regeda — literary search, voting for the recommendations of the guideline, correction of the text.

N.V. Grygorieva<sup>1</sup>, V.M. Kovalenko<sup>2</sup>, M.O. Korzh<sup>3</sup>, T.F. Tatarchuk<sup>4</sup>, N.V. Dedukh<sup>1</sup>, S.S. Strafun<sup>5</sup>, Z.M. Dubossarska<sup>6</sup>, G.O. Protsenko<sup>2</sup>, A.V. Kalashnikov<sup>5</sup>, A.S. Musiienko<sup>1</sup>, S.I. Regeda<sup>7</sup>, O.O. Efimenko<sup>7, 8</sup>, E.F. Chaykivska<sup>9</sup>

<sup>1</sup>State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>State Institution "National Scientific Center "The M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

<sup>3</sup>State Institution "Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

<sup>4</sup>State institution "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O.M. Lukyanova of the National Academy of Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

<sup>5</sup>State Institution "Institute of Traumatology and Orthopedics of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

<sup>6</sup>Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

<sup>7</sup>State Scientific Institution "Center of Innovative Medical Technologies of the National Academy of Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

<sup>8</sup>MNP "Kyiv City Clinical Endocrinology Center", Kyiv, Ukraine

<sup>9</sup>Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

## Guideline for diagnostic, prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis

**Abstract. Background.** Postmenopausal osteoporosis (PMO), which is developed due the estrogen deficiency in women after menopause, is the most common type of systemic osteoporosis. The latest Ukrainian recommendation for its management requires revision due to new data from high-quality research performed in recent years. **The purpose** was to develop a guideline on the diagnosis, prevention, and treatment of PMO based on an analytical analysis of modern literary sources in order to improve the awareness of the medical community of Ukraine. **Methodology.** To develop the guideline, an expert group of 13 leading Ukrainian scientists of various specialties was created who conducted a thorough review of modern literature on this topic, assessed the level of existing evidence using the GRADE system, proposed

and voted on 15 recommendations of the guideline. **Results.** The guideline contains chapters on diagnosis and differential diagnosis of PMO, assessment of the osteoporotic fracture risk, the role of bone turnover markers in the management of PMO, and modern strategies of antiosteoporotic treatment. **Conclusions.** The Ukrainian guideline on the diagnosis, prevention, and treatment of PMO, which contains 15 main recommendations, created on the basis of a thorough analysis and synthesis of modern literature data, is an important tool for the management of PMO and is recommended by Ukrainian Association of Osteoporosis for use in Ukrainian medical community.

**Keywords:** guideline; recommendations; Ukraine; postmenopausal osteoporosis; diagnostics; prevention; treatment

N.V. Grygorieva<sup>1</sup>, V.M. Kovalenko<sup>2</sup>, M.O. Korzh<sup>3</sup>, T.F. Tatarchuk<sup>4</sup>, N.V. Dedukh<sup>1</sup>, S.S. Strafun<sup>5</sup>, Z.M. Dubossarska<sup>6</sup>, G.O. Protsenko<sup>2</sup>, A.V. Kalashnikov<sup>5</sup>, A.S. Musiienko<sup>1</sup>, S.I. Regeda<sup>7</sup>, O.O. Efimenko<sup>7,8</sup>, E.F. Chaykivska<sup>9</sup>

<sup>1</sup>State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>State Institution "National Scientific Center "The M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

<sup>3</sup>State Institution "Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

<sup>4</sup>State institution "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O.M. Lukyanova of the National Academy of Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

<sup>5</sup>State Institution "Institute of Traumatology and Orthopedics of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

<sup>6</sup>Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

<sup>7</sup>State Scientific Institution "Center of Innovative Medical Technologies of the National Academy of Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

<sup>8</sup>MNP "Kyiv City Clinical Endocrinology Center", Kyiv, Ukraine

<sup>9</sup>Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

## Guideline for diagnostic, prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis

**Abstract. Background.** Postmenopausal osteoporosis (PMO), which is developed due the estrogen deficiency in women after menopause, is the most common type of systemic osteoporosis. The latest Ukrainian recommendation for its management requires revision due to new data from high-quality research performed in recent years. **The purpose** was to develop a guideline on the diagnosis, prevention, and treatment of PMO based on an analytical analysis of modern literary sources in order to improve the awareness of the medical community of Ukraine. **Methodology.** To develop the guideline, an expert group of 13 leading Ukrainian scientists of various specialties was created who conducted a thorough review of modern literature on this topic, assessed the level of existing evidence using the GRADE system, proposed and voted on 15 recommendations of the guideline. **Results.** The guideline contains chapters on diagnosis and differential diagnosis of PMO, assessment of the osteoporotic fracture risk, the role of bone turnover markers in the management of PMO, and modern strategies of antiosteoporotic treatment. **Conclusions.** The Ukrainian guideline on the diagnosis, prevention, and treatment of PMO, which contains 15 main recommendations, created on the basis of a thorough analysis and synthesis of modern literature data, is an important tool for the management of PMO and is recommended by Ukrainian Association of Osteoporosis for use in Ukrainian medical community.

**Keywords:** guideline; recommendations; Ukraine; postmenopausal osteoporosis; diagnostics; prevention; treatment

### Introduction

Osteoporosis is a systemic skeletal disease, characterized by low bone mass and micro-architectural deterioration associated with a decreased number of bone trabeculae, their thinning and loss of connection, a decreased thickness of the cortical bone, and an increased porosity, which leads to decreased bone strength, increased bone fragility and risk of fractures (*WHO*, 1994) [1, 2]. According to *International*

*Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD) 10 (Appendix 1 and 2)*, the diagnosis of osteoporosis is classified in chapter XIII (Diseases of the musculoskeletal system and connective tissue, M00-M99, coded as M80-M82) [3].

The medical and social significance of osteoporosis is determined by its consequences — fragility fractures, which lead to decreased average life expectancy of the patients, an

© «Біль. Суглоби. Хребет» / «Pain. Joints. Spine» («Bol', sustavy, pozvonočnik»), 2023

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2023

Для кореспонденції: Григор'єва Наталія Вікторівна, д.м.н., професорка, керівниця відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», вул. Вишгородська, 67, м. Київ, 04114, Україна; e-mail: crystal\_ng@ukr.net; тел. +380 (44) 355-60-60

For correspondence: Nataliia V. Grygorieva, MD, PhD, Professor, head of the Department of Clinical Physiology and Pathology of musculoskeletal system, State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Vyshgorodska st., 67, Kyiv, 04114, Ukraine, e-mail: crystal\_ng@ukr.net; tel. +380 (44) 355-60-60

Full list of authors information is available at the end of the article.

increased disability, pain syndromes of various localizations, and a deterioration in the quality of life [4]. The typical localizations of osteoporotic fractures (OPFs) are the hip, spine, distal forearm, and proximal humerus.

The recently published results of the *SCOPE (Scorecard for osteoporosis in Europe)* project [5], conducted in 29 European countries by the *International Osteoporosis Foundation (IOF)* have demonstrated that more than 23 million men and women in the European Union (EU) have a high risk of OPFs. In 2019, 4.3 million fractures were registered in 29 European countries, in 2034 their number can increase by almost a quarter (24.8 %) compared to 2019 (5.34 million). Eight new OPFs occur every minute, and one in three women and at least one in six men will experience OPF during their lifetime. Annually, almost a quarter of a million deaths in the EU are a direct result of hip or vertebral fractures.

Research conducted at the Ukrainian Scientific and Medical Center of Osteoporosis using dual-photon X-ray absorptiometry (DXA) revealed osteoporosis in 8.4 % of the total female population, 20 % of the women at the age 50 years and older [6]. Taking into account the fact that almost 22 million women (53.6 % of the entire population of the country) were registered in Ukraine on January 1, 2022 [7], the number of females with osteoporosis can be more than 1.8 million.

Nowadays, there is significant variability in the epidemiology of OPFs in the world. According to the data of the multicenter epidemiological study *STOP (System of registration of osteoporotic fractures)*, conducted by the Ukrainian Association of Osteoporosis with the support of the Ukrainian Association of Orthopedics and Traumatologists, it was established that the incidence of hip fractures in Ukraine was 255.5 per 100,000 women at the age of 50 years and older and 197.8 per 100,000 in men of the same age [8, 9]. Considering the fact that according to the data of the *State Statistics Service of Ukraine* on January 1, 2022, subjects aged 50 years and older accounted for 38.2 % of the total population [7], the annual number of patients only with hip fractures may be more than 35 thousand.

Postmenopausal osteoporosis (PMO, type 1 of the primary osteoporosis), which is developed due the estrogen deficiency in women after menopause, is the most common type of systemic osteoporosis. Estrogen deficiency is a key factor that leads to increased rates of bone turnover with progressive bone loss, more pronounced in trabecular bone. In postmenopausal women, OPFs occur more often than stroke, myocardial infarction, and breast cancer taken together, and they are a significant cause of increased disability and mortality [10–12].

The population of the world, in general, and Ukraine, in particular, is steadily aging. Due to current demographic trends, the number of elderly people, in particular, postmenopausal women, is increasing, so the medical and social significance of osteoporosis and its complications will increase in the coming years. In 2021, women aged 50 years and older were 26 % of all females in the world [13]. If in 1990 there were 467 million postmenopausal women in the world, whose average age was about 60 years, in 2030 this

number can increase to 1.2 billion, while 47 million new postmenopausal females will appear every year [14].

The first guidance for the management of osteoporosis in the world was published in 1997 by the *European Foundation for Osteoporosis and Bone Disease* (later the *International Osteoporosis Foundation, IOF*), the following recommendations for the management of PMO, published by the *IOF* and the *European Society for Clinical and Economic Evaluation of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO)*, appeared in 2008, 2013, and 2019 [15]. The latest Ukrainian recommendation [16] on this topic currently requires revision due to new data and results of high-quality research about the diagnosis of osteoporosis and strategies for its prevention and treatment.

The *aim* was to develop a guideline on the diagnosis, prevention, and treatment of PMO based on an analytical analysis of modern literary sources in order to improve the awareness of the medical community of Ukraine.

## Methodology

For the development of this guideline, an expert group of 13 leading Ukrainian scientists of various specialties (rheumatologists, obstetricians-gynecologists, orthopedic traumatologists, biologists) was created, who are experts on this issue, board members of the Ukrainian Association of Osteoporosis or its active members with extensive experience in diagnosis and treatment of PMO. Experts have studied the following issues: 1) diagnosis of PMO, assessment of risk factors of OPFs and determination of their risk; 2) prevention of PMO; 3) treatment of PMO and monitoring of the effectiveness and safety of antiosteoporotic therapy.

Two or three experts conducted a thorough review of literary sources on each of the above-mentioned issues, after which the recommendations of the guideline were proposed for consideration by the expert group. Meta-analyses, systematic reviews and results of randomized controlled trials (RCTs) became the basis for formulating the recommendations of the guideline. An analytical search was conducted in the *Cochrane, PubMed, MEDLINE, Embase, Scopus, Web of Science* databases from January 1, 2013 to June 1, 2023. During the creation of the list of used and recommended literary sources, the experts did not exclude the most important meta-analyses, systematic reviews and some studies, published before the start of the analytical search.

A systematic and comprehensive synthesis of the evidence for this guideline was carried out using the adopted by the *Committee on the Development of WHO Recommendations [17] Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) [18]*. This approach was also recommended by the *State Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine [19]*. A critical assessment of the quality of the guideline recommendations was carried out using the *AGREE II tool (Appraisal of Guideline Research and Evaluation, Questionnaire on Expertise and Evaluation of Guidelines II)* using grades from 1 to 7 points (1 — completely disagree, 7 — completely agree) [20] (*Appendix 3*).

Voting for the guideline recommendations was held in July 2023. As a result of the work of the expert group, 15 re-



commendations were formulated and successfully voted on (*Appendix 4*). Thirteen authors of this article are 13 members of the expert group who participated in the vote.

### Diagnosis and differential diagnosis of postmenopausal osteoporosis

Diagnosis of PMO is based on the quantitative assessment of bone mineral density (BMD), which is one of the main determinants of bone strength and determines the risk of OPFs. Bone mineral density is the amount of bone mass per unit of volume (volume density) or area (area density), both of which can be measured *in vivo* using densitometric techniques.

Nowadays, various methods are used in clinical practice to assess bone density (ultrasound densitometry (USD), quantitative computer tomography (CT), digital X-ray radiogrammetry, etc.); however, dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) is the most widely used for the diagnosis of osteoporosis. Due to the two-dimensional image of densitometers, the planar but not the true volume bone density is measured (in g/cm<sup>2</sup>, not g/cm<sup>3</sup>), however, it accounts for about 2/3 of the dispersion of its strength determined *in vitro* isolated on the vertebral bodies and proximal part of the femur (hip). Indications for DXA in accordance with the latest *International Society of Clinical Densitometry (ISCD)* recommendations [21] are given in *Appendix 5*.

Modern densitometers also contain other programs (*Vertebral fracture assessment (VFA)*, *Trabecular bone score (TBS)*, *Hip strength analysis (HSA)*, etc.), which, together with BMD measurement, can significantly improve the prediction of OPFs. In general, all densitometric technologies have high specificity and low sensitivity, so they require careful interpretation.

The interpretation of BMD indices in postmenopausal women is carried out according to *WHO* recommendations (Table 1) based on the T-score [2, 21], which describes the number of standard deviations (SD) by which BMD that is measured at the femoral neck of a person differs from the average value expected in young healthy subjects [15, 22]. According to the *ISCD* and *IOF* guidelines [21, 22], measurement of femoral neck BMD is more important due to its higher predictive value for fracture risk (*evidence level I++*), especially in elderly subjects, in general, and postmenopausal women, in particular. BMD measurement at

the lumbar spine is less informative due to the prevalence of degenerative changes in elderly people, which, as an artifact, increases BMD indices.

Today, BMD measurements using DXA are performed at the total hip and femoral neck, the lumbar spine (L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub>) and the distal radius (33 % radius or 1/3 radius), although not all studies demonstrated the advantages of the combined use of these measurements [23, 24]. According to the latest *ISCD* recommendations, the diagnosis of PMO is established based on the lower T-score measured at the proximal femur (total hip or femoral neck) or at the lumbar spine. Assessment of BMD indices of the radius should be carried out under the following circumstances: 1) measurement or interpretation of proximal femur and/or lumbar spine BMD is impossible; 2) in patients with hyperparathyroidism; 3) in persons with severe obesity (body weight restriction) [21].

Low bone mass (osteopenia) according to ICD-10 [3] is not a separate diagnosis, but ICD-11 [25] considers the possibility of its inclusion (*Appendix 2*).

It should be noted that the interpretation of BMD indices should be carried out individually in subjects with hip osteoarthritis, degenerative changes of the spine, scoliosis, fractures, suspicion of osteomalacia, etc. Quantitative comparison of BMD indices between different densitometers without cross-calibration is not possible, and ensuring strict quality control of measurements with proper calibration of densitometers using phantoms is mandatory [21].

According to the latest *ISCD* recommendations [26], repeated measurement of BMD in combination with clinical assessment of fracture risk, bone turnover markers (BTMs), and other factors can be used to make a decision to assess the rate of bone loss, initiate antiosteoporotic therapy in untreated patients, monitor the effectiveness of therapy, or monitor the persons who have stopped the treatment for osteoporosis. For a dynamic evaluation of bone loss or assessment of the antiosteoporotic therapy effectiveness, BMD measurements should be performed using the same DXA device. Intervals between BMD measurements should be determined according to the clinical situation (usually, one year after the initiation or change of the antiosteoporotic therapy, with longer intervals after establishing a therapeutic effect). In cases associated with rapid bone loss (for example, glucocorticoid therapy), more frequent BMD measurements may be used.

**Table 1. Classification of BMD according to WHO criteria**

Bone state	Bone mineral density	T-score
Norm	Within 1 SD compared to the reference sample of young subjects*	-1.0 or higher
Low bone mass (osteopenia)	Between 1.0 and 2.5 SD lower than the indices of the reference sample of young subjects*	Between -1.0 and -2.5
Osteoporosis	By 2.5 SD or lower than the indices of the reference sample of young subjects*	-2.5 or lower
Severe or established osteoporosis	By 2.5 SD or lower than the indices of the reference sample of young subjects*	-2.5 or lower and one or more fractures

**Note:** \* — reference values of a sample of young people (20–29 years old) of the Caucasian race, determined on the basis of the *NHANES III study (The Third National Health and Nutrition Examination Survey)* [22].

**Recommendation 1.** *Instrumental confirmation of the diagnosis of PMO is recommended using DXA with the measurement of BMD indices of the femoral neck, total hip or lumbar spine\* according to WHO criteria (T-score = -2.5 SD or lower) (grade B recommendation, level of agreement (LA) – 100 %).*

*Note: \* – the lowest index of the measured regions. If it is impossible to assess the BMD of the specified regions, the BMD of the distal part of the radius can be used.*

As the clinical manifestations of osteoporosis are nonspecific, and its first symptom may be a fragility fracture, the diagnostic algorithm for suspected PMO should include not only the BMD measurement, but also the exclusion of diseases and conditions that may be the reason for secondary osteoporosis.

Important results on the physical examination of a patient with osteoporosis may be the consequences of previous fractures (for example, increased thoracic kyphosis, the decreased distance between the lower ribs and the pelvic brim), a recent fracture (for example, localized tenderness of the spinous process of the vertebra), or abnormalities that indicate a secondary cause of osteoporosis (for example, thyromegaly, Cushing’s syndrome, etc.). Accurate height measurement is also useful (a height loss of  $\geq 4.0$  cm in comparison with the historical maximum) may indicate a high probability of a vertebral fracture. Measurement of body weight with body mass index (BMI) calculation is a part of

the clinical evaluation of the patient with osteoporosis because low body weight and BMI  $\leq 20$  kg/m<sup>2</sup> or a 5 % loss of body weight are associated with an increased risk of OPFs. Abnormalities in posture, gait, balance, muscle strength, signs of postural hypotension, or impaired consciousness may be associated with an increased risk of falling.

In this regard, a comprehensive examination of a patient suspected of PMO should include a number of general clinical and some special methods of laboratory and instrumental research [15] (Table 2).

**Recommendation 2.** *We recommend basing a comprehensive examination of a person with suspicion of PMO on the assessment of OPF risk factors, DXA indices, and the determination of possible causes of bone loss (grade B recommendation, LA – 98.9 %).*

**Assessment of the osteoporotic fracture risk (OPFs)**

As mentioned above, a decreased BMD is a significant predictor of the OPF risk (each SD decrease leads to an increase of the OPF risk twice (*evidence level 1++*)) [28]. However, the risk gradient differs depending on the place of measurement, device, subject age, fracture location, etc. [29]. The low sensitivity of the BMD index determines that the majority of OPFs occur in women who, according to BMD indices, do not have osteoporosis (T-score  $\leq -2.5$  SD) [30, 31]. Therefore, current guidelines for the management

**Table 2. Program of examination for a person suspected of PMO**

Routine examination methods	Evaluation of complaints and history taking into account the presence of clinical risk factors for OPFs
	Calculation of the 10-year probability of a major OPFs (hip, clinical spine, humerus or forearm fractures) and hip fractures separately according to the Ukrainian version of the FRAX®
	Physical examination of the patient: assessment of posture (increased thoracic kyphosis, tenderness of the spinous processes of the vertebrae), measurement of the main anthropometric indices (height, body weight) with BMI calculation, assessment of gait and balance, muscle strength and risk of falls
	DXA of proximal femur, lumbar spine, and distal radius
	General (clinical) blood analysis with formula
	Biochemical analysis of blood: — total (ionized) calcium, phosphorus, magnesium, parathyroid hormone (PTH), alkaline phosphatase, 25(OH)D; — liver transaminases (ALT, AST); — glucose; — urea, creatinine with calculation of glomerular filtration rate (GFR); — thyroid-stimulating hormone (thyrotropic hormone, TSH)
	X-ray of the thoracic and/or lumbar spine. Indications: 1) acute/intense vertebral pain syndrome, especially in persons who are taking glucocorticoids in a dose equivalent to $\geq 5$ mg/d of prednisolone for $\geq 3$ months; 2) if a vertebral fracture is suspected; 3) decrease in height by $> 4$ cm; 4) increased thoracic kyphosis
Special examination methods	Gonadotropic (FSH, LH), sex (estradiol, progesterone) hormones, prolactin
	Triiodothyronine (T <sub>3</sub> ), thyroxine (T <sub>4</sub> )
	Electrophoresis of blood and urine proteins
	Daily excretion of cortisol
	BTMs
	VFA. Indications for women with a T $< -1.0$ SD and the presence of one or more criteria: 1) the woman’s age $\geq 70$ years; 2) loss of height $> 4$ cm; 3) suspicion of vertebral fracture; 4) glucocorticoid therapy (equivalent to $\geq 5$ mg/day of prednisolone for $\geq 3$ months) [21, 27]
	TBS
Scintigraphy	
Specialist consultations	

of osteoporosis recommend determining BMD in combination with the assessment of other fracture risk factors [15, 32]. One of the most significant risk factors for OPFs is age [33, 34] and BMD [29, 35–37] (*evidence level 1++*).

However, to date, a number of factors have been found to have a significant impact on the risk of OPFs (*evidence level 1++ and 1+*): previous fragility fracture [38, 39], hip fracture in parents [40], low body mass index (BMI) [41, 42], smoking [43, 44], excessive alcohol consumption [45–48], increased predisposition to falls [34, 49], early or premature menopause [37, 50], some diseases (rheumatoid arthritis [51–53]), endocrine diseases (type I [54, 55] and type II diabetes mellitus [56, 57]), thyroid diseases [58, 59], inflammatory bowel diseases [60, 61], osteogenesis imperfecta [62], anorexia nervosa [63], etc.

According to the data of the *World Health Organization pharmacovigilance database (VigiBase®)* [64], a number of drugs contribute to the development of osteoporosis and an increase in the risk of OPFs, namely glucocorticoids, analogs of gonadotropin-releasing hormone, aromatase inhibitors, androgen receptor blockers, thyroid hormones, proton pump inhibitors, thiazolidinediones, vitamin K antagonists, loop diuretics, protease inhibitors, nucleoside and nucleotide reverse transcriptase inhibitors and inducing enzymes, antiepileptics, including barbiturates and their derivatives, derivatives of hydantoin, carboxamide and fatty acids. The negative impact of a number of drugs on the development of osteoporosis and its complications has been demonstrated in numerous meta-analyses and systematic reviews [64, 65] (*evidence level 1++ and 1+*) (for glucocorticoids [66–68], sugar-lowering agents [69–71], antidepressants [72], antipsychotic [73], antiparkinsonian drugs [74], lithium drugs [75], benzodiazepines [76], proton pump inhibitors [77], etc.).

Some of these factors increase the risk of OPFs by reducing BMD, others by affecting not only the density, but also the micro- and macroarchitectonics (quality) of bone. Some of these factors (smoking, excessive alcohol consumption, low BMI, some drugs, etc.) are modifiable, so their identification and correction may be important in the management of PMO.

Today, one of the most widely used and researched algorithms for fracture risk assessment, based on the evaluation of risk factors for OPFs and BMD, is the FRAX (*Fracture Risk Assessment Tool, Fig. 1*) [78]. FRAX® is an algorithm for the calculation of the 10-year probability of the major OPFs (clinical spine, hip, forearm and humerus fracture) and separately the 10-year probability of hip fractures in men and women aged 40–90 years old. It takes into account the age, subject BMI and existing clinical risk factors for OPFs (previous fragility frac-

tures, hip fractures in parents, smoking, alcohol consumption (more than 3 units/day), taking glucocorticoids, the presence of rheumatoid arthritis, type I diabetes mellitus, osteogenesis imperfecta in adults, long-term untreated hyperthyroidism, hypogonadism, or early menopause (< 45 years), malabsorption syndromes, or chronic liver disease) together with an optional femoral neck BMD measurement. In Ukraine, the FRAX® has been used in the risk assessment of OPFs since 2009 [79], in June 2016, its Ukrainian-language version appeared. Since October 2016 the Ukrainian model FRAX®, which was created based on the results of epidemiological studies in Ukraine [10, 11], appeared on the FRAX online resource (<https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=66>). In 2019, the thresholds of the Ukrainian FRAX® [80] were obtained, which are currently recommended by the Ukrainian Association of Osteoporosis for the stratification of patients with regard to the OPF risk and the choice of further management (*Appendix 6*) [80]. Nowadays, the FRAX is included in most of the recommendations for the management of osteoporosis, including PMO.

Since not all significant risk factors of OPFs are included in the FRAX®, in recent years, studies have been accumulating on the underestimation of OPF risk in patients with various diseases (type II diabetes mellitus [81, 82], systemic lupus erythematosus [83], spondyloarthritis [84]) and in subjects, who are receiving high doses of glucocorticoids [85]. Modern studies and guidelines demonstrate the need to consider the dose of glucocorticoids when assessing the OPF risk [15, 86]. Work is currently underway to include other clinical risk factors in the FRAX®. The FRAXplus® algorithm (<https://www.fraxplus.org>) allows to modify the FRAX® results, additionally taking into account the fracture location (vertebral, hip, humerus, forearm fractures, etc.) and the post-fracture time (from 0 to 24 months), higher doses of oral glucocorticoids (≥ 7.5 mg/d prednisone equivalent), TBS, number of falls in the previous year, duration of type II diabetes mel-

The screenshot displays the FRAX Fracture Risk Assessment Tool interface. The main section is titled 'Calculation Tool' and contains a 'Questionnaire' form. The form includes the following fields and options:

- Country: Ukraine
- Name/ID: [input field]
- Age: 60
- Sex:  Male  Female
- Weight (kg): 62
- Height (cm): 162
- Previous Fracture:  No  Yes
- Parent Fractured Hip:  No  Yes
- Current Smoking:  No  Yes
- Glucocorticoids:  No  Yes
- Rheumatoid arthritis:  No  Yes
- Secondary osteoporosis:  No  Yes
- Alcohol 3 or more units/day:  No  Yes
- Femoral neck BMD (g/cm<sup>2</sup>): [input field]

Buttons for 'Clear' and 'Calculate' are present. A summary box on the right shows:

- BMI: 23.6
- The ten year probability of fracture (%) without BMD
- Major osteoporotic: 14%
- Hip Fracture: 4.3%

Additional features include 'Weight Conversion' (Pounds to kg) and 'Height Conversion' (Inches to cm) sections, and a footer with the ID '00043117' and the text 'Individuals with fracture risk assessed since 1st June 2011'.

Figure 1. FRAX questionnaire (<https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=66>)

litus (less than 5 years, 5–10 years, more than 10 years), as well as additional indices (hip axis length (HAL) and lumbar spine BMD). Obviously, the assessment of the 10-year probability of OPFs should be carried out individually based on the available clinical risk factors of OPFs, in particular, those that are not included in the FRAX® [87].

**Recommendation 3.** *We recommend assessing the 10-year probability of major OPFs and hip fractures in postmenopausal women based on the Ukrainian FRAX® version using cut-off values for the Ukrainian population for further management decisions (in particular, DXA or the appointment of antiosteoporotic treatment) (grade C recommendation, LA — 100 %).*

**Recommendation 4.** *We recommend interpreting the risk of OPFs taking into account other diseases and states that affect bone loss, but are not included in FRAX® and FRAXplus® (grade D recommendation, LA — 96.7 %).*

### Bone turnover markers (BTM) in the management of postmenopausal osteoporosis

The processes of modeling and remodeling in bone occur throughout a person's life and are responsible for maintaining mineral homeostasis; recovery from micro- and macro-injuries and fractures. The development of PMO is characterized by an increase in the rate of bone turnover, which reliably reflects BTMs [88–91].

According to some recommendations, BTMs cannot be used to establish the diagnosis of PMO [92–94] due to their low sensitivity and specificity, however, they can be useful (*evidence level 1++*) for predicting the fracture risk [95, 96], assessing BMD changes during long-term treatment of osteoporosis [97], monitoring of patients after cessation of antio-osteoporotic treatment [96, 98]. In addition, BTMs have clinical value in the study of the causes of secondary osteoporosis.

Today, the best markers for assessing the rate of bone turnover in clinical cases are the marker of bone formation — *procollagen type I N-terminal propeptide (PINP)* and its resorption marker — the *carboxy-terminal telopeptide of collagen type I (C-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen, CTX-I, or  $\beta$ -CTX, or  $\beta$ -CTX-I)*, determined in blood serum [90, 91].

Meta-analyses conducted by the expert group of the *International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC)* and *IOF* demonstrated an increased level of BTMs with an increased risk of OPFs (for each SD increased PINP, the fracture risk increased by approximately 23 %, for CTX-I — 18 %) [95] and may be useful in the prediction of the fractures [96], however, recent fracture significantly complicates the interpretation of BTMs [99, 100].

According to the conclusion of the *ESCEO* Consensus Group [92], BTMs are not useful for predicting bone loss or evaluating the effectiveness of treatment in an individual subject, but the measurement of *PINP* and *CTX-I* in blood serum is appropriate for monitoring adherence to the treatment with oral bisphosphonates (BPs). Their dynamics after 3 months after the initiation of antiresorptive treatment

(decrease of *PINP* and *CTX-I* more than a significant level (more than 38 % for *PINP* and 56 % for *CTX-I*)) is a reason to continue treatment. In the absence of achieving a significant level, a reassessment of the therapy is recommended (control of adherence to the therapy, establishment of other causes leading to bone loss, in particular, the presence of secondary osteoporosis) [92]. Another algorithm [93] for monitoring the effectiveness of antiresorptive therapy using BTMs suggested that the optimal response is to decrease the *PINP* level by 10  $\mu\text{g/L}$  to a level below 35  $\mu\text{g/L}$  and to decrease the *CTX-I* level by 100  $\text{ng/L}$  to a level below 280  $\text{ng/L}$ . Ensuring strict quality control of laboratory research is important in providing of the informativeness of BTMs [101].

**Recommendation 5.** *We don't recommend using BTMs (PINP and CTX-I) in the diagnosis of osteoporosis, but recommend them for use in predicting the risk of OPFs and monitoring antiosteoporotic therapy (grade A recommendation, LA — 96.7 %).*

### Alternative methods of diagnosing osteoporosis and fracture risk

#### Central and peripheral computed tomography (CT)

According to the latest *ISCD* recommendations [21], the T-score of the hip and femoral neck, calculated from two-dimensional CT images, are equivalent to the corresponding T-scores of DXA for the diagnosis of osteoporosis (according to WHO criteria), and the trabecular BMD of the spine, measured by CT, has a similar to DXA prognostic value in assessing the risk of vertebral fractures in postmenopausal women. CT and DXA provide comparable information about the state of the bone, but when both methods are available, DXA is preferable because of less X-ray exposure. Antio-osteoporotic treatment should be started if it is impossible to perform DXA and there is a high risk of OPFs according to the relevant criteria of central (measurement at the lumbar spine) or peripheral CT (measurement at the ultradistal radius) and the presence of risk factors of OPFs [21]. In postmenopausal women, peripheral CT of the ultradistal radius is an informative method for predicting a hip fracture, but not a vertebral fracture. Indices of trabecular BMD of the lumbar spine, integrated and trabecular BMD of the proximal femur measured by central CT, and indices of trabecular and total BMD of the ultradistal radius, measured by peripheral CT, are recommended by the *ISCD* for the monitoring of bone status and treatment efficacy [21].

**Recommendation 6.** *Central and peripheral CT (measurement at the lumbar spine or ultradistal radius, respectively) is a reliable alternative to DXA in the diagnosis of PMO and predicting the risk of OPFs, however, we don't recommend it for dynamic monitoring of the bone state due to a higher dose of X-ray irradiation (grade C recommendation, LA — 95.6 %).*

#### Trabecular bone score

The TBS can be obtained from a two-dimensional DXA image of the lumbar spine. To date, numerous systematic reviews [102–104] have demonstrated that this index, regard-

less of BMD, is informative in predicting OPFs and correlates with the quality (microarchitectonics) of the bone. According to the latest *ISCD* recommendations [21], TBS is associated with the risk of vertebral, hip fractures, and other OPFs in postmenopausal women. In addition, it is associated with the risk of OPFs in postmenopausal women with type II diabetes mellitus. However, it should not be used alone to determine the recommendations for osteoporosis treatment. In patients receiving antiosteoporotic therapy, the role of TBS in monitoring the effectiveness of antiresorptive therapy has not been definitively established, although it may be potentially useful for monitoring of osteoanabolic therapy [21]. Modern meta-analyses [105] confirmed that in postmenopausal women, TBS can be used together with FRAX® and BMD to increase the informativeness of the prediction of OPFs.

**Recommendation 7.** *In postmenopausal women, we recommend using TBS together with FRAX® and BMD to increase the informativeness of the prediction of OPF risk (grade A recommendation, LA — 97.8 %).*

#### **Hip strength analysis**

Another method of assessing the OPF risk, implemented in modern densitometers, is the assessment of hip strength based on its geometry parameters [106]. According to the latest *ISCD* recommendations [21], the *hip axis length*, measured using DXA, is associated with the risk of hip fractures in postmenopausal women. In contrast to the above, other indices (*CSA, OD, SM, BR, CSMI, NSA*) measured by DXA should not be used for the assessment of the hip fracture risk, decision about the initiation of antiosteoporotic therapy and monitoring of its effectiveness. Today, the reference values for this methodology have been received for the Ukrainian population and can be used for scientific research and comprehensive assessment of the risks of hip fractures [107].

#### **Ultrasound densitometry (USD)**

Ultrasound densitometry is another diagnostic methodology for determining the risk of OPFs and BMD. In addition to the last one, USD measures the coefficient of *Broad-band Ultrasonic Attenuation (BUA)* when passing through bone and the speed of propagation of ultrasound in the bone (*Speed of Sound, SOS*). Measurement is possible at the calcaneus, tibia, or phalanges of the fingers. Despite the meta-analyses [108–110], and recent systematic reviews [111] regarding the value of USD in predicting the risk of OPFs according to the latest *ISCD* recommendations [21], this method was not recommended for establishing the diagnosis of osteoporosis, evaluation the effectiveness of preventive and therapeutic measures in patients with PMO.

#### **Lifestyle modification and diet correction in the management of postmenopausal osteoporosis**

According to current concepts, correction of the modifiable risk factors for OPFs [112] and falls [113], especially in persons with increased risk, may be an effective strategy for the management of osteoporosis and its complications (*evidence level I++*). An adequate level of physical activity, smoking cessa-

tion and limiting alcohol consumption, rational consumption of calcium, vitamin D, and protein are important components of saving the bone strength and fracture prevention.

Immobilization in various somatic diseases and after fractures leads to bone loss and increased fracture risk [114]. Instead of this, rational physical activity with the inclusion of exercises of various orientations is an important strategy for the management of PMO.

To date, the positive effect of various physical exercises on BMD in postmenopausal women has been demonstrated [115–118]. High-intensity non-weight-bearing exercises and strength exercises with resistance for lower extremities are most effective in improving femoral neck BMD, while combined exercise programs are most effective in increasing spine BMD (*evidence level I++*) [119]. However, the effect of various physical exercises in reducing the risk of OPFs is contradictory [119–121] and depends on the type, intensity and duration of programs, localization of OPFs, etc. [122]. Exercises are important in the rehabilitation of patients with vertebral fractures (*evidence level I++*) [123], hip fractures (*evidence level I++*) [124] and for reducing the risk of falls (*evidence level I++*) [125, 126]. Today, the use of weight-loading physical exercises, exercises for the improvement of muscle strength and coordination [127], in particular with the use of oriental gymnastics (Tai-Chi, etc.) [128, 129] is an important strategy for reducing the risk of falls (*level of evidence I++*) and prevention of OPFs [126].

Today, the expediency of using various types of orthoses (external medical and technical devices of various constructions, which include corsets, bandages, etc.), aimed at correcting the position of individual motor segments of the skeleton, preventing falls and fractures, restoring lost motor functions, etc., continues to be studied. Spinal orthoses and hip protectors are the most studied among them in patients with osteoporosis and its complications.

The effectiveness of the orthoses used in patients with vertebral compression fractures in reducing kyphotic deformation, improving postural stability and better functional results have been demonstrated in a number of RCTs [130–132]. However, systematic reviews [133–135] and meta-analyses of RCTs [136] indicated the low quality of this evidence (*evidence level 2++*). In addition, compliance with the use of spinal orthoses is low and demonstrates a high variability, particularly by gender, although associated with BMI, age, and level of spinal pain syndrome [137].

The effectiveness of hip protectors in reducing the risk of hip fractures is also not significant (*evidence level I++*), while low adherence of the patients to the use of this strategy was also noted [138].

**Recommendation 8.** *We recommended the optimization of lifestyle (correction of modified risk factors for OPFs, prevention of falls, rational physical activity with the use of physical exercise complexes) as a mandatory component of programs for the prevention and treatment of PMO (grade B recommendation, LA — 100 %).*

Today, diet optimizing with sufficient calcium, vitamin D, and protein intake is important both for the formation of peak

bone mass and rates of bone loss in postmenopausal women [139]. Various guidelines for the management of osteoporosis recommend a daily intake of 700–1200 mg of calcium and 400–800 IU of vitamin D [15, 16, 32, 33]. It is obvious that the need for these nutrients, which are necessary for bone, increases with age, in particular, in postmenopausal women. According to the Norms of physiological needs of the Ukrainian population in basic food substances and energy [140], the daily calcium intake for adult women should be 1100 mg/d (increases to 1300 mg/d for females aged 60 and older), vitamin D — 5 µg/d (200 IU/d; increasing to 10 µg/d (400 IU/d) for persons at the age 60 years old and older). Research conducted in recent years in Ukraine established a low rate of calcium consumption in the diet of the population regardless of age and gender (the average level of consumption in women at the age of 50 years old and older was 515.3 mg/d) [141] and a large share of vitamin D deficiency [142, 143].

Sufficient levels of calcium and vitamin D intake can be ensured both due to diet and additional intake of dietary supplements. To date, a small but reliable effect of calcium on BMD has been established (*evidence level 1++*) [144], but its effects in reducing the risk of OPFs are doubtful [145]. The results of meta-analyses of RCTs regarding the effect of vitamin D supplements on fracture risk and falls in elderly people are also contradictory [146–149]. However, the results of modern high-quality meta-analyses demonstrated a small but reliable effect of the combined use of calcium and vitamin D in reducing the risk of OPFs (*evidence level 1++*) [148–153].

The combined use of calcium and vitamin D in order to optimize the level of their consumption, together with antiresorptive agents, can affect the effectiveness of antiosteoporotic therapy and reduce the risk of possible side effects [143, 154–157].

According to modern meta-analyses, sufficient protein consumption is also an important strategy in preserving bone mass in postmenopausal women and in patients with OPFs [158–160]. According to the Norms of physiological needs of the Ukrainian population in basic food substances and energy [140], the daily need for protein consumption for women at the age 40–59 years old is 58–82 g/d depending on the group (I–IV) of physical activity. Modern guidelines for osteoporosis management [15] and the conclusions of the *ESCEO* and *IOF* expert group [161] indicated the positive effect of sufficient protein consumption in the prevention of osteoporosis and its complications, reducing the recovery time of the patients after OPFs.

**Recommendation 9.** *We recommend consuming calcium (1000–1200 mg/d), vitamin D (400–800 IU/d) and proteins (1.0–1.2 mg/kg of body weight per day) for the effective prevention and treatment of PMO and reducing the risk of OPFs (grade A recommendation, LA — 98.9 %).*

## Pharmacological treatment of postmenopausal osteoporosis

### Strategies of antiosteoporotic therapy in Ukraine

Currently, drugs with antiresorptive and anabolic effects on bone are used for the treatment of PMO [88, 89]. The first group includes BPs, denosumab (antibody to *RANKL*),

menopausal hormone therapy (MHT), selective estrogen receptor modulators (*SERMs*): raloxifene, bazedoxifene, and others, tibolone (selective tissue regulator of estrogen activity, *STEAR*), to others — PTH fragments (teriparatide (PTH 1–34) and abaloparatide (an analog of the protein bound to PTH), as well as an antibody to sclerostin (romosozumab). Drugs from the second group are currently not registered in Ukraine, and drugs of the first group are represented by oral (alendronic acid, risedronic acid and ibandronic acid) and parenteral (ibandronic acid and zoledronic acid) BPs, denosumab and MHT (in the form of estrogen monotherapy or combined estrogen-progestogen drugs). The choice of antiosteoporotic drugs, the form of their administration (oral or parenteral) and the duration of the treatment courses depends on the clinical situation and should take into account their benefit and risk profiles, as well as the patients' adherence to the treatment.

#### *Bisphosphonates*

BPs are the most studied drugs with antiresorptive effects on bone [163, 164]. Due to their affinity to hydroxyapatite, they are embedded in the bone, and due to the effect on the proton vacuolar adenosine triphosphatase (ATPase), disruption of the cytoskeleton and corrugated border of osteoclasts, which leads to the loss of their motor activity and death, BPs lead to inhibition of the rate of bone resorption. When entering the human body, up to 50 % of BPs are accumulated in the bone, the other 50 % are excreted in the urine. BPs remain in the bone matrix in an inactive state for many years and are gradually released in the process of bone resorption. Their positive effect persists for several years after stopping treatment, which makes it possible to consider the possibility of drug “holiday” in antiosteoporotic treatment and distinguishes them from other drugs for osteoporosis treatment.

*Alendronic acid* is registered in Ukraine in oral form at a dose of 70 mg once a week. It really reduces the risk of vertebral and non-vertebral fractures, including hip fractures (*evidence level 1++*) [165] in postmenopausal women and is the most widely used BPs in the world. When taking alendronate, certain instructions should be followed (taking in the morning on an empty stomach at least 30 minutes before eating or drinking (except water) in a sitting or standing position, drinking a sufficient amount of water in an upright position and avoiding taking other medicines at the same time).

*Risedronic acid* is another oral BP, which is used at a dose of 35 mg once a week and has similar features to alendronate when taking it. To date, the effectiveness of risedronate in reducing the risk of vertebral and non-vertebral fractures has been demonstrated (*evidence level 1++*) [166].

*Ibandronic acid* is currently available in two forms: oral (150 mg 1 time per month) and parenteral (3 mg quarterly intravenously). A significant effect of ibandronate has been demonstrated in reducing the risk of vertebral fractures [167, 168], as well as non-vertebral fractures in women with a femoral neck T-score (DXA –3.0 SD) (*evidence level 1+*) [169, 170], but increasing of the risk of hip fractures has not been proven. Oral ibandronate has similar instructions for use to other oral BPs.

A comparison of the efficacy and safety of three oral BPs in the 2-year RCT *TRIO* [171] demonstrated a more pronounced effect of alendronate and ibandronate on spine BMD and comparable dynamics at the peripheral skeleton. However, a monthly mode of ibandronic acid taking can significantly improve the patient's adherence to antiosteoporotic treatment.

The most frequent side effects of oral BPs are manifestations from the gastrointestinal tract (abdominal pain, dysphagia, dyspepsia, nausea, heartburn, constipation, or diarrhea) and musculoskeletal pain, less often skin reactions.

*Zoledronic acid* is used to treat PMO at a dose of 5 mg once a year intravenously. The results of the RCTs confirmed the effectiveness of zoledronic acid in reducing the risk of vertebral, non-vertebral fractures and hip fractures [172] and mortality in patients after hip fractures (*evidence level 1+*) [173].

Among the side effects of zoledronic acid, the most frequent are acute-phase reactions, which can be aggravated by insufficient calcium supply and vitamin D deficiency [157], therefore it is important to measure their levels in blood serum before the administration of zoledronic acid. Gastrointestinal disorders are less often.

BPs are contraindicated for patients with hypocalcemia, increased sensitivity to them, during pregnancy and lactation period, significant renal dysfunction (GFR  $\leq 35$  ml/min for alendronic and zoledronic acids and  $\leq 30$  ml/min for risedronic and ibandronic acids). Before initiation of BP therapy, creatinine clearance should also be determined and creatinine level should be monitored in persons at risk of chronic kidney disease. Oral BPs are contraindicated in subjects with esophagus pathology that delays normal food passages (e.g., achalasia of the esophagus), with diaphragmatic hernia, or in persons with the inability to stand or sit upright for at least 30–60 minutes (for example, expressed vertebral pain syndrome after vertebral fractures).

Rare but extremely important and dangerous side effects of BPs are the osteonecrosis of the jaw [174, 175] and atypical femoral fractures [176–178]. The risk of these side effects is quite low [176, 178], differs from the type of BPs, increases with their long-term use, especially in patients from the risk group (glucocorticoid therapy, chemotherapy, smoking, alcohol intake, etc.). Cancellation of BPs leads to a rapid decrease in the risk of these adverse reactions. Patients receiving BPs and planning surgical dental procedures should be aware of the possible risks of osteonecrosis of the jaw [179]. Also, during the treatment of BPs, monitoring of symptoms associated with atypical femoral fractures (prodromal pain in the groin, thigh, buttock, or lower back) should be carried out. Additionally, it should be noted that the absolute risk of atypical femoral fractures during the use of BPs remains low compared to their effective reduction of the risk of OPFs.

#### *Denosumab*

Denosumab is another antiosteoporotic drug with an antiresorptive effect. It is a fully monoclonal human antibody, and its mechanism of action is related to the regulation of the chain: the ligand of the receptor of nuclear factor kappa-

B — the receptor of the nuclear factor kappa-B (RANK) — osteoprotegerin (OPG). Denosumab binds with high affinity and specificity to RANKL, similar to OPG, one of the important regulators of bone resorption expressed by osteoblasts, preventing the activation of its receptor (RANK) on the surface of osteoclast progenitors, which leads to inhibition of proliferation and formation of mature osteoclasts. Unlike BPs, denosumab does not have a prolonged effect, because it is not accumulated as BPs in the bone, but circulates in the intercellular substance.

Modern studies demonstrate a reliable effect of denosumab in reducing the risk of vertebral and non-vertebral fractures in general and hip fractures in particular evidence level 1+ [180, 181]. Denosumab is prescribed at 60 mg once every 6 months, subcutaneously.

The most common side effects of denosumab are musculoskeletal and extremity pain, less commonly infectious skin diseases (mainly cellulitis) and hypocalcemia. Osteonecrosis of the jaw and atypical fractures may also occur after denosumab treatment, but their risk remains low [178]. Sufficient calcium and vitamin D intake during the denosumab therapy can reduce the risk of hypocalcemia and improve the long-term results of antiosteoporotic treatment [155, 156].

Due to the lack of accumulation of denosumab in bone, it, unlike BPs, has no after-effect and has a “rebound” effect [182–184], which is characterized by progressive bone loss and an increased risk of fractures. Therefore, after the end of denosumab therapy, the question of continuing antiosteoporotic therapy, in particular with the use of BPs, which can slow bone loss, should be considered.

#### *Menopausal hormone therapy*

Menopausal hormone therapy (hormone replacement therapy) involves the use of estrogen-progestogen drugs (combined therapy in females with natural menopause) or estrogens (monotherapy, for women with surgical menopause) [185–187]. The results of systematic reviews [188, 189] and meta-analyses [190–192] confirm the positive MHT effect in the prevention of OPFs (*evidence level 1+*). Numerous RCTs have demonstrated the positive effect of MHT on BMD [193–196]. In addition to the positive effect of MHT on the risk of vertebral and non-vertebral fractures, it has a positive influence on the severity of vegetative-vascular and urogenital manifestations of postmenopause, reduces the risk of colorectal cancer, but increases the risk of thromboembolism, gallstone disease, bronchial asthma, cardiovascular and cerebrovascular diseases, breast cancer, etc. [186, 187].

In general, MHT is considered effective in the prevention of OPFs, however, due to the need for its long-term use and a number of the above-mentioned side effects, it is usually recommended only to women with a high risk of OPFs, for whom other antiosteoporotic therapy (BPs, denosumab) is unusable [15, 212].

#### *Tibolone (STEAR)*

Tibolone, which belongs to the STEAR group, is a synthetic steroid with a structure different from estrogens and

SERMs. Tibolone has a multidirectional effect in various tissues after the formation of active metabolites with estrogen-, progestogen-, and androgen-like qualities [197]. To date, a meta-analysis of controlled studies has shown a positive effect of tibolone on BMD of the lumbar spine and femoral neck (*evidence level 1+*), but no beneficial effect on BMD compared to estrogen therapy has been established [197]. The results of available RCTs confirm the positive effect of tibolone in reducing the risk of vertebral and non-vertebral fractures [198]. Other positive effects of tibolone include reducing the risk of invasive breast and colon cancer [199].

Tibolone is prescribed at a dose of 2.5 mg/d (tablet for oral administration) daily.

Side effects of tibolone include lower abdominal pain, postmenopausal bleeding, breast discomfort, skin and subcutaneous tissue disorders, swelling, weight gain, and others. Important, although infrequent, side effects of tibolone include an increased risk of stroke [198, 199] and recurrence of breast cancer [200].

Conducted network meta-analyses, which compared the effectiveness of various antiosteoporotic strategies [201, 202], indicate the greatest effectiveness of osteoanabolic therapy in reducing OPF risk. The comparison of the effectiveness of antiresorptive agents revealed the specific features depending on age, the degree of risk of OPFs, and the fracture localization. According to a recent network meta-analysis [201], a reduction in the risk of hip fractures was demonstrated for alendronate, zoledronate, risedronate, denosumab, MHT and calcium in combination with vitamin D [201], non-vertebral fractures — for denosumab, alendronate, risedronate, zoledronate, tibolone, MHT and vitamin D [201], vertebral fractures — denosumab, zoledronate, risedronate, alendronate, ibandronate, MHT and tibolone [201]. Meta-analyses and systematic reviews devoted to the comparison of financial costs of treatment [203–206] confirmed a greater economic burden in cases of denosumab and osteoanabolic therapies, which substantiates the feasibility of using oral BPs as “first-line” drugs for the treatment of PMO.

### **The choice of an antiosteoporotic treatment strategy depends on the risk of OPFs**

Today, the feasibility of initiating antiosteoporotic therapy and the choice of a drug for the treatment of osteoporosis and its complications is based, in particular, on the assessment of the OPF risk. The FRAX<sup>®</sup> calculated the 10-year probability of major OPFs and hip fractures is most often used for this. There are 4 categories of risk of OPFs: low, moderate, high, and very high [207–209]. Patients at low risk of OPFs (FRAX<sup>®</sup> below the lower intervention threshold for a specific population, *Appendix 6*) do not need antiosteoporotic therapy. Optimizing the calcium and vitamin D consumption in the diet and adequate physical activity are recommended for them [208–213]. Some guidelines recommend that in the presence of other complaints of menopausal syndrome in a woman at low risk of OPFs, MHT should be recommended. Re-evaluation of BMD [208, 212] is recommended after 5–10 years.

Subjects with a moderate risk of OPFs (FRAX<sup>®</sup> between the lower and upper limits of the intervention, *Appendix 6*) should be referred to the DXA for additional examination, re-assessment of the risk of OPFs and making decisions regarding further management [15, 79, 80, 208–213]. Persons with a risk of OPFs below the “treatment threshold” are classified into a group of low-risk OPFs and do not require further treatment. Subjects with a risk of OPFs above the “treatment threshold” or the upper limit of intervention according to FRAX<sup>®</sup> (*Appendix 6*), depending on their results, are classified into a group of high or very high risk, respectively [208–212] and require the antiosteoporotic treatment.

For persons from a group of high-risk OPFs, against the background of optimization of calcium and vitamin D intake, and physical activity, and use of strategies aimed at preventing falls, it is advisable to use oral BPs (first line therapy) or other antiresorptive agents (injectable BPs or denosumab when there are restrictions for prescription or side effects of oral BPs). According to current recommendations for the management of osteoporosis, the effectiveness of antiosteoporotic therapy with DXA should be evaluated after 2 years of treatment [208, 212].

Today, discussions regarding the definition of “very high risk” of OPFs are ongoing. In various guidelines, it is proposed the various criteria, in particular:

- FRAX<sup>®</sup> (using an age-dependent or hybrid partially age-associated approach, namely when the “intervention limit” is exceeded by 20 or 60 %) [15, 32, 208, 211, 212];
- the T-score according to DXA (T-score  $\leq -3.5$  SD [213] or T  $\leq -4.0$  SD [214] regardless of the presence of fractures);
- previous fracture (recent primary OPFs [185], vertebral fracture during the past 2 years [213] or history of  $\geq 2$  fragility vertebral fractures at any time [213]);
- combinations of several of the abovementioned criteria:
  - 1) OPFs and T-score according to DXA (more than 1 previous vertebral fracture and T-score  $\leq -2.5$  SD [215] or 1 severe or 2 or more moderate vertebral fractures and T-score  $\leq -1.5$  SD [214]);
  - 2) OPF and FRAX<sup>®</sup> (recent OPFs and FRAX<sup>®</sup> for OPFs  $\geq 30$  %) [216].

For patients with a very high risk of OPFs, on the background of optimization of calcium and vitamin D intake, physical activity and the use of strategies focused on the prevention of falls, osteoanabolic agents should be used to initiate antiosteoporotic therapy, followed by continuation of antiresorptive therapy. A similar approach is based on the results of recent RCTs that demonstrated significant advantages of osteoanabolic agents compared with antiresorptive agents [217–219] as for the dynamics of lumbar spine and hip BMD during the treatment.

However, osteoanabolic agents for the treatment of osteoporosis are not registered in Ukraine today, which is a challenge for the adequate management of PMO. However, in the absence of opportunities to use osteoanabolic agents for the treatment of a patient from the group of a very high risk of OPFs, the “drugs of choice” may be parenteral BPs



(in particular, zoledronic acid) or denosumab [212]. To date, there are no clear recommendations regarding the timing of re-evaluation of BMD in patients at very high risk of OPFs, however, according to ISCD recommendations [21], the need for DXA should be determined by the doctor's reasoned opinion.

**Recommendation 10.** *We recommend choosing the drug for the treatment of PMO and its complications (Fig. 2) based on the OPF risk, side effects of drugs, the presence of concomitant pathology, and preferences of patients (grade D recommendation, LA — 98.9 %).*

**Recommendation 10.1.** *For persons with a low risk of OPFs according to FRAX® we recommend optimizing the calcium, vitamin D, and protein intake, physical activity with DXA control after 3–5 years (grade BA recommendation, LA — 100 %).*

**Recommendation 10.2.** *For persons with a moderate risk of OPFs according to FRAX® we recommend performing DXA with a reassessment of the OPF risk and making a decision on further management (grade B recommendation, LA — 100 %).*

**Recommendation 10.3.** *For persons at high risk of OPFs we recommend prescribing oral bisphosphonates (first line of therapy), injectable bisphosphonates or denosumab (second line of therapy), or MHT (third line of therapy) in combination with sufficient calcium, vitamin D, and protein intake, physical therapy programs with DXA control after 1–2 years (grade B recommendation, LA — 97.8 %).*

**Recommendation 10.4.** *Persons with a T-score  $\leq -4.0$  SD, hip or vertebral fractures during the last year, and a FRAX® score above the upper intervention limit (Appendix 6) are persons at very high risk of OPFs. We recommend prescribing them zoledronic acid or denosumab in combination with sufficient calcium, vitamin D and protein intake, a physical therapy program with DXA control after 1 year (grade D recommendation, LA — 97.8 %).*

#### **Duration and monitoring of effectiveness and safety of antiosteoporotic therapy**

Due to the increase in the frequency of such disabling side effects of antiosteoporotic therapy as osteonecrosis of the jaw and atypical fractures of the femur, in the long-term treatment of osteoporosis, not only reducing the OPF risk but also the safety of the therapy is relevant [220]. Today, it is known, that BPs due to the mechanism of their action accumulate in bone for a long period of time and have an after-effect. This important effect allows us to consider possible “drug holidays” in the treatment of patients with osteoporosis. Since most RCTs on the effectiveness and safety of antiosteoporotic therapy have been performed for 3–5 years, and only a few of them lasted for 9–10 years, the question of the feasibility of the treatment should be decided individually, taking into account the benefits and risks for the patient. To date, the effectiveness and safety of continuing antiosteoporotic therapy for more than 10 years has not been studied in RCTs, so its feasibility should be substantiated individually. Taking into account the above, a dura-

tion of BPs therapy of 3–5 years (3 years for zoledronic acid and 5 years for alendronate, ibandronate, and risedronate) is currently justified (*evidence level 1+*), which is displayed in other guidelines for the management of osteoporosis [32, 221, 222].

According to current views, changes in antiosteoporotic treatment can be justified:

- 1) side effects of antiosteoporotic drugs (see above);
- 2) inadequate effect of the treatment (in particular, due to violation of adherence);
- 3) achieving the effect of the treatment.

Today, according to IOF experts' proposals [223], the adequacy of the response to antiosteoporotic treatment is assessed using the presence of two criteria: fracture during the course of treatment and BMD dynamics (providing the patient adheres to treatment during all treatment courses):

- 1) inadequate response: incident of fracture and reduction in BMD by more than 2 %;
- 2) possible inadequate response — an incident of a fracture or a decrease in BMD of more than 2 %;
- 3) an adequate response is the absence of a fracture and the absence of a decrease in BMD of more than 2 %.

The decision to cancel antiosteoporotic treatment should be made based on a comprehensive assessment of the patient with the assessment of the OPF risk (according to FRAX® and other risk factors), BMD, the presence of OPFs before the initiation of therapy and during the antiosteoporotic treatment.

In persons with a high and very high risk of OPFs: 1) in accordance with Ukrainian FRAX®; 2) systemic osteoporosis ( $T \leq -2.5$  SD); 3) a history of hip or vertebral fractures; 4) a fragility fracture during the antiosteoporotic treatment (if adherence to it is confirmed); 5) diseases and conditions that lead to bone loss (development of secondary osteoporosis) and taking drugs that negatively affect the bone (medium and high doses of glucocorticoids, etc.), antiosteoporotic therapy should be continued taking into account the risks and benefits.

Cancellation of BPs therapy leads to negative BMD dynamics, increased rate of bone turnover and risk of OPFs after 2–3 years when using alendronate [224, 225], risedronate [226, 227] and ibandronate [228]. A somewhat smaller BMD dynamic was established when zoledronate therapy was canceled [229]. In contrast to the abovementioned, cancellation of denosumab leads to a pronounced loss of BMD and an increase in the risk of OPFs [182, 230]. Due to the well-known properties of BPs accumulate in bone after the end of the treatment, their prescription may be interrupted if the treatment effect is achieved. In contrast, the use of other antiosteoporotic treatment strategies (denosumab, MHT, etc.) due to the so-called “rebound effect” [230] requires the prescription of other antiosteoporotic strategies (in particular, BPs), which can partially reduce this effect [231–234].

After the completion of the antiosteoporotic treatment course, in case of a low OPF risk and the absence of osteoporosis ( $T \leq -2.5$  SD) according to the DXA, a re-assessment of the OPF risk and BMD measurement should

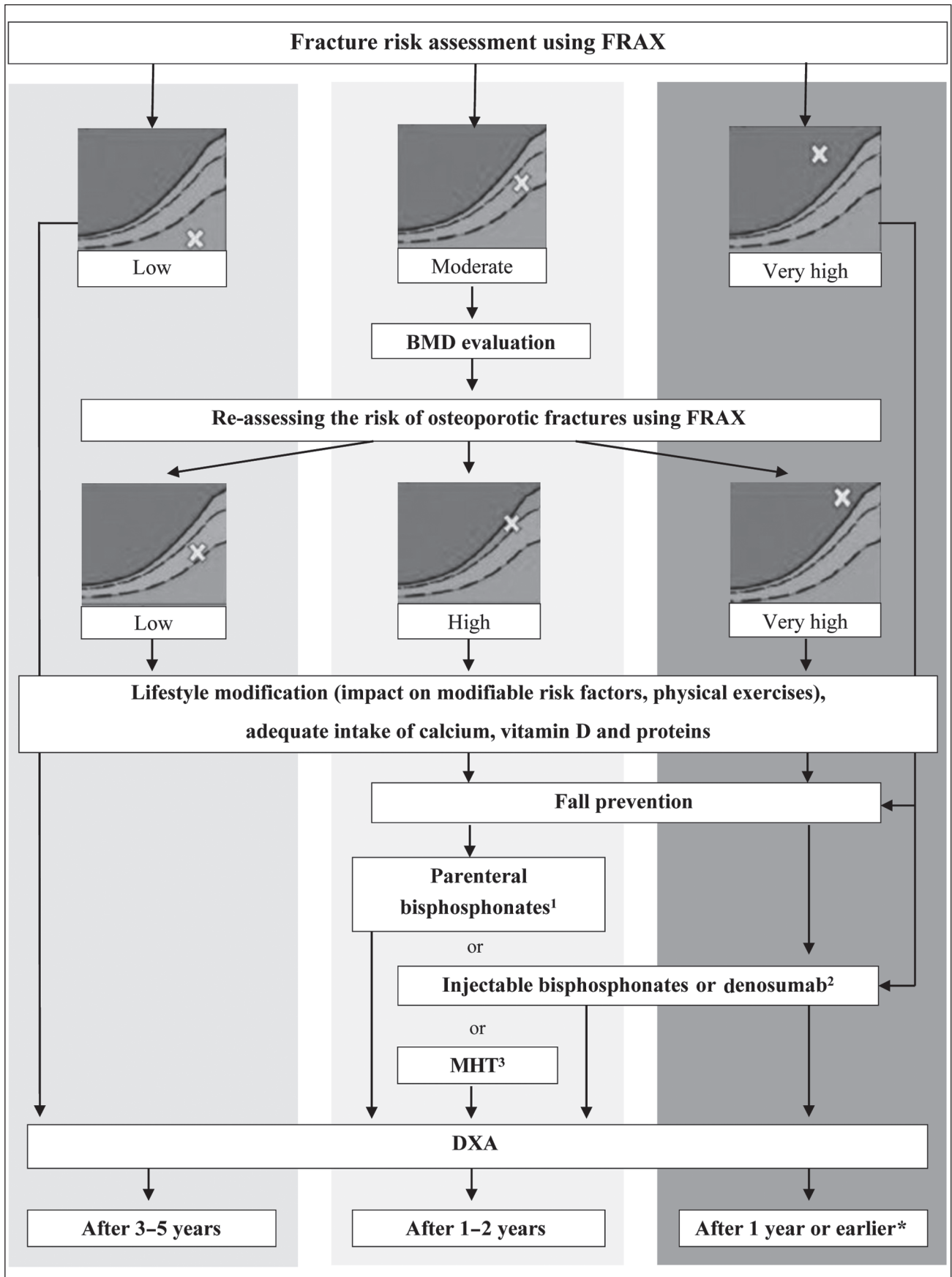


Figure 2. Algorithm of PMO management

Notes: <sup>1</sup> — first line therapy; <sup>2</sup> — second line therapy; <sup>3</sup> — third line therapy; \* — determined by the doctor's reasoned opinion.

prescribed individually after 1–2 years. If it is necessary to continue the treatment course, the choice of the antio-  
steoporotic drug should be performed taking into account the OPF risk, BMD, incident of the fracture before and during the treatment, concomitant diseases and conditions that lead to the development of osteoporosis and its complications.

**Recommendation 11.** *The duration of antiosteoporotic therapy should be based on the OPF risk at the start of the treatment and during dynamic observation, the presence of diseases and conditions with a proven negative effect on bone, and should last up to 5 years for oral BPs and 3 years for parenteral BPs and denosumab, however its duration can be continued in subjects with high risk of OPFs (grade B recommendation, LA — 97.8 %).*

**Recommendation 12.** *We recommend the continuation of BP therapy after completion of denosumab treatment (grade A recommendation, LA — 98.9 %).*

**Recommendation 13.** *Changes in the therapy of PMO and its complications are recommended to be justified by side effects of drugs, low adherence of patients to antio-  
steoporotic treatment, the ineffectiveness of the selected treatment strategy, or achievement of the treatment effect (grade C recommendation, LA — 98.9 %).*

## Surgical methods of treatment of osteoporotic fractures

Due to the significant negative impact on survival and quality of life of patients with OPFs, in particular hip fractures, some surgical strategies are important in the management of patients with PMO [235–237]. Modern systematic reviews and meta-analyses [237–240] evidence the important role of surgical treatment methods, in particular, total hip arthroplasty in reducing mortality rates, restoring function, and preserving the quality of life of patients with hip fractures.

The most common surgical method for the treatment of vertebral compression fractures is percutaneous vertebroplasty (PVP, which is based on the intervention of bone cement into the vertebral body) and percutaneous balloon kyphoplasty (a procedure similar to vertebroplasty, but before the intervention of bone cement into the damaged vertebral body, a balloon is inserted, which is spreading there).

To date, the positive results of PVP in the treatment of patients with vertebral fractures are unconvincing. A meta-analysis of RCTs [241] did not confirm its advantages compared to simulation of surgery in reducing pain syndrome, impairment of work capacity and quality of life in patients in the acute and sub-acute periods after vertebral fractures (*evidence level 1++*) with an increase in the frequency of side effects. Later published meta-analyses of RCTs [242, 243] with an analysis of the *VAPOUR (Vertebroplasty for Acute Painful OPFs)* study [244] demonstrated that PVP was effective only in patients in the acute period after vertebral fracture that had stable and pronounced pain syndrome. A recent Bayesian meta-analysis conducted for

the identification of the optimal surgical method for the treatment of vertebral fractures (PVP, balloon kyphoplasty and non-surgical methods) [244] had demonstrated the greatest effectiveness of PVP in reducing pain syndrome and improving the quality of life of patients, balloon kyphoplasty — in reducing the risk of repeated fractures at the operated level of the spine, and non-surgical methods of treatment in reducing the risk of adjacent vertebral fractures.

**Recommendation 14.** *In patients with femoral neck fractures we recommend surgical treatment, preference should be given to hip arthroplasty (grade A recommendation, LA — 100 %).*

**Recommendation 15.** *Solving the issue of the possibility of surgical treatment of OPFs of vertebral fractures is recommended to be considered in case of ineffective treatment of persistent vertebral pain syndrome using conservative methods of treatment. Decisions should be made after a detailed understanding of the patient's risks and the benefits of surgical treatment; preference should be given to PVP (grade A recommendation, LA — 97.8 %).*

## Conclusions

The updated Ukrainian Guideline on the diagnosis, prevention, and treatment of PMO, which was created based on the thorough analysis and synthesis of modern literature data, contains sections devoted to the diagnosis and differential diagnosis of PMO, risk assessment of OPFs, the role of BTMs in the management of PMO, modern strategies of antiosteoporotic treatment. The Guideline consisted of 15 main Recommendations, is an important tool for the management of PMO, and is recommended for use in practical health care by doctors of various specialties.

## Acknowledgments

The authors express their gratitude to their colleague Prof. V.V. Povoroznyuk (October 22, 1954 — June 12, 2021), who for a long time was the President of the Ukrainian Association of Osteoporosis, the initiator of numerous scientific studies in Ukraine devoted to osteoporosis, a member of the first Ukrainian Recommendations on the management of osteoporosis.

## References

1. International Osteoporosis Foundation. About Osteoporosis. Available from: <https://www.osteoporosis.foundation/health-professionals/about-osteoporosis>. Accessed: 2023 Aug 25.
2. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med.* 1993 Jun;94(6):646-50. doi: 10.1016/0002-9343(93)90218-e.
3. WHO. Disorders of bone density and structure. In: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision; Chapter XIII: Diseases of the musculoskeletal system and connective tissue. M80-M85. Available from: <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/M80>. Accessed: 2023 Aug 30.

4. Akkawi I, Zmerly H. Osteoporosis: Current Concepts. *Joints*. 2018 Jun 14;6(2):122-127. doi: 10.1055/s-0038-1660790.
5. WHO. Menopause. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/menopause>. Accessed: 2023 Aug 30.
6. Hill K. The demography of menopause. *Maturitas*. 1996 Mar;23(2):113-27. doi: 10.1016/0378-5122(95)00968-x.
7. Kanis JA, Norton N, Harvey NC, et al. SCOPE 2021: a new scorecard for osteoporosis in Europe. *Arch Osteoporos*. 2021 Jun 2;16(1):82. doi: 10.1007/s11657-020-00871-9.
8. Povoroznyuk VV, Dzerovich NI, Karasevska TA. Bone mineral density in Ukrainian women of different ages. Diseases of the musculoskeletal system in people of different ages (selected lectures, reviews, articles); Vol 3. Kyiv: 2014. pp. 38-48.
9. Verner IE, editor. Statistical yearbook 2021. Kyiv: State service of statistics of Ukraine; 2022. 447 p.
10. Povoroznyuk VV, Grygorieva NV, Kanis JA, et al. Epidemiology of Hip Fractures in Two Regions of Ukraine. *J Osteoporos*. 2018 Jun 3;2018:7182873. doi: 10.1155/2018/7182873.
11. Povoroznyuk VV, Grygorieva NV, Kanis JA, et al. Epidemiology of hip fracture and the development of FRAX in Ukraine. *Arch Osteoporos*. 2017 Dec;12(1):53. doi: 10.1007/s11657-017-0343-2.
12. Eastell R, O'Neill TW, Hofbauer LC et al. Postmenopausal osteoporosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Sep 29;2:16069. doi: 10.1038/nrdp.2016.69.
13. Bhatnagar A, Kekatpure AL. Postmenopausal Osteoporosis: A Literature Review. *Cureus*. 2022 Sep 20;14(9):e29367. doi: 10.7759/cureus.29367.
14. Brown JP. Long-Term Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2021 Jun;36(3):544-552. doi: 10.3803/EnM.2021.301.
15. 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 Jan;30(1):3-44. doi: 10.1007/s00198-018-4704-5.
16. Kovalenko VM, Povoroznyuk VV, Bortkevich OP and others. Guidance for diagnostic, prevention and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Ukrainian Journal of Rheumatology*. 2009;(3):23-39.
17. World Health Organization. WHO handbook for guideline development, 2nd ed. Switzerland: World Health Organization; 2014. 167 p.
18. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008 Apr 26;336(7650):924-6. doi: 10.1136/bmj.39489.470347.AD.
19. Varyvonchik DV, Hoyda NG, Horbenko GV, et al, authors; Ross G, Novichkova O, editors. Guide for developers of clinical recommendations/medical standards. Kyiv: NICARE; 2006. 166 p.
20. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al.; AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in health-care. *CMAJ* 2010;182:E839-842.
21. ISDC. 2019 ISCD Official Positions. Adults. Available from: <https://iscd.org/learn/official-positions/adult-positions>. Accessed: 2023 Aug 30.
22. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Oden A, Melton LJ 3rd, Khaltayev N. A reference standard for the description of osteoporosis. *Bone*. 2008 Mar;42(3):467-75. doi: 10.1016/j.bone.2007.11.001.
23. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. The use of multiple sites for the diagnosis of osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2006;17(4):527-34. doi: 10.1007/s00198-005-0014-9.
24. Leslie WD, Lix LM, Tsang JF, Caetano PA; Manitoba Bone Density Program. Single-site vs multisite bone density measurement for fracture prediction. *Arch Intern Med*. 2007 Aug 13-27;167(15):1641-7. doi: 10.1001/archinte.167.15.1641.
25. Osteopenia: International Classification of Diseases for Mortality and Morbidity Statistics, 11th Revision, v2023-01. Available from: <https://www.findacode.com/icd-11/block-611604654.html>. Accessed: 2023 Aug 30.
26. Kendler DL, Compston J, Carey JJ, Wu CH, Ibrahim A, Lewiecki EM. Repeating Measurement of Bone Mineral Density when Monitoring with Dual-energy X-ray Absorptiometry: 2019 ISCD Official Position. *J Clin Densitom*. 2019 Oct-Dec;22(4):489-500. doi: 10.1016/j.jocd.2019.07.010.
27. Borges JLC, Sousa da Silva M, Ward RJ, Diemer KM, Yeap SS, Lewiecki EM. Repeating Vertebral Fracture Assessment: 2019 ISCD Official Position. *J Clin Densitom*. 2019 Oct-Dec;22(4):484-488. doi: 10.1016/j.jocd.2019.07.005.
28. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ*. 1996 May 18;312(7041):1254-9. doi: 10.1136/bmj.312.7041.1254.
29. Johnell O, Kanis JA, Oden A, et al. Predictive value of BMD for hip and other fractures. *J Bone Miner Res*. 2005 Jul;20(7):1185-94. doi: 10.1359/JBMR.050304.
30. Siris ES, Miller PD, Barrett-Connor E, et al. Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment. *JAMA*. 2001 Dec 12;286(22):2815-22. doi: 10.1001/jama.286.22.2815.
31. Eriksen EF. Treatment of osteopenia. *Rev Endocr Metab Disord*. 2012 Sep;13(3):209-23. doi: 10.1007/s11154-011-9187-z.
32. Compston J, Cooper A, Cooper C, et al.; National Osteoporosis Guideline Group (NOGG). UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos*. 2017 Dec;12(1):43. doi: 10.1007/s11657-017-0324-5.
33. LeBoff MS, Greenspan SL, Insogna KL, et al. The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2022 Oct;33(10):2049-2102. doi: 10.1007/s00198-021-05900-y.
34. Salari N, Darvishi N, Bartina Y, et al. Global prevalence of osteoporosis among the world older adults: a comprehensive

- systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res.* 2021 Nov 13;16(1):669. doi: 10.1186/s13018-021-02821-8.
35. Aspray TJ, Hill TR. Osteoporosis and the Ageing Skeleton. *Subcell Biochem.* 2019;91:453-476. doi: 10.1007/978-981-13-3681-2\_16.
36. Boussein ML, Eastell R, Lui LY, et al.; FNIH Bone Quality Project. Change in Bone Density and Reduction in Fracture Risk: A Meta-Regression of Published Trials. *J Bone Miner Res.* 2019 Apr;34(4):632-642. doi: 10.1002/jbmr.3641.
37. Svejme O, Ahlborg HG, Nilsson JE, Karlsson MK. Low BMD is an independent predictor of fracture and early menopause of mortality in post-menopausal women--a 34-year prospective study. *Maturitas.* 2013 Apr;74(4):341-5. doi: 10.1016/j.maturitas.2013.01.002.
38. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone.* 2004 Aug;35(2):375-82. doi: 10.1016/j.bone.2004.03.024.
39. Johnson NA, Stirling ER, Divall P, Thompson JR, Ullah AS, Dias JJ. Risk of hip fracture following a wrist fracture--A meta-analysis. *Injury.* 2017 Feb;48(2):399-405. doi: 10.1016/j.injury.2016.11.002.
40. Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. A family history of fracture and fracture risk: a meta-analysis. *Bone.* 2004 Nov;35(5):1029-37. doi: 10.1016/j.bone.2004.06.017.
41. De Laet C, Kanis JA, Odén A, et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2005 Nov;16(11):1330-8. doi: 10.1007/s00198-005-1863-y.
42. Kaze AD, Rosen HN, Paik JM. A meta-analysis of the association between body mass index and risk of vertebral fracture. *Osteoporos Int.* 2018 Jan;29(1):31-39. doi: 10.1007/s00198-017-4294-7.
43. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2005 Feb;16(2):155-62. doi: 10.1007/s00198-004-1640-3.
44. Shen GS, Li Y, Zhao G, et al. Cigarette smoking and risk of hip fracture in women: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Injury.* 2015 Jul;46(7):1333-40. doi: 10.1016/j.injury.2015.04.008.
45. Kanis JA, Johansson H, Johnell O, et al. Alcohol intake as a risk factor for fracture. *Osteoporos Int.* 2005 Jul;16(7):737-42. doi: 10.1007/s00198-004-1734-y.
46. Asoudeh F, Salari-Moghaddam A, Larijani B, Esmailzadeh A. A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies on the association between alcohol intake and risk of fracture. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2022;62(20):5623-5637. doi: 10.1080/10408398.2021.1888691.
47. Ke Y, Hu H, Zhang J, et al. Alcohol Consumption and Risk of Fractures: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Adv Nutr.* 2023 Jul;14(4):599-611. doi: 10.1016/j.advnut.2023.03.008.
48. Cheraghi Z, Doosti-Irani A, Almasi-Hashiani A, et al. The effect of alcohol on osteoporosis: A systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Depend.* 2019 Apr 1;197:197-202. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2019.01.025.
49. Zhou J, Liu B, Qin MZ, Liu JP. Fall Prevention and Anti-Osteoporosis in Osteopenia Patients of 80 Years of Age and Older: A Randomized Controlled Study. *Orthop Surg.* 2020 Jun;12(3):890-899. doi: 10.1111/os.12701.
50. Anagnostis P, Siolos P, Gkekas NK, et al. Association between age at menopause and fracture risk: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine.* 2019 Feb;63(2):213-224. doi: 10.1007/s12020-018-1746-6.
51. Xue AL, Wu SY, Jiang L, Feng AM, Guo HF, Zhao P. Bone fracture risk in patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017 Sep;96(36):e6983. doi: 10.1097/MD.0000000000006983.
52. Chen B, Cheng G, Wang H, Feng Y. Increased risk of vertebral fracture in patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016 Nov;95(45):e5262. doi: 10.1097/MD.0000000000005262.
53. Jin S, Hsieh E, Peng L, et al. Incidence of fractures among patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2018 Jun;29(6):1263-1275. doi: 10.1007/s00198-018-4473-1.
54. Napoli N, Conte C. Bone fragility in type 1 diabetes: new insights and future steps. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022 Jul;10(7):475-476. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00137-1.
55. Starup-Linde J, Hygum K, Harsluuf T, Langdahl B. Type 1 Diabetes and Bone Fragility: Links and Risks. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2019 Dec 3;12:2539-2547. doi: 10.2147/DMSO.S191091.
56. Leslie WD, Rubin MR, Schwartz AV, Kanis JA. Type 2 diabetes and bone. *J Bone Miner Res.* 2012 Nov;27(11):2231-7. doi: 10.1002/jbmr.1759. Epub 2012 Sep 28. Erratum in: *J Bone Miner Res.* 2017 Nov;32(11):2319.
57. De Araújo IM, Moreira MLM, de Paula FJA. Diabetes and bone. *Arch Endocrinol Metab.* 2022 Nov 11;66(5):633-641. doi: 10.20945/2359-3997000000552.
58. Delitala AP, Scuteri A, Doria C. Thyroid Hormone Diseases and Osteoporosis. *J Clin Med.* 2020 Apr 6;9(4):1034. doi: 10.3390/jcm9041034.
59. Arvind C, Ragul B, Sudha M. Prevalence of premenopausal osteoporosis in hypothyroid patients. *Int J Adv Med.* 2020;7(3):431-434. doi: 10.18203/2349-3933.ijam20200653.
60. Lewandowski K, Kaniewska M, Więcek M, et al. Risk Factors for Osteoporosis among Patients with Inflammatory Bowel Disease--Do We Already Know Everything? *Nutrients.* 2023 Feb 24;15(5):1151. doi: 10.3390/nu15051151.
61. van Bodegraven AA, Bravenboer N. Perspective on skeletal health in inflammatory bowel disease. *Osteoporos Int.* 2020 Apr;31(4):637-646. doi: 10.1007/s00198-019-05234-w.
62. Rolvien T, Stürznickel J, Schmidt FN, et al. Comparison of Bone Microarchitecture Between Adult Osteogenesis Imperfecta and Early-Onset Osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 2018 Nov;103(5):512-521. doi: 10.1007/s00223-018-0447-8.
63. Steinman J, Shibli-Rahhal A. Anorexia Nervosa and Osteoporosis: Pathophysiology and Treatment. *J Bone Metab.* 2019 Aug;26(3):133-143. doi: 10.11005/jbm.2019.26.3.133.
64. Batteux B, Bennis Y, Bodeau S, et al. Associations between osteoporosis and drug exposure: A post-marketing

study of the World Health Organization pharmacovigilance database (VigiBase®). *Bone*. 2021 Dec;153:116137. doi: 10.1016/j.bone.2021.116137.

65. Mortensen SJ, Mohamadi A, Wright CL, et al. Medications as a Risk Factor for Fragility Hip Fractures: A Systematic Review and Meta-analysis. *Calcif Tissue Int*. 2020 Jul;107(1):1-9. doi: 10.1007/s00223-020-00688-1.

66. Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res*. 2004 Jun;19(6):893-9. doi: 10.1359/JBMR.040134.

67. Li L, Bensing S, Falhammar H. Rate of fracture in patients with glucocorticoid replacement therapy: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2021 Oct;74(1):29-37. doi: 10.1007/s12020-021-02723-z.

68. Loke YK, Gilbert D, Thavarajah M, Blanco P, Wilson AM. Bone mineral density and fracture risk with long-term use of inhaled corticosteroids in patients with asthma: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2015 Nov 24;5(11):e008554. doi: 10.1136/bmjopen-2015-008554.

69. Zhang YS, Zheng YD, Yuan Y, Chen SC, Xie BC. Effects of Anti-Diabetic Drugs on Fracture Risk: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Oct 14;12:735824. doi: 10.3389/fendo.2021.735824.

70. Ruanpeng D, Ungprasert P, Sangtian J, Harindhanavudhi T. Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors and fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2017 Sep;33(6). doi: 10.1002/dmrr.2903.

71. Chai S, Liu F, Yang Z, et al. Risk of Fracture With Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors, Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists, or Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Network Meta-analysis Combining 177 Randomized Controlled Trials With a Median Follow-Up of 26 weeks. *Front Pharmacol*. 2022 Jul 1;13:825417. doi: 10.3389/fphar.2022.825417.

72. Mercurio M, de Filippis R, Spina G, et al. The use of antidepressants is linked to bone loss: A systematic review and metanalysis. *Orthop Rev (Pavia)*. 2022 Oct 13;14(6):38564. doi: 10.52965/001c.38564.

73. Azimi Manavi B, Stuart AL, Pasco JA, et al. Use of antipsychotic medication and its relationship with bone mineral density: A population-based study of men and women. *Front Psychiatry*. 2023 Jan 5;13:1004366. doi: 10.3389/fpsy.2022.1004366.

74. Handa K, Kiyohara S, Yamakawa T, et al. Bone loss caused by dopaminergic degeneration and levodopa treatment in Parkinson's disease model mice. *Sci Rep*. 2019 Sep 24;9(1):13768. doi: 10.1038/s41598-019-50336-4.

75. Köhler-Forsberg O, Rohde C, Nierenberg AA, Østergaard SD. Association of lithium treatment with the risk of osteoporosis in patients with bipolar disorder. *JAMA Psychiatry*. 2022 May 1;79(5):454-463. doi: 10.1001/jama-psychiatry.2022.0337.

76. Poly TN, Islam MM, Yang HC, Li YJ. Association between benzodiazepines use and risk of hip fracture in the elderly population: A meta-analysis of observational studies.

*Joint Bone Spine*. 2020 May;87(3):241-249. doi: 10.1016/j.jbspin.2019.11.003.

77. da Maia TF, de Camargo BG, Pereira ME, de Oliveira CS, Guiloski IC. Increased Risk of Fractures and Use of Proton Pump Inhibitors in Menopausal Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Oct 19;19(20):13501. doi: 10.3390/ijerph192013501.

78. Kanis JA, Johansson H, Harvey NC, McCloskey EV. A brief history of FRAX. *Arch Osteoporos*. 2018 Oct 31;13(1):118. doi: 10.1007/s11657-018-0510-0.

79. Povoroznyuk V, Grygorieva N, Kanis J, McCloskey E, Johansson H. Ukrainian Version of FRAX: from creation to validation. *Pain, Joints, Spine*. 2021;(3):5-14. doi: 10.22141/2224-1507.3.23.2016.85000.

80. Povoroznyuk V, Grygorieva N, Johansson H, et al. FRAX-Based Intervention Thresholds for Osteoporosis Treatment in Ukraine. *J Osteoporos*. 2021 Jun 10;2021:2043479. doi: 10.1155/2021/2043479.

81. Giangregorio LM, Leslie WD, Lix LM, et al. FRAX underestimates fracture risk in patients with diabetes. *J Bone Miner Res*. 2012 Feb;27(2):301-8. doi: 10.1002/jbmr.556.

82. Grygorieva N, Musiienko A, Zaverukha N, Bystrytska M, Povoroznyuk R. Bone mineral density and probability of osteoporotic fractures in women with type ii diabetes mellitus. *Wiad Lek*. 2022;75(12):2920-2925. doi: 10.36740/WLek202212105.

83. Mok CC, Tse SM, Chan KL, Ho LY. Estimation of fracture risk by the FRAX tool in patients with systemic lupus erythematosus: a 10-year longitudinal validation study. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2022 Feb 9;14:1759720X221074451. doi: 10.1177/1759720X221074451.

84. Kwok WS, Chung HY. Review Article on the Relationship between Spondyloarthritis and Osteoporosis. *Journal of Clinical Rheumatology and Immunology*. 2022;22(2):54-58. doi: 10.1142/S2661341722300117.

85. Mok CC, Ho LY, Tse SM, et al. POS0171 Underestimation Of The Fracture Risk By The Frax Formula In Chronic Glucocorticoid Users: A 10-Year Longitudinal Validation Study. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2021;80:298. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-eular.3400.

86. Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. *Osteoporos Int*. 2011 Mar;22(3):809-16. doi: 10.1007/s00198-010-1524-7.

87. El Miedany Y. FRAX: re-adjust or re-think. *Arch Osteoporos*. 2020 Sep 28;15(1):150. doi: 10.1007/s11657-020-00827-z.

88. Povoroznyuk VV, Grygorieva NV, Orlyk TV, Nyshkumai OI, Dzerovich NI, Balatskaya NI. Osteoporosis in the practice of an internist. *Kyiv*; 2014; 198 p.

89. Povoroznyuk VV, Grygorieva NV, Dedukh NV, eds. Secondary osteoporosis: a monograph. *Kropyvnytskyi: Polium*; 2021. 528 p.

90. Schini M, Vilaca T, Gossiel F, Salam S, Eastell R. Bone Turnover Markers: Basic Biology to Clinical Applications. *Endocr Rev*. 2023 May 8;44(3):417-473. doi: 10.1210/andrev/bnac031.

91. Fisher A, Fisher L, Srikusalanukul W, Smith PN. Bone Turnover Status: Classification Model and Clinical Implications. *Int J Med Sci.* 2018 Feb 1;15(4):323-338. doi: 10.7150/ijms.22747.
92. Lorentzon M, Branco J, Brandi ML, et al. Algorithm for the Use of Biochemical Markers of Bone Turnover in the Diagnosis, Assessment and Follow-Up of Treatment for Osteoporosis. *Adv Ther.* 2019 Oct;36(10):2811-2824. doi: 10.1007/s12325-019-01063-9.
93. Eastell R, Pigott T, Gossiel F, Naylor KE, Walsh JS, Peel NFA. Diagnosis of endocrine disease: Bone turnover markers: are they clinically useful? *Eur J Endocrinol.* 2018 Jan;178(1):R19-R31. doi: 10.1530/EJE-17-0585.
94. Eastell R, Szulc P. Use of bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017 Nov;5(11):908-923. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30184-5.
95. Johansson H, Odén A, Kanis JA, et al.; IFCC-IOF Joint Working Group on Standardisation of Biochemical Markers of Bone Turnover. A meta-analysis of reference markers of bone turnover for prediction of fracture. *Calcif Tissue Int.* 2014 May;94(5):560-7. doi: 10.1007/s00223-014-9842-y.
96. Garnero P, Hausherr E, Chapuy MC, et al. Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS Prospective Study. *J Bone Miner Res.* 1996 Oct;11(10):1531-8. doi: 10.1002/jbmr.5650111021.
97. Naylor KE, McCloskey EV, Jacques RM, et al. Clinical utility of bone turnover markers in monitoring the withdrawal of treatment with oral bisphosphonates in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2019 Apr;30(4):917-922. doi: 10.1007/s00198-018-04823-5.
98. Hong L, Liu D, Wu F, Wang M, Cen Y, Ma L. Correlation between Bone Turnover Markers and Bone Mineral Density in Patients Undergoing Long-Term Anti-Osteoporosis Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Applied Sciences.* 2020;10(3):832. doi: 10.3390/app10030832.
99. Ivaska KK, Gerdhem P, Akesson K, Garnero P, Obrant KJ. Effect of fracture on bone turnover markers: a longitudinal study comparing marker levels before and after injury in 113 elderly women. *J Bone Miner Res.* 2007 Aug;22(8):1155-64. doi: 10.1359/jbmr.070505.
100. Pan C, Liu X, Li T, Wang G, Sun J. Kinetic of bone turnover markers after osteoporotic vertebral compression fractures in postmenopausal female. *J Orthop Surg Res.* 2018 Dec 7;13(1):314. doi: 10.1186/s13018-018-1025-5.
101. Johansson H, Odén A, Kanis JA et al.; IFCC-IOF Joint Working Group on Standardisation of Biochemical Markers of Bone Turnover. A meta-analysis of reference markers of bone turnover for prediction of fracture. *Calcif Tissue Int.* 2014 May;94(5):560-7. doi: 10.1007/s00223-014-9842-y.
102. Silva BC, Leslie WD, Resch H et al. Trabecular bone score: a noninvasive analytical method based upon the DXA image. *J Bone Miner Res.* 2014 Mar;29(3):518-30. doi: 10.1002/jbmr.2176.
103. Povorozniuk V, Dzerovych N, Hans D. Trabecular bone score in clinical practice (review). *Orthopaedics traumatology and prosthetics.* 2015;(2);126-136. doi: 10.15674/0030-598720152126-136.
104. Kaloudis E-Th. Trabecular bone score for the evaluation of fracture risk: A literature review. *JRPMS.* 2022;6(4):121-127. doi: 10.22540/JRPMS-06-121.
105. McCloskey EV, Odén A, Harvey NC, et al. A Meta-Analysis of Trabecular Bone Score in Fracture Risk Prediction and Its Relationship to FRAX. *J Bone Miner Res.* 2016 May;31(5):940-8. doi: 10.1002/jbmr.2734.
106. Grygorieva NV, Zubach OB. Peculiarities of the geometry of the proximal part of the femur as an independent risk factor for its fractures (literature review). *Problems of osteology.* 2015;18(4):3-11.
107. Grygorieva NV, Povoroznyuk VV, Povoroznyuk VasV, Zubach OB. Reference indices of hip structural analysis in Ukrainian women. *Pain, Joints, Spine.* 2017;7(4):152-160. doi: 10.22141/2224-1507.7.4.2017.121226.
108. Marín F, González-Macías J, Díez-Pérez A, Palma S, Delgado-Rodríguez M. Relationship between bone quantitative ultrasound and fractures: a meta-analysis. *J Bone Miner Res.* 2006 Jul;21(7):1126-35. doi: 10.1359/jbmr.060417.
109. Moayeri A, Adams JE, Adler RA, et al. Quantitative ultrasound of the heel and fracture risk assessment: an updated meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2012 Jan;23(1):143-53. doi: 10.1007/s00198-011-1817-5.
110. McCloskey EV, Kanis JA, Odén A, et al. Predictive ability of heel quantitative ultrasound for incident fractures: an individual-level meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2015 Jul;26(7):1979-87. doi: 10.1007/s00198-015-3072-7.
111. Escobio-Prieto I, Blanco-Díaz M, Pinero-Pinto E, Rodriguez-Rodriguez AM, Ruiz-Dorantes FJ, Albornoz-Cabello M. Quantitative Ultrasound and Bone Health in Elderly People, a Systematic Review. *Biomedicines.* 2023 Apr 13;11(4):1175. doi: 10.3390/biomedicines11041175.
112. Mortensen SJ, Beeram I, Florance J, et al. Modifiable lifestyle factors associated with fragility hip fracture: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Miner Metab.* 2021 Sep;39(5):893-902. doi: 10.1007/s00774-021-01230-5.
113. Clemson L, Stark S, Pighills AC, et al. Environmental interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023 Mar 10;3(3):CD013258. doi: 10.1002/14651858.CD013258.pub2.
114. Grygorieva N, Dedukh N, Parubets M, Bys-trytska M. Disuse (post-immobilization) osteoporosis: literature review and clinical case series. *Pain, Joints, Spine.* 2022;12(3):94–107. doi: 10.22141/pjs.12.3.2022.335.
115. Kast S, Shojaa M, Kohl M, et al. Effects of different exercise intensity on bone mineral density in adults: a comparative systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2022 Aug;33(8):1643-1657. doi: 10.1007/s00198-022-06329-7.
116. Shojaa M, von Stengel S, Kohl M, Schoene D, Kemmler W. Effects of dynamic resistance exercise on bone mineral density in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis with special emphasis on exercise parameters. *Osteoporos Int.* 2020 Aug;31(8):1427-1444. doi: 10.1007/s00198-020-05441-w.

117. Schinzel E, Kast S, Kohl M, et al. The effect of aquatic exercise on bone mineral density in older adults. A systematic review and meta-analysis. *Front Physiol.* 2023 Mar 13;14:1135663. doi: 10.3389/fphys.2023.1135663.
118. Sanchez-Trigo H, Rittweger J, Sacudo B. Effects of non-supervised exercise interventions on bone mineral density in adult women: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2022 Jul;33(7):1415-1427. doi: 10.1007/s00198-022-06357-3.
119. Howe TE, Shea B, Dawson LJ, et al. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Jul 6;(7):CD000333. doi: 10.1002/14651858.CD000333.pub2.
120. Kemmler W, Häberle L, von Stengel S. Effects of exercise on fracture reduction in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2013 Jul;24(7):1937-50. doi: 10.1007/s00198-012-2248-7.
121. Hoffmann I, Kohl M, von Stengel S, et al. Exercise and the prevention of major osteoporotic fractures in adults: a systematic review and meta-analysis with special emphasis on intensity progression and study duration. *Osteoporos Int.* 2023 Jan;34(1):15-28. doi: 10.1007/s00198-022-06592-8.
122. Hoffmann I, Shojaa M, Kohl M, et al. Exercise Reduces the Number of Overall and Major Osteoporotic Fractures in Adults. Does Supervision Make a Difference? Systematic Review and Meta-Analysis. *J Bone Miner Res.* 2022 Nov;37(11):2132-2148. doi: 10.1002/jbmr.4683.
123. Gibbs JC, MacIntyre NJ, Ponzano M, et al. Exercise for improving outcomes after osteoporotic vertebral fracture. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Jul 5;(7):CD008618. doi: 10.1002/14651858.CD008618.pub3.
124. Pantouvaki A, Patelarou E, Kastanis G, Alpantaki K, Sfakianakis MZ. The effect of an exercise-based rehabilitation programme in functional recovery and prevention of secondary falls after a hip fracture in older adults: A systematic review. *J Frailty Sarcopenia Falls.* 2023 Jun 1;8(2):118-126. doi: 10.22540/JFSF-08-118.
125. Sherrington C, Fairhall NJ, Wallbank GK, et al. Exercise for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Jan 31;1(1):CD012424. doi: 10.1002/14651858.CD012424.pub2.
126. El-Khoury F, Cassou B, Charles MA, Dargent-Molina P. The effect of fall prevention exercise programmes on fall induced injuries in community dwelling older adults: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2013 Oct 29;347:f6234. doi: 10.1136/bmj.f6234.
127. Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Sep 12;2012(9):CD007146. doi: 10.1002/14651858.CD007146.pub3.
128. Lomas-Vega R, Obrero-Gaitón E, Molina-Ortega FJ, Del-Pino-Casado R. Tai Chi for Risk of Falls. A Meta-analysis. *J Am Geriatr Soc.* 2017 Sep;65(9):2037-2043. doi: 10.1111/jgs.15008.
129. Huang ZG, Feng YH, Li YH, Lv CS. Systematic review and meta-analysis: Tai Chi for preventing falls in older adults. *BMJ Open.* 2017 Feb 6;7(2):e013661. doi: 10.1136/bmjopen-2016-013661.
130. Alin CK, Frisendahl N, Kronhed AG, Salminen H. Experiences of using an activating spinal orthosis in women with osteoporosis and back pain in primary care. *Arch Osteoporos.* 2020 Oct 29;15(1):171. doi: 10.1007/s11657-020-00754-z.
131. Kaijser Alin C, Uzunel E, Grahn Kronhed AC, Alinaghizadeh H, Salminen H. Effect of treatment on back pain and back extensor strength with a spinal orthosis in older women with osteoporosis: a randomized controlled trial. *Arch Osteoporos.* 2019 Jan 9;14(1):5. doi: 10.1007/s11657-018-0555-0.
132. Jacobs E, Senden R, McCrum C, van Rhijn LW, Meijer K, Willems PC. Effect of a semirigid thoracolumbar orthosis on gait and sagittal alignment in patients with an osteoporotic vertebral compression fracture. *Clin Interv Aging.* 2019 Apr 11;14:671-680. doi: 10.2147/CIA.S199853.
133. Sánchez-Pinto-Pinto B, Romero-Morales C, López-López D, de-Labra C, García-Pérez-de-Sevilla G. Efficacy of Bracing on Thoracic Kyphotic Angle and Functionality in Women with Osteoporosis: A Systematic Review. *Medicina (Kaunas).* 2022 May 24;58(6):693. doi: 10.3390/medicina58060693.
134. Kweh BTS, Lee HQ, Tan T, et al. Role of Spinal Orthoses in Osteoporotic Vertebral Fractures of the Elderly Population (Age 60 Years or Older): Systematic Review. *Global Spine J.* 2021 Jul;11(6):975-987. doi: 10.1177/2192568220948036.
135. Pieroh P, Spiegl UJA, Völker A, et al.; Spine Section of the German Society for Orthopaedics and Trauma. Spinal Orthoses in the Treatment of Osteoporotic Thoracolumbar Vertebral Fractures in the Elderly: A Systematic Review With Quantitative Quality Assessment. *Global Spine J.* 2023 Apr;13(1\_suppl):59S-72S. doi: 10.1177/21925682221130048.
136. Jin YZ, Lee JH. Effect of Brace to Osteoporotic Vertebral Fracture: a Meta-Analysis. *J Korean Med Sci.* 2016 Oct;31(10):1641-9. doi: 10.3346/jkms.2016.31.10.1641.
137. Furrer PR, Hodel S, Wanivenhaus F, Grubhofer F, Farshad M. Compliance with wearing a thoracolumbar orthosis in nonoperative treatment of osteoporotic vertebral fractures: a prospective sensor-controlled study. *Spine J.* 2023 Mar;23(3):433-439. doi: 10.1016/j.spinee.2022.11.009.
138. Santesso N, Carrasco-Labra A, Brignardello-Petersen R. Hip protectors for preventing hip fractures in older people. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Mar 31;(3):CD001255. doi: 10.1002/14651858.CD001255.pub5.
139. Webster J, Rycroft CE, Greenwood DC, Cade JE. Dietary risk factors for hip fracture in adults: An umbrella review of meta-analyses of prospective cohort studies. *PLoS One.* 2021 Nov 10;16(11):e0259144. doi: 10.1371/journal.pone.0259144.
140. Order of the Ministry of Health of Ukraine No 1073 dated September 3, 2017. On the approval of the norms of physiological needs of the population of Ukraine in basic food substances and energy. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1206-17#Text>. Accessed: 2023 31 Aug.



141. Grygorieva N, Povoroznyuk V, Romanenko M, Synieok L. Calcium intake in an adult Ukrainian population. *Arch Osteoporos*. 2020 Feb 23;15(1):23. doi: 10.1007/s11657-020-0712-0.
142. Grygorieva N, Solonenko T, Musiienko A. Vitamin D deficiency during the COVID-19 pandemic and war in Ukraine. *Pain, Joints, Spine*. 2023;13(1):7-14. doi: 10.22141/pjs.13.1.2023.352.
143. Grygorieva N, Tronko M, Kovalenko V, et al. Diagnosis, prevention and treatment of vitamin D deficiency in adults: Ukrainian experts consensus statement. *Pain, Joints, Spine*. 2023;13(2):60-76. doi: 10.22141/pjs.13.2.2023.368.
144. Tai V, Leung W, Grey A, Reid IR, Bolland MJ. Calcium intake and bone mineral density: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2015 Sep 29;351:h4183. doi: 10.1136/bmj.h4183.
145. Bolland MJ, Leung W, Tai V, et al. Calcium intake and risk of fracture: systematic review. *BMJ*. 2015 Sep 29;351:h4580. doi: 10.1136/bmj.h4580.
146. Bolland MJ, Grey A, Avenell A. Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 Nov;6(11):847-858. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30265-1.
147. Kong SH, Jang HN, Kim JH, Kim SW, Shin CS. Effect of Vitamin D Supplementation on Risk of Fractures and Falls According to Dosage and Interval: A Meta-Analysis. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2022 Apr;37(2):344-358. doi: 10.3803/EnM.2021.1374.
148. Thanapluetiwong S, Chewcharat A, Takkavata-karn K, Praditpornsilpa K, Eiam-Ong S, Susantitaphong P. Vitamin D supplement on prevention of fall and fracture: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Aug 21;99(34):e21506. doi: 10.1097/MD.00000000000021506.
149. Yao P, Bennett D, Mafham M, et al. Vitamin D and Calcium for the Prevention of Fracture: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2019 Dec 2;2(12):e1917789. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.17789.
150. 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 Dec 26;318(24):2466-2482. doi: 10.1001/jama.2017.19344.
151. Avenell A, Mak JC, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Apr 14;2014(4):CD000227. doi: 10.1002/14651858.CD000227.pub4.
152. Weaver CM, Alexander DD, Boushey CJ, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int*. 2016 Jan;27(1):367-76. doi: 10.1007/s00198-015-3386-5. Epub 2015 Oct 28. Erratum in: *Osteoporos Int*. 2016 Aug;27(8):2643-6.
153. 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 Dec 1;11(12):10817-10827. doi: 10.1039/d0fo00787k.
154. Carmel AS, Shieh A, Bang H, Bockman RS. The 25(OH)D level needed to maintain a favorable bisphosphonate response is  $\geq 33$  ng/ml. *Osteoporos Int*. 2012 Oct;23(10):2479-87. doi: 10.1007/s00198-011-1868-7.
155. Sugimoto T, Matsumoto T, Hosoi T, et al. Efficacy of denosumab co-administered with vitamin D and Ca by baseline vitamin D status. *J Bone Miner Metab*. 2020 Nov;38(6):848-858. doi: 10.1007/s00774-020-01119-9.
156. Suzuki T, Nakamura Y, Kato H. Calcium and vitamin D supplementation with 3-year denosumab treatment is beneficial to enhance bone mineral density in postmenopausal patients with osteoporosis and rheumatoid arthritis. *Ther Clin Risk Manag*. 2018 Dec 18;15:15-22. doi: 10.2147/TCRM.S182858.
157. Lu K, Shi Q, Gong YQ, Li C. Association between vitamin D and zoledronate-induced acute-phase response fever risk in osteoporotic patients. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Oct 10;13:991913. doi: 10.3389/fendo.2022.991913.
158. Shams-White MM, Chung M, Du M, et al. Dietary protein and bone health: a systematic review and meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Am J Clin Nutr*. 2017 Jun;105(6):1528-1543. doi: 10.3945/ajcn.116.145110.
159. Wu AM, Sun XL, Lv QB, et al. The relationship between dietary protein consumption and risk of fracture: a subgroup and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Sci Rep*. 2015 Mar 16;5:9151. doi: 10.1038/srep09151.
160. Wallace TC, Frankenfeld CL. Dietary Protein Intake above the Current RDA and Bone Health: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Nutr*. 2017 Aug;36(6):481-496. doi: 10.1080/07315724.2017.1322924.
161. Rizzoli R, Biver E, Bonjour JP, et al. Benefits and safety of dietary protein for bone health—an expert consensus paper endorsed by the European Society for Clinical and Economical Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis, and Musculoskeletal Diseases and by the International Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int*. 2018 Sep;29(9):1933-1948. doi: 10.1007/s00198-018-4534-5.
162. Amin U, McPartland A, O'Sullivan M, Silke C. An overview of the management of osteoporosis in the aging female population. *Womens Health (Lond)*. 2023 Jan-Dec;19:17455057231176655. doi: 10.1177/17455057231176655.
163. Rogers MJ, Mönkkönen J, Munoz MA. Molecular mechanisms of action of bisphosphonates and new insights into their effects outside the skeleton. *Bone*. 2020 Oct;139:115493. doi: 10.1016/j.bone.2020.115493.
164. Compston J. Practical guidance for the use of bisphosphonates in osteoporosis. *Bone*. 2020 Jul;136:115330. doi: 10.1016/j.bone.2020.115330.
165. Wells GA, Cranney A, Peterson J, et al. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane*

- Database Syst Rev. 2008 Jan 23;(1):CD001155. doi: 10.1002/14651858.CD001155.pub2.
166. Wells G, Cranney A, Peterson J, et al. Risedronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jan 23;(1):CD004523. doi: 10.1002/14651858.CD004523.pub3.
167. Delmas PD, Recker RR, Chesnut CH 3rd, et al. Daily and intermittent oral ibandronate normalize bone turnover and provide significant reduction in vertebral fracture risk: results from the BONE study. *Osteoporos Int*. 2004 Oct;15(10):792-8. doi: 10.1007/s00198-004-1602-9.
168. Chesnut CH 3rd, Skag A, Christiansen C, et al.; Oral Ibandronate Osteoporosis Vertebral Fracture Trial in North America and Europe (BONE). Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2004 Aug;19(8):1241-9. doi: 10.1359/JBMR.040325.
169. Inderjeeth C, Glendenning P, Ratnagopal S, Inderjeeth D, Ondhia C. Long-term efficacy, safety, and patient acceptability of ibandronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Int J Womens Health*. 2015;7:7-17. doi: 10.2147/IJWH.S73944.
170. Nakamura T, Ito M, Hashimoto J, et al.; MOVEST Study Group. Clinical efficacy and safety of monthly oral ibandronate 100 mg versus monthly intravenous ibandronate 1 mg in Japanese patients with primary osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2015 Nov;26(11):2685-93. doi: 10.1007/s00198-015-3175-1.
171. Paggiosi MA, Peel N, McCloskey E, Walsh JS, Eastell R. Comparison of the effects of three oral bisphosphonate therapies on the peripheral skeleton in postmenopausal osteoporosis: the TRIO study. *Osteoporos Int*. 2014 Dec;25(12):2729-41. doi: 10.1007/s00198-014-2817-z.
172. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al.; HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007 May 3;356(18):1809-22. doi: 10.1056/NEJMoa067312.
173. Lyles KW, Colyn-Emeric CS, Magaziner JS, et al.; HORIZON Recurrent Fracture Trial. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med*. 2007 Nov 1;357(18):1799-809. doi: 10.1056/NEJMoa074941.
174. Singh M, Gonenandla GS. Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaws (BIONJ). *J Maxillofac Oral Surg*. 2020 Jun;19(2):162-167. doi: 10.1007/s12663-019-01211-2.
175. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, et al.; International Task Force on Osteonecrosis of the Jaw. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res*. 2015 Jan;30(1):3-23. doi: 10.1002/jbmr.2405.
176. Larsen MS, Schmal H. The enigma of atypical femoral fractures: A summary of current knowledge. *EFORT Open Rev*. 2018 Sep 12;3(9):494-500. doi: 10.1302/2058-5241.3.170070.
177. Shane E, Burr D, Abrahamsen B, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*. 2014 Jan;29(1):1-23. doi: 10.1002/jbmr.1998.
178. Gedmintas L, Solomon DH, Kim SC. Bisphosphonates and risk of subtrochanteric, femoral shaft, and atypical femur fracture: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Miner Res*. 2013 Aug;28(8):1729-37. doi: 10.1002/jbmr.1893.
179. Beth-Tasdogan NH, Mayer B, Hussein H, Zolk O, Peter JU. Interventions for managing medication-related osteonecrosis of the jaw. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022 Jul 12;7(7):CD012432. doi: 10.1002/14651858.CD012432.pub3. PMID: 35866376; PMCID: PMC9309005.
180. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al.; FREEDOM Trial. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2009 Aug 20;361(8):756-65. doi: 10.1056/NEJMoa0809493. Epub 2009 Aug 11. Erratum in: *N Engl J Med*. 2009 Nov 5;361(19):1914.
181. Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017 Jul;5(7):513-523. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30138-9.
182. Cosman F, Huang S, McDermott M, Cummings SR. Multiple Vertebral Fractures After Denosumab Discontinuation: FREEDOM and FREEDOM Extension Trials Additional Post Hoc Analyses. *J Bone Miner Res*. 2022 Nov;37(11):2112-2120. doi: 10.1002/jbmr.4705.
183. Chapurlat R. Effects and management of denosumab discontinuation. *Joint Bone Spine*. 2018 Oct;85(5):515-517. doi: 10.1016/j.jbspin.2017.12.013.
184. Guacabens N, Moro-Blvarez MJ, Casado E, et al.; SEIOMM Working Group. The next step after anti-osteoporotic drug discontinuation: an up-to-date review of sequential treatment. *Endocrine*. 2019 Jun;64(3):441-455. doi: 10.1007/s12020-019-01919-8.
185. De Villiers TJ, Tatarchuk TF, Avramenko NV et al. National consensus on the management of menopausal patients. *Reproductive endocrinology*. 2016;1(27):8-25. doi: 10.18370/2309-4117.2016.27.8-25.
186. Tatarchuk TF, Anikusko MF, Bulavenko OV and others. Clinical guideline based on evidence: Menopausal disorders and other disorders in the perimenopausal period. 2022. Available from: <https://repo.dma.dp.ua/7804>. Accessed: 2023 30 Aug.
187. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A, Lee J. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jan 17;1(1):CD004143. doi: 10.1002/14651858.CD004143.pub5.
188. Stepan JJ, Hruskova H, Kverka M. Update on Menopausal Hormone Therapy for Fracture Prevention. *Curr Osteoporos Rep*. 2019 Dec;17(6):465-473. doi: 10.1007/s11914-019-00549-3.
189. Zhang GQ, Chen JL, Luo Y, et al. Menopausal hormone therapy and women's health: An umbrella review.

PLoS Med. 2021 Aug 2;18(8):e1003731. doi: 10.1371/journal.pmed.1003731.

190. Torgerson DJ, Bell-Syer SE. Hormone replacement therapy and prevention of vertebral fractures: a meta-analysis of randomised trials. *BMC Musculoskelet Disord*. 2001;2:7. doi: 10.1186/1471-2474-2-7.

191. Torgerson DJ, Bell-Syer SE. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2001 Jun 13;285(22):2891-7. doi: 10.1001/jama.285.22.2891.

192. Zhu Linlin, Jiang Xinyan MS, Sun Yuhong, Shu Wenhuan. Effect of hormone therapy on the risk of bone fractures: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Menopause* 23(4):p 461-470, April 2016. doi: 10.1097/GME.0000000000000519.

193. Greenspan SL, Resnick NM, Parker RA. Combination therapy with hormone replacement and alendronate for prevention of bone loss in elderly women: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003 May 21;289(19):2525-33. doi: 10.1001/jama.289.19.2525.

194. Barrett-Connor E, Wehren LE, Siris ES, et al. Recency and duration of postmenopausal hormone therapy: effects on bone mineral density and fracture risk in the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA) study. *Menopause*. 2003 Sep-Oct;10(5):412-9. doi: 10.1097/01.GME.0000086467.82759.DA.

195. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, et al.; Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA*. 2003 Oct 1;290(13):1729-38. doi: 10.1001/jama.290.13.1729.

196. Effects of hormone therapy on bone mineral density: results from the postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. The Writing Group for the PEPI. *JAMA*. 1996 Nov 6;276(17):1389-96.

197. Kloosterboer HJ. Tissue-selectivity: the mechanism of action of tibolone. *Maturitas*. 2004 Aug 30;48 Suppl. 1:S30-40. doi: 10.1016/j.maturitas.2004.02.012.

198. Castrejón-Delgado L, Castelán-Martínez OD, Clark P, Garduño-Espinosa J, Mendoza-Núñez VM, Sánchez-Rodríguez MA. Effect of Tibolone on Bone Mineral Density in Postmenopausal Women: Systematic Review and Meta-Analysis. *Biology (Basel)*. 2021 Mar 10;10(3):211. doi: 10.3390/biology10030211.

199. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, et al.; LIFT Trial Investigators. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2008 Aug 14;359(7):697-708. doi: 10.1056/NEJMoa0800743.

200. Formoso G, Perrone E, Maltoni S, et al. Short and long term effects of tibolone in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Feb 15;(2):CD008536. doi: 10.1002/14651858.CD008536.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Oct 12;10 :CD008536.

201. Barrionuevo P, Kapoor E, Asi N, et al. Efficacy of Pharmacological Therapies for the Prevention of Fractures in Postmenopausal Women: A Network Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 May 1;104(5):1623-1630. doi: 10.1210/jc.2019-00192.

202. Moshi MR, Nicolopoulos K, Stringer D, Ma N, Jenal M, Vreugdenburg T. The Clinical Effectiveness of Denosumab (Prolia®) for the Treatment of Osteoporosis in Postmenopausal Women, Compared to Bisphosphonates, Selective Estrogen Receptor Modulators (SERM), and Placebo: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Calcif Tissue Int*. 2023 Jun;112(6):631-646. doi: 10.1007/s00223-023-01078-z.

203. Davis S, Simpson E, Hamilton J, et al. Denosumab, raloxifene, romosozumab and teriparatide to prevent osteoporotic fragility fractures: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2020 Jun;24(29):1-314. doi: 10.3310/hta24290.

204. Stevenson M, Jones ML, De Nigris E, Brewer N, Davis S, Oakley J. A systematic review and economic evaluation of alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and teriparatide for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Health Technol Assess*. 2005 Jun;9(22):1-160. doi: 10.3310/hta9220.

205. Albert SG, Reddy S. Clinical evaluation of cost efficacy of drugs for treatment of osteoporosis: a meta-analysis. *Endocr Pract*. 2017 Jul;23(7):841-856. doi: 10.4158/EP161678.RA.

206. Tan EH, Robinson DE, Jödicke AM, et al. Drug utilization analysis of osteoporosis medications in seven European electronic health databases. *Osteoporos Int*. 2023 Jul 12. doi: 10.1007/s00198-023-06837-0. Epub ahead of print.

207. Compston JE, Drake MT. Defining Very High Fracture Risk: Is FRAX Fit for Purpose? *J Bone Miner Res*. 2020 Aug;35(8):1399-1403. doi: 10.1002/jbmr.4134.

208. Kanis JA, Harvey NC, McCloskey E, et al. Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*. 2020 Jan;31(1):1-12. doi: 10.1007/s00198-019-05176-3.

209. Curtis EM, Reginster JY, Al-Daghri N, et al. Management of patients at very high risk of osteoporotic fractures through sequential treatments. *Aging Clin Exp Res*. 2022 Apr;34(4):695-714. doi: 10.1007/s40520-022-02100-4.

210. National Osteoporosis Guideline Group-UK. NOGG 2021: Clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. Available from: <https://www.nogg.org.uk/full-guideline>. Accessed: 2023, 31 Aug.

211. Kanis JA, Johansson H, Harvey NC, et al. An assessment of intervention thresholds for very high fracture risk applied to the NOGG guidelines: A report for the National Osteoporosis Guideline Group (NOGG). *Osteoporos Int*. 2021 Oct;32(10):1951-1960. doi: 10.1007/s00198-021-05942-2.

212. Ferrari S, Lippuner K, Lamy O, Meier C. 2020 recommendations for osteoporosis treatment according to fracture risk from the Swiss Association against Osteoporosis (SvGO). *Swiss Med Wkly*. 2020 Sep 29;150:w20352. doi: 10.4414/sm.w.2020.20352.

213. Gregson CL, Armstrong DJ, Bowden J, et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos*. 2022 Apr 5;17(1):58. doi: 10.1007/s11657-022-01061-5. Erratum in: *Arch Osteoporos*. 2022 May 19;17(1):80.

214. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of osteoporosis and the prevention of fragility fractures. Edinburgh: SIGN; 2021. (SIGN publication no. 142). Available from: <https://www.sign.ac.uk/our-guidelines/management-of-osteoporosis-and-the-prevention-of-fragility-fractures>. Accessed: 2023, 30 Aug.
215. Shoback D, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Eastell R. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Guideline Update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Mar 1;105(3):dgaa048. doi: 10.1210/clinem/dgaa048.
216. Cooper C, Javaid K, Elliot M et al. UK consensus guideline on the management of patients at low, high, and very high risk of osteoporotic fracture. Guidelines, 2020. Available from: <https://www.medscape.co.uk/viewarticle/osteoporosis-assessing-and-managing-patients-low-high-and-2022a10017c9>. Accessed: 2023, 30 Aug.
217. Cosman F, Crittenden DB, Ferrari S, et al. FRAME Study: The Foundation Effect of Building Bone With 1 Year of Romosozumab Leads to Continued Lower Fracture Risk After Transition to Denosumab. *J Bone Miner Res*. 2018 Jul;33(7):1219-1226. doi: 10.1002/jbmr.3427.
218. Saag KG, Petersen J, Brandi ML, et al. Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. *N Engl J Med*. 2017 Oct 12;377(15):1417-1427. doi: 10.1056/NEJMoa1708322.
219. Kendler DL, Marin F, Zerbini CAF, et al. Effects of teriparatide and risedronate on new fractures in postmenopausal women with severe osteoporosis (VERO): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018 Jan 20;391(10117):230-240. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32137-2.
220. Foessl I, Dimai HP, Obermayer-Pietsch B. Long-term and sequential treatment for osteoporosis. *Nat Rev Endocrinol*. 2023 Jul 18. doi: 10.1038/s41574-023-00866-9. Epub ahead of print.
221. Adler RA, El-Hajj Fuleihan G, et al. Managing Osteoporosis in Patients on Long-Term Bisphosphonate Treatment: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*. 2016 Jan;31(1):16-35. doi: 10.1002/jbmr.2708.
222. Meier C, Uebelhart B, Aubry-Rozier B, et al. Osteoporosis drug treatment: duration and management after discontinuation. A position statement from the SVG/ASCO. *Swiss Med Wkly*. 2017 Aug 16;147:w14484. doi: 10.4414/smw.2017.14484.
223. Díez-Pérez A, González-Macías J. Inadequate responders to osteoporosis treatment: proposal for an operational definition. *Osteoporos Int*. 2008 Nov;19(11):1511-6. doi: 10.1007/s00198-008-0659-2.
224. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, et al.; FLEX Research Group. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the fracture intervention trial long-term extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA*. 2006 Dec 27;296(24):2927-38. doi: 10.1001/jama.296.24.2927.
225. Ensrud KE, Barrett-Connor EL, Schwartz A, et al. Fracture Intervention Trial Long-Term Extension Research Group. Randomized trial of effect of alendronate continuation versus discontinuation in women with low BMD: results from the fracture intervention trial long-term extension. *J Bone Miner Res*. 2004 Aug;19(8):1259-69. doi: 10.1359/JBMR.040326.
226. Watts NB, Chines A, Olszynski WP, et al. Fracture risk remains reduced one year after discontinuation of risedronate. *Osteoporos Int*. 2008 Mar;19(3):365-72. doi: 10.1007/s00198-007-0460-7.
227. Eastell R, Hannon RA, Wenderoth D, Rodriguez-Moreno J, Sawicki A. Effect of stopping risedronate after long-term treatment on bone turnover. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Nov;96(11):3367-73. doi: 10.1210/jc.2011-0412.
228. Ravn P, Christensen JO, Baumann M, Clemmesen B. Changes in biochemical markers and bone mass after withdrawal of ibandronate treatment: prediction of bone mass changes during treatment. *Bone*. 1998 May;22(5):559-64. doi: 10.1016/s8756-3282(98)00044-1.
229. Black DM, Reid IR, Boonen S, et al. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res*. 2012 Feb;27(2):243-54. doi: 10.1002/jbmr.1494.
230. Tay WL, Tay D. Discontinuing Denosumab: Can It Be Done Safely? A Review of the Literature. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2022 Apr;37(2):183-194. doi: 10.3803/EnM.2021.1369.
231. Reid IR, Horne AM, Mihov B, Gamble GD. Bone Loss After Denosumab: Only Partial Protection with Zoledronate. *Calcif Tissue Int*. 2017 Oct;101(4):371-374. doi: 10.1007/s00223-017-0288-x.
232. Kondo H, Okimoto N, Yoshioka T, et al. Zoledronic acid sequential therapy could avoid disadvantages due to the discontinuation of less than 3-year denosumab treatment. *J Bone Miner Metab*. 2020 Nov;38(6):894-902. doi: 10.1007/s00774-020-01126-w.
233. Sølling AS, Tsourdi E, Harsløf T, Langdahl BL. Denosumab Discontinuation. *Curr Osteoporos Rep*. 2023 Feb;21(1):95-103. doi: 10.1007/s11914-022-00771-6.
234. Chandran M. The why and how of sequential and combination therapy in osteoporosis. A review of the current evidence. *Arch Endocrinol Metab*. 2022 Nov 11;66(5):724-738. doi: 10.20945/2359-3997000000564.
235. Kalashnikov A, Lazarenko Y, Kalashnikov O. Proximal Femoral Fractures: Structure, Factors of Occurrence, and Treatment Principles (Literature Review). *Terra Orthopaedica*, 2022;2(113):80-85. doi: 10.37647/0132-2486-2022-113-2-80-85.
236. Zubach O, Grygorieva N, Povoroznyuk V. 10-year mortality in patients after hip fractures. *Georgian Med News*. 2021 Jan;(310):19-23. Russian.
237. Kalashnikov A, Lazarenko Y, Kalashnikov O. Proximal femoral fractures: social significance and surgical treatment (review). *Trauma*. 2023;24(1):79-85. doi: 10.22141/1608-1706.1.24.2023.936.
238. Tang X, Wang D, Liu Y, et al. The comparison between total hip arthroplasty and hemiarthroplasty in patients with femoral neck fractures: a systematic review and

meta-analysis based on 25 randomized controlled trials. *J Orthop Surg Res.* 2020 Dec 10;15(1):596. doi: 10.1186/s13018-020-02122-6.

239. Shan L, Shan B, Graham D, Saxena A. Total hip replacement: a systematic review and meta-analysis on mid-term quality of life. *Osteoarthritis Cartilage.* 2014 Mar;22(3):389-406. doi: 10.1016/j.joca.2013.12.006.

240. Li X, Luo J. Hemiarthroplasty compared to total hip arthroplasty for the treatment of femoral neck fractures: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res.* 2021 Mar 3;16(1):172. doi: 10.1186/s13018-020-02186-4.

241. Buchbinder R, Johnston RV, Rischin KJ, et al. Percutaneous vertebroplasty for osteoporotic vertebral compression fracture. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Nov 6;11(11):CD006349. doi: 10.1002/14651858.CD006349.pub4.

242. Lou S, Shi X, Zhang X, Lyu H, Li Z, Wang Y. Percutaneous vertebroplasty versus non-operative treatment for osteoporotic vertebral compression fractures: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoporos Int.*

2019 Dec;30(12):2369-2380. doi: 10.1007/s00198-019-05101-8.

243. Clark W, Diamond T. Early Vertebroplasty for Severely Painful Acute Osteoporotic Compression Fractures: A Critical Review of the Literature. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2023 Jan 18. doi: 10.1007/s00270-022-03348-z.

244. Clark W, Bird P, Gonski P, et al. Safety and efficacy of vertebroplasty for acute painful osteoporotic fractures (VAPOUR): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2016 Oct 1;388(10052):1408-1416. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31341-1.

245. Zhu RS, Kan SL, Ning GZ, et al. Which is the best treatment of osteoporotic vertebral compression fractures: balloon kyphoplasty, percutaneous vertebroplasty, or non-surgical treatment? A Bayesian network meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2019 Feb;30(2):287-298. doi: 10.1007/s00198-018-4804-2

Received 10.08.2023

Revised 02.09.2023

Accepted 07.09.2023 ■

## Appendix 1

### Abbreviations

BMD	Bone mineral density
BMI	Body mass index
BPs	Bisphosphonates
BTMs	Bone turnover markers
CTX-I	C-terminal cross-linking telopeptide of type 1 collagen
CT	Computer tomography
DXA	Dual-energy X-ray absorptiometry
ESCEO	European Society for Clinical and Economic Evaluation of Osteoporosis and Osteoarthritis
FRAX®	Fracture Risk Assessment Tool
ICD	International Classification of Diseases
IOF	International Osteoporosis Foundation

ISCD	International Society of Clinical Densitometry
MHT	Menopausal hormone therapy
OPF(s)	Osteoporotic fracture(s)
P1NP	Procollagen type 1 N-terminal propeptide
PMO	Postmenopausal osteoporosis
PTH	Parathyroid hormone
PVP	Percutaneous vertebroplasty
RCT(s)	Randomized controlled trial(s)
SD	Standard deviation
TBS	Trabecular bone score
USD	Ultrasound densitometry
WHO	World Health Organization

## Appendix 2

### Terminology of osteoporosis, coding according to ICD

**Osteoporosis** is a systemic disease of the skeleton, which is characterized by low bone mineral mass, a deterioration of its microarchitectonics, associated with a decreased number of trabeculas, their thinning and loss of connection, decreased thickness of the cortical bone and increased its porosity, which leads to an increased bone fragility and risk of fractures (WHO, 1994) [1, 2].

**Postmenopausal osteoporosis** is one of the most common types of systemic osteoporosis, associated with decreased level of sex hormones after natural or artificial menopause [12–14].

**Menopause** is the last menstruation in a woman's life, caused by the loss of ovarian follicular function and decreased level of estrogens in blood (WHO [5]).

**Severe (established) osteoporosis** is characterized by reduced BMD indices (T-score  $\leq -2.5$  SD) and the presence of at least one fragility fracture (WHO, 1994) [1, 2].

**Fragility (low-energy or low-trauma) fracture** (WHO, 1994) — a fracture caused by trauma that would not be sufficient to fracture a healthy bone. Occurs as a result of reduced bone strength with minimal trauma (fall from height or less, or in the absence of identifiable trauma). The most frequent localizations are hip, spine, distal forearm, proximal humerus, proximal tibia, ribs [1, 2].

**Coding of the diagnosis of osteoporosis according to ICD-10 [3]**

Code	Definition
<b>M80</b>	<b>Osteoporosis with pathological fracture</b>
M80.0	Postmenopausal osteoporosis with pathological fracture
M80.1	Post-oophorectomy osteoporosis with pathological fracture
M80.2	Osteoporosis of disuse with pathological fracture
M80.3	Postsurgical malabsorption osteoporosis with pathological fracture
M80.4	Drug-induced osteoporosis with pathological fracture
M80.5	Idiopathic osteoporosis with pathological fracture
M80.8	Other osteoporosis with pathological fracture
M80.9	Unspecified osteoporosis with pathological fracture
<b>M81</b>	<b>Osteoporosis without pathological fracture</b>
M81.0	Postmenopausal osteoporosis

Code	Definition
M81.1	Post-oophorectomy osteoporosis
M81.2	Osteoporosis of disuse
M81.3	Postsurgical malabsorption osteoporosis
M81.4	Drug-induced osteoporosis
M81.5	Idiopathic osteoporosis
M81.6	Localized osteoporosis (Lequesne)
M81.8	Other osteoporosis. Senile osteoporosis
M81.9	Osteoporosis, unspecified
<b>M82</b>	<b>Osteoporosis in diseases classified elsewhere</b>
M82.0	Osteoporosis in multiple myelomatosis
M82.1	Osteoporosis in endocrine disorders
M82.8	Osteoporosis in other diseases classified elsewhere

**Note: an additional code of external causes (class XX) is used to identify the medicinal product.**

**Coding of the diagnosis of osteoporosis according to ICD-11 [25]**

Code	Definition
<b>FB83.0</b>	<b>Osteopenia</b>
FB83.00	Premenopausal idiopathic osteopenia
FB83.01	Postmenopausal osteopenia
FB83.02	Senile osteopenia
FB83.03	Osteopenia of disuse
FB83.04	Drug-induced osteopenia
FB83.0Y	Other specified osteopenia
FB83.0Z	Osteopenia, unspecified

Code	Definition
<b>FB83.1</b>	<b>Osteoporosis</b>
FB83.10	Premenopausal idiopathic osteoporosis
FB83.11	Postmenopausal osteoporosis
FB83.12	Osteoporosis of disuse
FB83.13	Drug-induced osteoporosis
FB83.14	Osteoporosis due to malabsorption
FB83.1Y	Other specified osteoporosis
FB83.1Z	Osteoporosis, unspecified

**Appendix 3**

**Evidence levels for the significance of potential risk factors and intervention studies, and the corresponding gradation of recommendations [19]**

Evidence level for research about potential risk factors	
1++	High-quality meta-analysis (MA), systematic review (SR) of RCTs or RCTs with a very low risk of systematic error
1+	Well-conducted MA, SR of RCTs or RCT with low risk of systematic error
1-	MA, SR of RCTs or RCT with a high risk of systematic error
2++	High-quality SR of case-control or cohort studies OR high-quality case-control or cohort studies with low risk of false information, systematic errors, and high probability that connections are causal
2+	Well-conducted case-control or cohort studies with a low risk of false information, systematic errors or misinformation and a reasonable probability that the connection is causal
2-	Case-control studies or cohort studies with a high risk of false information, systematic errors or misinformation and a significant risk that the connection is not causal
3	Non-analytical studies such as case reports, case series reports
4	Expert opinion
Evidence level for intervention studies	
1++	High-quality meta-analysis (MA), systematic review (SR) of RCTs or RCTs with a very low risk of systematic error
1+	Separate RCTs (with narrow confidence intervals)
2++	SR of at least one non-randomized controlled trial or well-designed cohort study
2+	One cohort study or low-quality RCT
3++	SR of at least one case-control study

End of the table

3+	One case-control study
4	Expert reports and/or case series (low-quality cohort studies and case-control studies)
<b>Gradation of recommendations</b>	
A	At least 1 MA, SR or RCTs graded as 1++ and applicable to the target population or SR of RCT or body of evidence mainly from 1+ studies that can be directly applied to the target population and that have consistent results
B	The complex of evidence includes 2++ studies that can be directly applied to the target population and that have consistent results or results from 1++ or 1+ studies that can be extrapolated to the target population
C	The complex of evidence includes 2+ studies with consistent results that can be directly applied to the target population or extrapolated evidence from 2++ studies
D	Evidence 3 or 4 or extrapolated data from 2+ studies

Notes: MA — meta-analysis; SR — systematic review; RCT — randomized controlled trial.

## Appendix 4

### Guideline for diagnostic, prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis

No.	Recommendation	Grade/level*
1	2	3
1	Instrumental confirmation of the diagnosis of PMO is recommended using DXA with the measurement of BMD indices of the femoral neck, total hip or lumbar spine* according to WHO criteria (T-score = -2.5 SD or lower)	B/100 %
2	We recommend basing a comprehensive examination of a person with suspicion of PMO on the assessment of OPF risk factors, DXA indices, and the determination of possible causes of bone loss	B/98.9 %
3	We recommend assessing the 10-year probability of major OPFs and hip fractures in postmenopausal women based on the Ukrainian FRAX® version using cut-off values for the Ukrainian population for further management decisions (in particular, DXA or the appointment of antiosteoporotic treatment)	C/100 %
4	We recommend interpreting the risk of OPFs taking into account other diseases and states that affect bone loss, but are not included in FRAX® and FRAXplus®	D/96.7 %
5	We don't recommend to use of BTMs (PINP and CTX-I) in the diagnosis of osteoporosis, but recommend them for use in predicting the risk of OPFs and monitoring antiosteoporotic therapy	A/96.7 %
6	Central and peripheral CT (measurement at the lumbar spine or ultradistal radius, respectively) is a reliable alternative to DXA in the diagnosis of PMO and predicting the risk of OPFs, however, we don't recommend them for dynamic monitoring of the bone state due to a higher dose of X-ray irradiation	C/95.6 %
7	In postmenopausal women, we recommend using TBS together with FRAX® and BMD to increase the informativeness of the prediction of OPF risk	A/97.8 %
8	We recommended the optimization of lifestyle (correction of modified risk factors for OPFs, prevention of falls, rational physical activity with the use of physical exercise complexes) as a mandatory component of programs for the prevention and treatment of PMO	B/100 %
9	We recommend consuming calcium (1000–1200 mg/d), vitamin D (400–800 IU/d) and proteins (1.0–1.2 mg/kg of body weight per day) for the effective prevention and treatment of PMO and reducing the risk of OPFs	A/98.9 %
10	We recommend choosing the drug for the treatment of PMO and its complications (Fig. 2) based on the OPF risk, side effects of drugs, the presence of concomitant pathology, and preferences of patients	D/98.9 %
10.1	For persons with a low risk of OPFs according to FRAX® we recommend optimizing the calcium, vitamin D, and protein intake, physical activity with DXA control after 3–5 years	A/100 %
10.2	For persons with a moderate risk of OPFs according to FRAX® we recommend performing DXA with a reassessment of the OPF risk and making a decision on further management	B/100 %
10.3	For persons at high risk of OPFs we recommend prescribing oral bisphosphonates (first line therapy), injectable bisphosphonates or denosumab (second line therapy), or MHT (third line therapy) in combination with sufficient calcium, vitamin D, and protein intake, physical therapy programs with DXA control after 1–2 years	B/97.8 %
10.4	Persons with a T-score ≤ -4.0 SD, hip or vertebral fracture during the last year, and a FRAX® score above the upper intervention limit (Appendix 4) are persons at very high risk of OPFs. We recommend prescribing them zoledronic acid or denosumab in combination with sufficient calcium, vitamin D and protein intake, a physical therapy program with DXA control after 1 year	D/97.8 %
11	The duration of antiosteoporotic therapy should be based on the OPF risk at the start of the treatment and during dynamic observation, the presence of diseases and conditions with a proven negative effect on bone, and should last up to 5 years for oral BPs and 3 years for parenteral BPs and denosumab, however its duration can be continued in subjects with high risk of OPFs	B/97.8 %
12	We recommend the continuation of BP therapy after completion of denosumab treatment	A/98.9 %
13	Changes in the therapy of PMO and its complications are recommended to be justified by side effects of drugs, low adherence of patients to antiosteoporotic treatment, the ineffectiveness of the selected treatment strategy, or achievement of the treatment effect	C/98.9 %

End of the table

1	2	3
14	In patients with femoral neck fractures we recommend surgical treatment, preference should be given to hip arthroplasty	A/100 %
15	Solving the issue of the possibility of surgical treatment of OPFs of vertebral fractures is recommended to be considered in case of ineffective treatment of persistent vertebral pain syndrome using conservative methods of treatment. Decisions should be made after a detailed understanding of the patient's risks and the benefits of surgical treatment; preference should be given to PVP	A/97.8 %

**Notes:** \* — strength of recommendations and evidence level; # — the lowest index of the measured regions. If it is impossible to assess the BMD of the specified regions, the BMD index of the distal part of the radius can be used; the strength of the recommendations was determined according to the evidence level [17, 19].

## Appendix 5

### Indications for BMD testing according to ISCD recommendation [21]

1. Women aged 65 and older.
2. For postmenopausal women younger than age 65 a bone density test is indicated if they have a risk factor for low bone mass such as:
  - low body weight;
  - prior fracture;
  - high risk medication use.
3. Disease or condition associated with bone loss.
4. Women during the menopausal transition with clinical risk factors for fracture, such as low body weight, prior fracture, or high-risk medication use.
5. Adults with a fragility fracture.
6. Adults with a disease or condition associated with low bone mass or bone loss.
7. Adults taking medications associated with low bone mass or bone loss.
8. Anyone being considered for pharmacologic therapy.
9. Anyone being treated, to monitor treatment effect.
10. Anyone not receiving therapy in whom evidence of bone loss would lead to treatment.

## Appendix 6

### 10-year probability of major OPFs in women depending on age with intervention thresholds for the Ukrainian FRAX<sup>®</sup> model, % [80]

Age (years)	Lower limit of intervention	"Threshold" of treatment	Upper limit of intervention
40	2.4	5.5	6.6
45	2.7	6.1	7.3
50	3.1	6.7	8.1
55	3.5	7.5	9.1
60	4.0	8.3	10
65	4.4	8.8	11
70	5.0	9.6	12
75	6.0	11	13
80	6.7	11	13
85	6.9	11	13
90	6.0	10	12

#### Information about authors

N.V. Grygorieva, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Clinical Physiology and Pathology of Musculoskeletal System, State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; President of the Ukrainian Osteoporosis Association; Vice President of the Ukrainian Gerontology and Geriatrics Society; <https://orcid.org/0000-0002-4266-461X>

V.M. Kovalenko, MD, PhD, Professor, Academician of the NAMNU, General Director of State Institution "National Scientific Center "The M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; President of the All-Ukrainian Association of Rheumatologists of Ukraine, President of the All-Ukrainian Association of Cardiologists of Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-3802-9207>

M.O. Korzh, MD, PhD, Professor, Honoured Worker of Science and Technology of Ukraine, Director of the State Institution "Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Head of the Department of Traumatology and Orthopedics, Physical and Rehabilitation Medicine of the Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-0489-3104>



T.F. Tatarchuk, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the NAMS of Ukraine, Deputy Director for Scientific Work, Head of the Department of Endocrine Gynecology of State Institution "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O.M. Lukyanova of the National Academy of Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; President of the Association of Gynecologists-Endocrinologists of Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-5498-4143>

N.V. Dedukh, Doctor of Biological Sciences, Professor, Leading Researcher of the Department of Clinical Physiology and Pathology of the Musculoskeletal System of the State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-0307-2328>

S.S. Strafun, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the NAMS of Ukraine, Deputy Director for Scientific Work of the State Institution "Institute of Traumatology and Orthopedics of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; President of the All-Ukrainian Association of Orthopedics and Traumatologists; <https://orcid.org/0000-0001-8178-9290>

Z.M. Dubossarska, MD, PhD, Professor, Honoured Worker of Science and Technology of Ukraine, Professor of the Department of Family Medicine of the Faculty of Postgraduate Education and Propedeutics of Internal Medicine, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; Vice President of the Association of Gynaecologists and Endocrinologists of Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-9271-7601>

G.O. Protsenko, MD, PhD, Professor, Leading Researcher of the Department of Non-coronary Heart Diseases, Rheumatology and Therapy of the State Institution "National Scientific Center "The M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine of the NAMS of Ukraine"; Head of the Expert Consultative and Diagnostic Center for Rare and Drug-Resistant Rheumatic Diseases, Kyiv, Ukraine; General Secretary of the All-Ukrainian Association of Rheumatologists of Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-9328-4839>

A.V. Kalashnikov, MD, PhD, Professor, Head of the Department for Trauma Injuries and Problems of Osteosynthesis, State Institution "The Institute of Traumatology and Orthopedics of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; President of SE "Pan-Ukrainian Association of Traumatology and Osteosynthesis"; <https://orcid.org/0000-0001-8092-3451>

A.S. Musienko, MD, PhD, Senior Research Fellow at the Department of Clinical Physiology and Pathology of the Musculoskeletal System, State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-1672-1991>

S.I. Regeđa, MD, PhD, Head of the Gynecology Department of the State Scientific Institution "Center of Innovative Medical Technologies of the National Academy of Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; Secretary of the Ukrainian Osteoporosis Association; <https://orcid.org/0000-0002-4960-7175>

O.O. Efimenko, MD, PhD, Doctor of Medicine, Senior Researcher of the Department of Reproductive Health of the State Scientific Institution "Center of Innovative Medical Technologies of the National Academy of Sciences of Ukraine", Doctor of the Department of Endocrine Diseases of the KNP "Kyiv City Clinical Endocrinology Center", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-1228-0911>

E.F. Chaykivska, MD, PhD, Doctor of Medicine, Deputy Director of the St. Anna Hospital of the First Medical Association of Lviv, Associate Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Danylo Halyskyi Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-9150-1497>

**Conflict of interest and financial support.** The authors declare the absence of conflict of interests and any financial support during the creation of this Guideline. Its publication was approved by the Board of the Ukrainian Association of Osteoporosis, the Board of the Scientific Medical Society of Gerontologists and Geriatrics of Ukraine, the Academic Council of the State University "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" (Protocol No. 6 dated August 7, 2023). The work of the Expert Group and the Guideline translation into English were carried out with the support of the Ukrainian Association of Osteoporosis.

**Authors' contribution.** N.V. Grigorieva — development of the concept and design of the guideline, literature search, text writing, formulation of the recommendations of the guideline and their voting, correction of the text; V.M. Kovalenko, M.O. Korzh — development of the concept, design and recommendations of the guideline, their voting, correction of the text; T.F. Tatarchuk — formulation of the recommendations of the guideline and their voting, correction of the text; N.V. Dedukh, A.S. Musienko — literature search, writing the text of the guideline, voting for their recommendations, text correction; S.S. Strafun, Z.M. Dubossarska, G.O. Protsenko, O.O. Efimenko, E.F. Chaykivska — voting for the recommendations of the guideline, correction of the text; A.V. Kalashnikov, S.I. Regeđa — literary search, voting for the recommendations of the guideline, correction of the text.

**Григор'єва Н.В.<sup>1</sup>, Коваленко В.М.<sup>2</sup>, Корж М.О.<sup>3</sup>, Татарчук Т.Ф.<sup>4</sup>, Дєдух Н.В.<sup>1</sup>, Страфун С.С.<sup>5</sup>, Дубоссарська З.М.<sup>6</sup>, Проценко Г.О.<sup>2</sup>, Калашніков А.В.<sup>5</sup>, Мусяєнко А.С.<sup>1</sup>, Режеда С.І.<sup>7</sup>, Єфіменко О.О.<sup>7,8</sup>, Чайківська Е.Ф.<sup>9</sup>**

<sup>1</sup>Державна установа «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова Національної академії медичних наук України», м. Київ, Україна

<sup>2</sup>Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска Національної академії медичних наук України», м. Київ, Україна

<sup>3</sup>ДУ «Інститут патології хребта та суглобів імені проф. М.І. Ситенка Національної академії медичних наук України», м. Харків, Україна

<sup>4</sup>Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової Національної академії медичних наук України», м. Київ, Україна

<sup>5</sup>Державна установа «Інститут травматології та ортопедії Національної академії медичних наук України», м. Київ, Україна

<sup>6</sup>Дніпровський державний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України, м. Дніпро, Україна

<sup>7</sup>ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій Національної академії наук України», м. Київ, Україна

<sup>8</sup>КНП «Київський міський клінічний ендокринологічний центр», м. Київ, Україна

<sup>9</sup>Львівський державний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

## Рекомендації щодо діагностики, профілактики та лікування постменопаузального остеопорозу

**Резюме.** *Актуальність.* Постменопаузальний остеопороз (ПМП ОП), який виникає внаслідок дефіциту естрогенів у жінок після настання менопаузи, — найбільш поширений тип системного остеопорозу. Українські рекомендації щодо його менеджменту потребують перегляду у зв'язку з отриманням останніми роками нових даних і результатів високоякісних досліджень. *Мета дослідження* — на основі аналізу сучасних літературних джерел розробити Рекомендації щодо діагностики, профілактики та лікування постменопаузального остеопорозу задля поліпшення обізнаності медичної спільноти України. *Методологія.* Для розробки Рекомендацій була створена експертна група з 13 провідних українських вчених різного фаху, які провели ретельний огляд сучасних літературних джерел щодо цієї проблеми, за допомогою системи GRADE оцінили рівень наявних дока-

зів, запропонували 15 положень Рекомендацій та проголосували за них. *Результати.* Ці Рекомендації містять розділи щодо діагностики та диференційної діагностики ПМП ОП, оцінки ризику остеопоротичних переломів, ролі біохімічних маркерів кісткового ремоделювання в менеджменті ПМП ОП, сучасних стратегій антиостеопоротичного лікування. *Висновки.* Українські Рекомендації щодо діагностики, профілактики та лікування ПМП ОП, які містять 15 основних положень, розроблених на ґрунті ретельного аналізу й синтезу сучасних літературних даних щодо цього питання, є важливим інструментом для менеджменту ПМП ОП і рекомендовані до використання у практичній охороні здоров'я лікарями різного фаху.

**Ключові слова:** рекомендації; постменопаузальний остеопороз; діагностика; профілактика; лікування

Єна Л.М., Христофорова Г.М.

ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ, Україна

## Оцінка соціального, фізичного й ментального здоров'я літніх осіб під час війни в Україні

**Резюме. Актуальність.** За умов прогресивного старіння населення важливого значення набуває визначення стану здоров'я літніх людей, їхніх потреб у медико-соціальному обслуговуванні. **Мета дослідження:** оцінити соціальний, фізичний і ментальний стан осіб літнього віку під час війни в Україні. **Матеріали та методи.** Протягом 2022–2023 рр. проведено опитування 400 осіб віком 60–89 років за оригінальною анкетой «Геріатричне оцінювання», яка містила питання щодо соціального, когнітивного, психоемоційного та фізичного стану, поліморбідності та наявності хронічних проблем. **Результати.** Виявлені соціальні негаразди, як-от: самотнє проживання (35 %), низький фінансовий рівень (35 %), обмеження соціальних стосунків (20 %) і культурного життя (70 %) — поєднувалися з низькою фізичною активністю (97 %). Висока частота пригніченого настрою (97 %), тривожності (74 %) та дисомнії (87 %) засвідчує низьку стійкість до стресу літніх людей за умов війни. Ненавмисна втрата маси тіла, що є опосередкованим маркером саркопенії, визначена у 32 %, зменшення зросту як маркер втрати кісткової маси — у 48 %, повторні падіння й переломи — у 12 і 8 % відповідно. Помірне зниження пам'яті зареєстровано у 60 % хворих, виражене — у 13 %. Серед неврологічних симптомів домінували запаморочення (74 %) та порушення балансу (50 %). На фізичне виснаження вказували більшість респондентів: загальна слабкість (88 %), втомлюваність (97 %), слабкість у верхніх (76 %) і нижніх кінцівках (71 %). За наявності в анамнезі інсульту, інфаркту міокарда, онкопатології та COVID-19 вірогідно зростала частота порушення балансу, неспроможності підніматися сходами, загальної слабкості, слабкості у верхніх і нижніх кінцівках, мальнутриції. З віком кількість несприятливих симптомів в одного пацієнта зростала й була більшою у жінок порівняно з чоловіками. **Висновки.** У хворих похилого та старечого віку в умовах війни зареєстрована висока частота порушень фізичного, когнітивного, психоемоційного й соціального стану, що вимагає уваги суспільства з метою можливої їх корекції.

**Ключові слова:** похилий та старечий вік; всебічне геріатричне оцінювання; геріатричні синдроми; соціальне здоров'я; ментальне здоров'я; фізичний стан; війна

### Вступ

Сучасна демографічна ситуація характеризується не тільки прогресивним старінням, але й змінами у структурі населення старшого віку: найбільш швидкими темпами зростає сегмент 80 років і старше [1]. Збільшення середньої тривалості життя не супроводжується адекватним подовженням здорового життя. Зростання популяції старих людей з мультиморбідністю, поліфармацією, геріатричними синдромами (ГС) та функціональним зниженням створює небачені виклики, перш за все медико-соціальні. Складний клінічний профіль літнього пацієнта потребує специфічного підходу до діагностично-лікувального процесу, реабілітації, який не відповідає парадигмі хвороба-орієнтованого менеджменту. Всебічне геріатричне оцінювання (ВГО) як концепція та дієвий практичний інструмент наразі

імplementоване у медико-соціальне обслуговування й адаптоване до різноманітних організаційних моделей у різних країнах [2, 3]. Завданнями діагностичної складової ВГО є визначення медичних, фізичних, ментальних, психоемоційних, соціальних обмежень. Обтяжливість геріатричного обстеження за часом, що гальмує використання геріатричної діагностики у практичній діяльності, вирішується через самоанкетування безпосередньо пацієнтами. Більшість анкет орієнтовані на єдиний стан, як-от депресія, когнітивні функції, баланс тощо. Водночас структура ВГО може використовуватися як основа для багатопрофільного анкетування [4, 5]. Останнім часом у зв'язку з російським вторгненням в Україну з'явилися нові численні виклики для населення загалом і для осіб старших вікових груп зокрема, проте дані щодо соціального, фізичного й ментального

здоров'я літніх осіб під час війни обмежені — це й стало підґрунтям для проведення цього дослідження.

**Мета роботи:** оцінити соціальний, ментальний, психоемоційний і фізичний стан хворих похилого та старечого віку під час війни в Україні.

## Матеріали та методи

Дослідження виконано в рамках науково-дослідної роботи «Розробка методів комплексної гериатричної оцінки для медичних установ різного рівня» (№ держреєстрації 01208U102584) і схвалено локальною Комісією з питань етики Державної установи «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» (протокол № 4 від 12 березня 2020 р).

## Популяція

Після підписання інформованої згоди у дослідження було включено 400 пацієнтів клініки Інституту (301 жінка і 99 чоловіків) віком 60–89 років (середній вік  $71,6 \pm 9,6$  року) із хронічною патологією (кількість хвороб/синдромів становила  $4,1 \pm 0,8$  на особу).

Критерії включення: похилий і старечий вік, здатність заповнити анкету, спроможність до самообслуговування згідно зі шкалою Katz і шкалою Lawton, відповідно до базової й інструментальної активності у повсякденному житті [6, 7]. Критерії виключення: гострі стани, хронічні захворювання у стадії декомпенсації, психічні хвороби.

## Методика

Опитування за анкетною «Гериатричне оцінювання» проводили з травня 2022 року до червня 2023 року включно. Анкета розділена на V блоків і містить 40 питань, побудованих у закритому форматі, з 3 опціями відповіді щодо сформульованих порушень: 1 — відсутність проблем (0 балів); 2 — помірні проблеми (1 бал); 3 — значні проблеми (2 бали) (табл. 1). V блоків: I — соціальний, II — психоневрологічний, III — фізичного статусу, IV — сенсорних дефіцитів і функцій органів малого таза; V — мультиморбідність, тяжка патологія в анамнезі, фактори ризику, власна оцінка стану здоров'я, мотивація до лікування.

Опрацьовано 390 анкет, 10 опитувальників, заповнених некоректно (відсутня відповідь на 4 й більше питання), не враховували для подальшого аналізу. Опитувальник розроблено та доопрацьовано на підставі зарубіжних і власних попередніх досліджень згідно з методологією ВГО, специфічною складовою якого є скринінг ГС [8–10]. Надійність (відтворюваність) підтверджена у групі з 36 осіб методом «тест — ретест» з використанням коефіцієнта кореляції Пірсона. Валідизація проведена на основі експертного консенсусу за методиками Face Validation, Content Validation [11].

Результати анкетування оцінювали в загальній вибірці та у двох групах, стратифікованих залежно від необтяженого (НА) — 316 респондентів (79 %) і обтяженого анамнезу (ОА) — 84 хворі (21 %) з інсультом, інфарктом міокарда або онкологічними захворюваннями в медичній історії.

## Статистичний аналіз

Для статистичного аналізу був використаний пакет прикладних комп'ютерних програм Statistica Trial (StatSoft Inc., США). Основні характеристики категоріальних показників отримували шляхом аналізу частот (%). Порівняння вибіркового розподілу за якісними ознаками здійснено з використанням критерію хі-квадрат ( $\chi^2$ ) у багатопільних таблицях сполученості або точного критерію Фішера у таблицях  $2 \times 2$  шляхом об'єднання категорій відповідей. Ступінь і направлення зв'язків підпорядкованих показників визначено за допомогою коефіцієнта рангової кореляції Спірмена ( $r_s$ ) та відношення шансів (ВШ) з розрахунком 95% довірчого інтервалу (95% ДІ). Статистично значущими вважали рівень  $p < 0,05$ .

## Результати

Аналіз клінічних діагнозів респондентів з ОА виявив превалювання вік-асоційованих захворювань серцево-судинної (86 %), кістково-м'язової (56 %), нервової (40 %) систем, бронхолегеневого апарату (16 %) і цукрового діабету (16 %).

Аналіз відповідей у соціальному блоці подано на рис. 1. Нами зареєстровано високий відсоток самотніх осіб (34,6 %), осіб з недостатнім фінансовим забезпеченням (35,3 %), що поєднувалося з обмеженням соціальних стосунків у кожного п'ятого респондента. Убогість культурного життя засвідчують такі цифри: майже третина опитуваних (30 %) свій відпочинок пов'язували з подорожами та культурними заходами, водночас 57 % — з перебуванням на дачі. Встановлено низьку фізичну активність: мізерна частина (5,2 %) респондентів займалися спортом, водночас більшість (86,9 %) обмежувалися хатніми справами. Це не кореспондує з функціональним зниженням: хоча повну залежність від сторонньої допомоги відзначили 4,6 % опитуваних, часткову — 28,5 %, водночас протягом перебування у клініці вони не потребували сторонньої допомоги й були повністю незалежні.

Дані щодо II блоку питань (психоемоційного стану, когнітивних порушень і неврологічних розладів) наведено на рис. 2.

Згідно з опитуванням тільки 13 % респондентів не страждали на порушення сну, водночас виражену дисомнію відмічав кожний четвертий. Слід відзначити високу частоту епізодів втрати свідомості (12,3 %): здебільшого це були хворі з інсультом в анамнезі. Хоча запаморочення не часто визначаються як ГС, проте 75 % пацієнтів висували цю скаргу, а у 16 % запаморочення були частими. На порушення балансу вказали 50 % респондентів, з них кожен шостий оцінював їх як виражені. Проблеми з мовленням (8 %) і ковтанням (7,7 %) були притаманні хворим з залишковими явищами інсульту. На питання щодо погіршення пам'яті ствердно відповіло 73 % респондентів, 13 % характеризували його як виражене. Відчуття тривоги не турбувало 26 % респондентів, пригнічений настрій — лише 2,8 %, водночас виражені симптоми тривожності й депресії реєструвались у 13 і 15,4 % відповідно.

Таблиця 1. Анкета «Геріатричне оцінювання»

Дата _____ № історії хвороби _____ Телефон _____					
ПІБ _____					
Дата народження _____ Вік _____ Стать Ч/Ж					
Зріст змолоду _____ Зріст зараз _____ Маса _____ ІМТ _____ Об'єм талії _____					
№	Питання	Категорії відповіді			Блок
1	2	3			4
1	Ваша освіта	1. Вища <input type="checkbox"/>	2. Середня спеціальна <input type="checkbox"/>	3. Середня школа <input type="checkbox"/>	I
2	Проживання	1. У родині <input type="checkbox"/>	2. З чоловіком/ жінкою <input type="checkbox"/>	3. Один/Одна <input type="checkbox"/>	
3	У Вас є потреба у сторонній допомозі?	1. Ні <input type="checkbox"/>	2. Часткова <input type="checkbox"/>	3. Повна залежність <input type="checkbox"/>	
4	Яке Ваше фінансове забезпечення?	1. Високе <input type="checkbox"/>	2. Середнє <input type="checkbox"/>	3. Низьке/недостатнє <input type="checkbox"/>	
5	Як Ви спілкуєтеся?	1. Повноцінно <input type="checkbox"/>	2. Обмежено <input type="checkbox"/>	3. Майже не спілкуюся <input type="checkbox"/>	
6	Яка Ваша фізична активність?	1. Займаюся спортом <input type="checkbox"/>	2. Ходжу, виконую домашню роботу <input type="checkbox"/>	3. Майже не ходжу, не виконую домашньої роботи <input type="checkbox"/>	
7	Помітили Ви або Ваші близькі, що у Вас погіршилася пам'ять?	1. Ні <input type="checkbox"/>	2. Помірно <input type="checkbox"/>	3. Дуже погіршилася <input type="checkbox"/>	II
8	Ви відчували протягом останнього місяця тривогу, страх, паніку?	1. Ні <input type="checkbox"/>	2. Інколи <input type="checkbox"/>	3. Дуже часто/ постійно <input type="checkbox"/>	
9	Ваш настрій протягом останнього місяця був пригнічений?	1. Ні <input type="checkbox"/>	2. Інколи <input type="checkbox"/>	3. Дуже часто/ постійно <input type="checkbox"/>	
10	У вас є порушення рівноваги?	1. Ні <input type="checkbox"/>	2. Інколи <input type="checkbox"/>	3. Часто <input type="checkbox"/>	
11	У Вас були втрати свідомості за останній рік?	1. Ні <input type="checkbox"/>	2. 1 раз <input type="checkbox"/>	3. 2 і більше рази <input type="checkbox"/>	
12	У Вас є запаморочення? (крутиться голова)	1. Ні <input type="checkbox"/>	2. Інколи <input type="checkbox"/>	3. Часто <input type="checkbox"/>	
13	У Вас є проблеми з мовленням?	1. Ні <input type="checkbox"/>	2. Помірні <input type="checkbox"/>	3. Виражені <input type="checkbox"/>	
14	У Вас є проблеми з ковтанням їжі, ліків, рідини?	1. Ні <input type="checkbox"/>	2. Інколи <input type="checkbox"/>	3. Часто/постійно <input type="checkbox"/>	
15	Який у Вас сон?	1. Добрий <input type="checkbox"/>	2. Посередній <input type="checkbox"/>	3. Поганий <input type="checkbox"/>	
16	У Вас є втомлюваність?	1. Ні <input type="checkbox"/>	2. Помірна <input type="checkbox"/>	3. Виражена <input type="checkbox"/>	III
17	Ви можете піднятися сходами?	1. Вище від 2-го поверху <input type="checkbox"/>	2. На 2-й поверх <input type="checkbox"/>	3. На 1-й поверх/не можу піднятися <input type="checkbox"/>	
18	У Вас є загальна слабкість?	1. Ні <input type="checkbox"/>	2. Помірна <input type="checkbox"/>	3. Виражена <input type="checkbox"/>	
19	У Вас є слабкість в руках?	1. Ні <input type="checkbox"/>	2. Помірна <input type="checkbox"/>	3. Виражена <input type="checkbox"/>	
20	У Вас є слабкість у ногах?	1. Ні <input type="checkbox"/>	2. Помірна <input type="checkbox"/>	3. Виражена <input type="checkbox"/>	
21	Ви втратили вагу за останній рік?	1. Ні <input type="checkbox"/>	2. 2–3 кг <input type="checkbox"/>	3. 4 кг і більше <input type="checkbox"/>	
22	У Вас були падіння за останній рік?	1. 0–1 раз <input type="checkbox"/>	2. 2 рази <input type="checkbox"/>	3. 3 і більше рази <input type="checkbox"/>	
23	У Вас були переломи?	1. Ні <input type="checkbox"/>	2. Один <input type="checkbox"/>	3. Два і більше <input type="checkbox"/>	
24	Ваш зріст зменшився?	1. Ні <input type="checkbox"/>	2. На 2–3 см <input type="checkbox"/>	3. На 3 см і більше <input type="checkbox"/>	
25	Як Ви харчуєтеся?	1. Добре <input type="checkbox"/>	2. Середнє <input type="checkbox"/>	3. Погано <input type="checkbox"/>	
26	У Вас є проблеми із зором?	1. Ні <input type="checkbox"/>	2. Помірні <input type="checkbox"/>	3. Виражені <input type="checkbox"/>	IV
27	У Вас є проблеми зі слухом?	1. Ні <input type="checkbox"/>	2. Помірні <input type="checkbox"/>	3. Виражені <input type="checkbox"/>	
28	У Вас утруднене сечовиділення?	1. Ні <input type="checkbox"/>	2. Помірне <input type="checkbox"/>	3. Виражене <input type="checkbox"/>	
29	У Вас є нетримання сечі?	1. Ні <input type="checkbox"/>	2. Інколи <input type="checkbox"/>	3. Часто <input type="checkbox"/>	
30	У Вас є запори?	1. Ні <input type="checkbox"/>	2. Інколи <input type="checkbox"/>	3. Часто <input type="checkbox"/>	
31	У Вас є нетримання калу?	1. Ні <input type="checkbox"/>	2. Інколи <input type="checkbox"/>	3. Часто <input type="checkbox"/>	
32	Вас турбує тривалий біль?	1. Ні <input type="checkbox"/>	2. Інколи <input type="checkbox"/>	3. Постійно/майже постійно <input type="checkbox"/>	V
33	Скільки у Вас хвороб?	1. 0–1 <input type="checkbox"/>	2. 2–3 <input type="checkbox"/>	3. 4 і більше <input type="checkbox"/>	

Закінчення табл. 1

1	2	3			4
34	Ви перенесли такі хвороби?	1. Ні □	2. Інфаркт □ 3. Інсульт □	4. Онкологія □ 5. COVID-19 □	
35	Ви палите чи палили?	1. Ніколи □	2. Раніше □	3. Зараз □	
36	Ви вживаєте алкоголь?	1. Ні □	2. Інколи □	3. Часто □	
37	Який Ваш стан здоров'я порівняно з однолітками?	1. Кращий □	2. Такий самий □	3. Гірший □	
38	Ви готові для поліпшення свого стану приймати ліки?	1. Так □	2. Можливо □	3. Ні □	
39	Ви готові для поліпшення свого стану робити фізичні вправи?	1. Так □	2. Можливо □	3. Ні □	
40	Ви готові робити вправи для поліпшення пам'яті?	1. Так □	2. Можливо □	3. Ні □	

Порівняльний аналіз частоти симптомів, що можуть свідчити про можливий ГС, але не обов'язково реєструвалися вірогідно частіше у разі ОА (табл. 2).

Найбільш значущі відмінності встановлено щодо порушень рівноваги: у групі НА більшість пацієнтів були здатні підтримувати баланс, у групі ОА вони були в меншості, при цьому майже 12% респондентів визначили порушення стабільності як виражені ( $r_s = 0,23, p < 0,001$ ). Вірогідність значущого порушення балансу була більш ніж удвічі вища в разі тяжкої патології в анамнезі (ВШ = 2,26; 95% ДІ: 1,18–4,36;  $p < 0,05$ ). Порушення рівноваги корелювало з більшою частотою епізодів запаморочень ( $r_s = 0,23, p < 0,001$ ). Шанс втрати свідомості у групі ОА був у 2,5 рази вищий порівняно з показниками групи НА (ВШ = 2,58; 95% ДІ: 1,4–4,8;  $p < 0,05$ ). Група ОА демонструвала тенденцію до більшої частоти порушень пам'яті ( $r_s = 0,1, p = 0,05$ ). Між групами не встановлено відмінностей щодо дисомнії, тривожності та пригнічення.

У загальній вибірці при оцінці фізичного стану найчастішим симптомом була втомлюваність: її відсутність відзначили лише одиниці (2,3%), натомість на виражену втомлюваність вказувала майже третина хворих (рис. 3).

На загальну слабкість вказували більшість респондентів (87,7%), при цьому

кожний десятий характеризував її як виражену. Наступною за частотою була слабкість у верхніх і нижніх кінцівках: вона реєструвалася більш ніж у двох третин

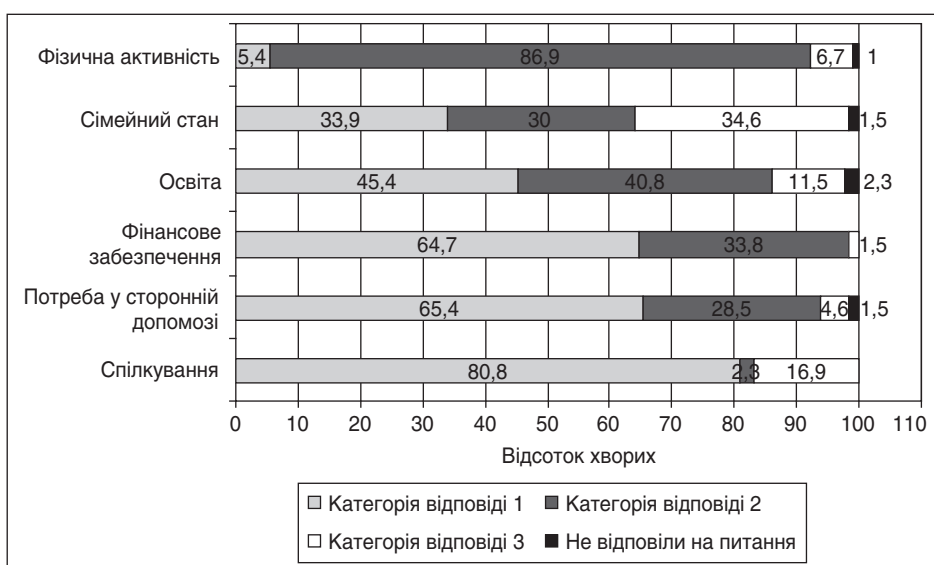


Рисунок 1. Частота соціальних негарездів у загальній вибірці

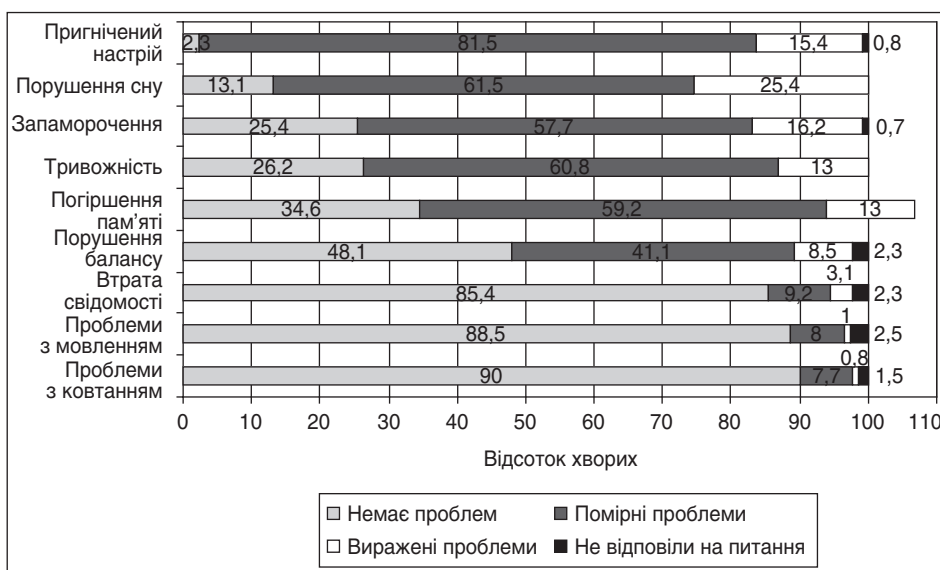


Рисунок 2. Частота психоемоційних, когнітивних і неврологічних розладів у загальній вибірці

пацієнтів. Ці результати не корелюють з оцінками щодо можливості підніматися сходами: більшість опитуваних (68,5 %) могли піднятися вище від другого поверху. Ненавмисна втрата маси тіла, опосередкований маркер саркопенії, відзначалася третиною опитуваних, у 6,9 % вона була значущою. Про можливу втрату кісткової маси можна думати в разі зменшення зросту: цей симптом був майже у половини респондентів. Ці дані кореспондують із зареєстрованими переломами в анамнезі у третини хворих. Повторні падіння мали місце у 12,1 % випадків.

Для формування ГС важливе значення має неповноцінне незбалансоване харчування: 31,6 % пацієнтів вказували на недостатнє харчування, що на пряму пов'язано з низьким рівнем фінансового забезпечення ( $r_s = 0,16$ ;  $p = 0,002$ ). У табл. 3 наведені дані щодо компонентів фізичної немічності хворих залежно від тяжкості клінічного стану.

На тлі порівнянності даних щодо рівня фізичної активності вірогідно вища частота порушень у групі ОА зареєстрована у відповідях на питання щодо підйому сходами, загальної слабкості, слабкості в руках і ногах, меншою мірою — порушень харчування. Хоча втомлюваність була притаманна всім хворим, за умов складного клінічного профілю в групі

ОА зростала частка осіб з вираженою втомлюваністю ( $r_s = 0,15$ ;  $p = 0,004$ ).

Хронічний біль відзначили 72,4 % респондентів, 13,3 % охарактеризували його як виражений і 59,1 % — як помірний. Частота вираженого хронічного болю була суттєво вищою (майже в 3 рази) у жінок.

Серед сенсорних дефіцитів превалював зоровий — 92 %, виражене порушення зору зареєстровано у кожного третього респондента (рис. 4). Порушення слуху

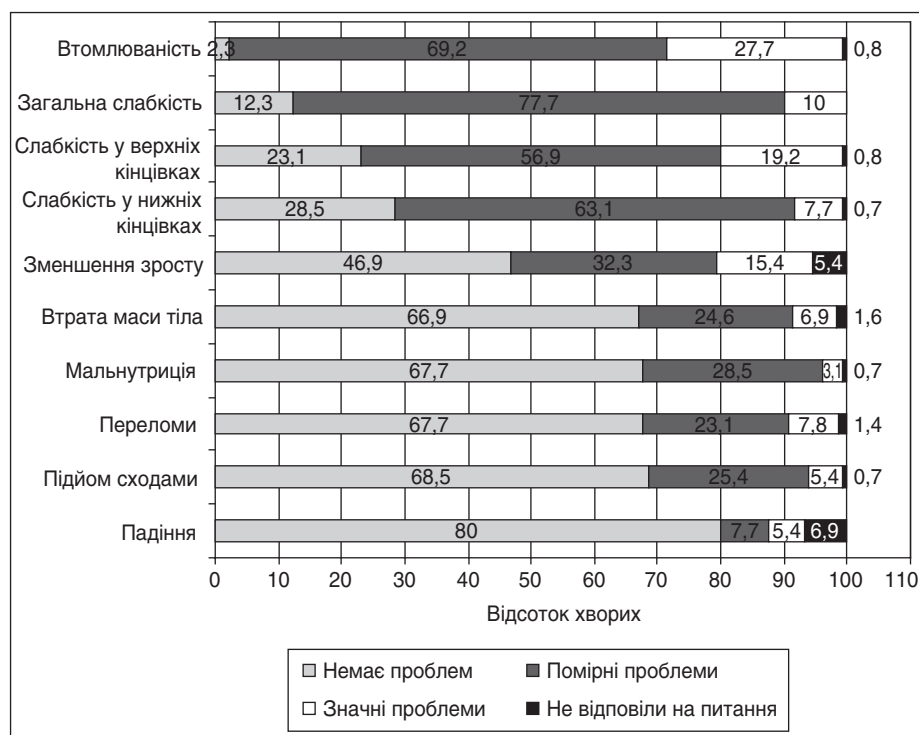


Рисунок 3. Частота порушень фізичного статусу в загальній вибірці

Таблиця 2. Компоненти когнітивної та психоемоційної немічності респондентів залежно від наявності обтяженого анамнезу

Компоненти немічності	Категорії відповіді в групах							$\chi^2$ , p
	НА, % (n)				ОА, % (n)			
	1	2	3		1	2	3	
Порушення пам'яті	37,3 (114)	56,9 (174)	5,9 (18)	↔	25,0 (21)	67,9 (57)	7,4 (6)	$\chi^2 = 4,4$ ; $p = 0,10$
Тривожність	27,5 (84)	58,8 (180)	13,7 (42)	↔	21,4 (18)	67,9 (57)	10,7 (9)	$\chi^2 = 2,3$ ; $p = 0,32$
Пригнічений настрої	1,9 (4)	82,4 (252)	15,7 (48)	↔	7,1 (6)	78,6 (66)	14,3 (12)	$p = 0,44^{**}$
Порушення сну	14,7 (45)	59,8 (183)	25,5 (78)	↔	7,1 (6)	67,9 (57)	25,0 (21)	$\chi^2 = 3,6$ ; $p = 0,17$
Запаморочення	24,5 (75)	59,8 (183)	15,7 (48)	↔	29,8 (25)	52,3 (44)	17,9 (15)	$\chi^2 = 2,0$ ; $p = 0,37$
Порушення рівноваги	55,6 (169)	35,2 (107)	9,2 (28)	→	23,8 (20)	64,3 (54)	11,9 (17)	$\chi^2 = 28,7$ ; $p < 0,001$
Втрата свідомості	88,6 (271)	7,4 (23)	3,9 (12)	→	75,0 (63)	25,0 (21)	0 (0)	$p = 0,0023^*$

Примітки: тут і в табл. 3: 1 — немає проблем; 2 — помірні проблеми; 3 — значні проблеми; p — рівень значущості відмінностей між групами з НА і ОА; \* — для аналізу використовували точний критерій Фішера у таблицях 2 × 2 за рахунок об'єднання категорій відповіді 2 і 3; \*\* — об'єднання категорій відповіді 1 і 2; → — спрямованість негативних тенденцій; ↔ — відсутність відмінностей.

зустрічалось вдвічі рідше: 38 % респондентів визначили його як помірне, 11 % — як виражене. У разі обтяжливого анамнезу частота слухового дефіциту зростала ( $r_s = 0,16$ ;  $p = 0,002$ ). На порушення сечовиділення скаржилася кожна четверта особа, на нетримання сечі — 38 % респондентів, переважно жінок.

Аналіз вікової динаміки, проведений щодо фізичного та психоемоційного доменів опитувальника, виявив експоненціальне зростання з віком кількості симптомів, що припадають на одну особу: у віці 60–69 років середній бал становив  $14,3 \pm 0,5$  і суттєво підвищився до  $17,5 \pm 0,5$  та  $22,2 \pm 0,6$  у 70–79 і 80–89 років відповідно. Найбільша гетерогенність за кількістю одночасно зареєстрованих симптомів встановлена у віковій групі 80–89 років. Встановлені статеві розбіжності: кількість симптомів була більшою у жінок порівняно з чоловіками ( $18,0 \pm 0,4$  і  $15,5 \pm 0,7$ ;  $p < 0,002$ ), водночас гетерогенність за цим показником була вищою у чоловіків.

Не тільки хвороби та їх наслідки, але й психологічні особливості індивідуума формують оптимістичне або

песимістичне ставлення до життя. Парадоксально, але на питання щодо відчуття повноцінності життя негативна відповідь в 2,3 раза частіше реєструвалась у групі НА, водночас абсолютна більшість (89,3 %) хворих з ОА характеризувало своє життя як повноцінне.

### Обговорення

Вікові зміни, вік-асоційовані захворювання, мультиморбідність виступають підґрунтям для розвитку численних дефіцитів, як результат функціональний

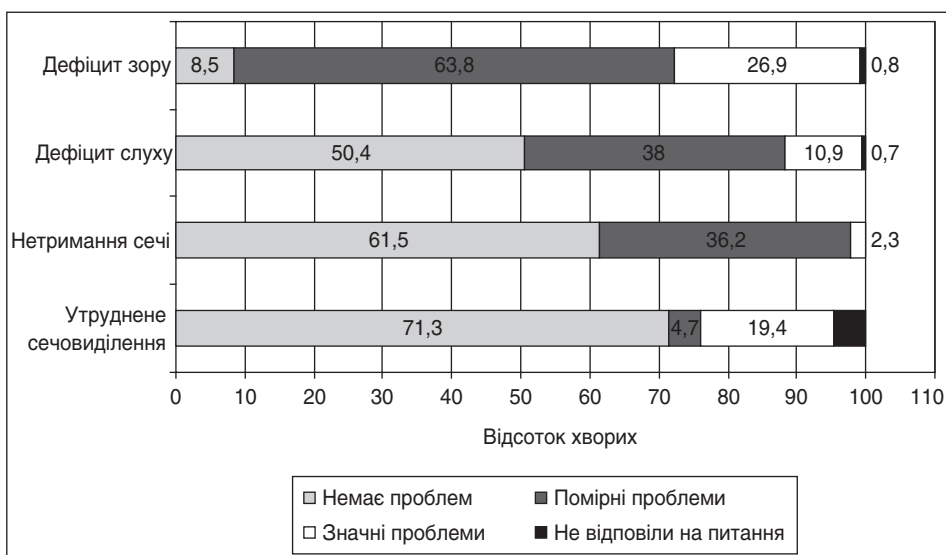


Рисунок 4. Частота хронічних дефіцитів у загальній вибірці хворих

Таблиця 3. Компоненти фізичної немічності у респондентів залежно від наявності обтяженого анамнезу

Компоненти немічності	Категорії відповіді у групах							$\chi^2$ ; p
	НА, % (n)				ОА, % (n)			
	1	2	3		1	2	3	
Фізична активність	4,3 (13)	89,8 (272)	5,9 (18)	↔	8,3 (7)	83,3 (70)	8,3 (7)	$p = 0,49^{**}$
Підйом сходами	76,1 (233)	17,0 (52)	6,9 (21)	→	42,9 (36)	57,1 (48)	0 (0)	$p < 0,001^*$
Загальна слабкість	14,7 (45)	76,5 (234)	8,8 (27)	→	3,6 (3)	82,1 (69)	14,3 (12)	$\chi^2 = 8,9$ ; $p = 0,01$
Задишка	25,7 (78)	69,3 (210)	5,0 (15)	↔	21,4 (18)	71,4 (60)	7,1 (6)	$\chi^2 = 1,1$ ; $p = 0,6$
Слабкість у верхніх кінцівках	31,4 (96)	62,6 (189)	5,9 (18)	→	17,9 (15)	67,9 (57)	14,3 (12)	$\chi^2 = 10,6$ ; $p = 0,005$
Слабкість у нижніх кінцівках	28,4 (87)	52,0 (159)	18,6 (57)	→	3,6 (3)	75,0 (63)	21,4 (18)	$\chi^2 = 23,9$ ; $p = 0,0001$
Втрата маси тіла	67,2 (201)	26,7 (81)	5,9 (18)	↔	71,4 (60)	17,9 (15)	10,7 (9)	$\chi^2 = 4,5$ ; $p = 0,11$
Переломи	68,6 (210)	23,5 (72)	7,8 (24)	↔	66,7 (54)	25,9 (21)	7,4 (6)	$\chi^2 = 0,4$ ; $p = 0,83$
Падіння	80,2 (243)	13,9 (42)	5,9 (18)	↔	82,1 (69)	14,3 (12)	3,6 (6)	$\chi^2 = 0,8$ ; $p = 0,68$
Зменшення зросту	49,5 (150)	34,7 (105)	15,8 (48)	↔	40,7 (33)	44,4 (36)	14,8 (12)	$\chi^2 = 3,0$ ; $p = 0,21$
Мальнутриція	69,3 (210)	28,7 (87)	2,0 (6)	→	64,3 (54)	28,6 (24)	7,1 (6)	$\chi^2 = 5,9$ ; $p = 0,05$
Втомлюваність	3,9 (9)	70,6 (216)	25,5 (78)	→	0 (0)	64,3 (54)	35,7 (30)	$\chi^2 = 7,1$ ; $p = 0,03$

резерв зменшується, і стресові впливи, безпечні для молодших людей, призводять до декомпенсації та несприятливих наслідків. Натепер виокремлено більше 60 ГС, які є віддзеркаленням цих порушень і виявлення яких є компонентом діагностичної складової ВГО. Мультифакторні за етіологією (вікові й патологічні зміни, середовищні й соціальні впливи) ГС маніфестують єдиним проявом, потенційно оборотні, мають несприятливий прогноз щодо якості життя, функціонального стану (здатність до самообслуговування, ступінь автономії у повсякденному житті), смерті, потреби в довготривалому догляді [12]. Геріатричні інструменти скринінгу окремих ГС представлені, зокрема, валідними анкетами, як-от геронтологічна шкала депресії, анкета FRAIL для оцінки фізичної слабкості, шкала SARC-F (ризик саркопенії) тощо [8]. Водночас ВГО, як інструментарій реалізації цілісного підходу до літньої людини, на основі багатопробільного оцінювання має визначити обмеження для розробки втручань, спрямованих на максимально можливе поліпшення здоров'я. Структуроване опитування зі стереотипним набором певних питань дозволяє остаточно або попередньо визначитися з більшістю ГС. Так, пріоритетний з точки зору тяжкості наслідків ГС падінь виставляється на основі ствердної відповіді на запитання щодо 2 і більше падінь, ненавмисна втрата ваги засвідчує можливість ГС мальнутриції, депресії, саркопенії, немічності. Обтяжливості процедури опитування за часом гальмує імплементацію ВГО у клінічну практику. Ця перепона усувається шляхом її проведення навченим середнім медичним персоналом, самоанкетуванням, анкетуванням у мобільному додатку [3, 13].

Розроблена скринінгова анкета спрямована на виявлення суб'єктивних симптомів, які відповідають певним ГС. Подібні опитувальники досить широко використовуються у медицині, як, наприклад, «Питання для оцінки суб'єктивних когнітивних скарг у когорті GENIC», де порушення орієнтації, пам'яті, зорової перцепції оцінювалися за відповіддю на одне запитання, а виконавчих функцій — на чотири [14]. Залежно від сутності питання анкети «Геріатричне оцінювання» у разі ствердної відповіді подальшими діями можуть бути: 1) визначення етіологічного чинника (ГС падіння), 2) уточнювальні питання, визначення етіології (ГС нетримання сечі), 3) діагностика ГС із використанням регламентованих у країні процедур (ГС депресії, когнітивна дисфункція, немічність), 4) направлення до фахівця (зоровий і слуховий дефіцит). Обговорення алгоритмів дій у разі ствердної відповіді на запитання є самостійним завданням і не було метою цього дослідження.

Соціальні негаразди посідають чільне місце серед факторів формування рівня нездоров'я, що віддзеркалено у концепції соціальної вразливості (social frailty). За результатами метааналізу її поширеність становить 18,8 % загалом і 47,3 % у госпіталізованих осіб: вона асоціюється зі зниженням здатності до самообслуговування, посиленням депресії, підвищенням ризику смерті [15]. Висока частота соціальних негараздів у дослідженій вибірці, як-от скудність спілкування, куль-

турного життя, недостатнє фінансове забезпечення, засвідчує незадовільний соціальний статус. Зв'язок незадовільного харчування, що є чинником багатьох ГС, із низьким фінансовим станом ( $r_s = 0,16$ ,  $p = 0,002$ ) демонструє роль соціальних факторів у формуванні фізичного здоров'я. Зареєстровано високий відсоток однаків (34,6 %), які становлять групу ризику функціонального зниження з огляду на роль самотності в розвитку фізичної слабкості [16].

Депресія у літніх осіб визнана найпоширенішим психічним розладом, фактором ризику інвалідності та смертності, що демонструє стійкий тренд до зростання: якщо 2017 року, за оцінками ВООЗ, її поширеність коливалася від 10 до 20 %, то в метааналізі 2021 року наводиться значення 31,74 %, а для країн, що розвиваються, — 40,78 % [17]. У попередніх дослідженнях (2017–2020 роки) в аналогічній вибірці ствердно відповідь на запитання анкети PQ-2 щодо пригніченого настрою одержана в 45,8 % випадків; зростання її частоти протягом 2022–2023 років більш ніж удвічі (96,9 %) дає підстави пов'язати швидке поширення депресивних розладів із воєнним стресом [18].

На відміну від деменції поширеність когнітивного зниження у літніх людей важко оцінити через широкий діапазон значень — від 3 до 42 % [19]. У попередніх дослідженнях з використанням анкет MMSE і Mini-Cog частота когнітивної дисфункції (24 і 30 % відповідно) була суттєво меншою, ніж ствердних відповідей на запитання щодо зниження пам'яті [20]. Ці розбіжності є передбачуваними, оскільки при нейропсихологічному тестуванні аналізується не виключно пам'ять, а й інші домени когнітивного функціонування.

З огляду на вікове погіршення фізичного стану літніх людей розроблені численні методи його оцінки — коротка батарея тестів фізичного стану (швидкість ходи, баланс, сила нижніх кінцівок), фітнес-тест для літніх (сила кінцівок, гнучкість, баланс, моторність, втомлюваність), тест «Встань і йди», комбінація останнього з утриманням балансу, стоячи на одній нозі тощо [21]. Визначення сили кистей є одним із тестів для діагностики саркопенії, яка розглядається як фундаментальний фактор розвитку ГС немічності (Frailty). За останнє десятиліття методологія його оцінювання набула визнання не тільки в геріатрії, а й в усіх медичних спеціальностях. Синдром характеризує асоційоване з віком зниження функціонального резерву, що призводить до вразливості до впливу зовнішніх і внутрішніх стресових факторів і тягне несприятливі медико-соціальні наслідки [22]. Найвідоміший Фенотип frailty оцінює людей за параметрами фізичного стану (втрата маси тіла, зниження сили м'язів кистей, втомлюваність, уповільнення ходьби, зниження фізичної активності) як міцних, пренемічних (prefrail) і немічних (frail). Альтернативні методи побудовані виключно на анкетуванні. Проведений порівняльний аналіз оцінок немічності за Фенотипом frailty, анкету FRAIL і короткою батареєю тестів фізичного стану показав суттєві розбіжності в оцінках: найменша частота реєструвалася в разі фізичного тестування, найбільша — при опитуванні.



Запитання щодо втомлюваності найбільшою мірою підвищувало частоту констатації пренемічності та немічності [10]. Серед анкетованих у цьому дослідженні тільки 2,3 % не відмічали втомлюваності, що у 5, 10, 12 і майже 30 разів менше, ніж в разі запитань про загальну слабкість, слабкість у руках і ногах, здатність піднятися сходами вище від 2-го поверху відповідно. Слід зауважити, що результати анкетування можуть суттєво різнитися в окремих країнах, етнічних групах, що обумовлено розробку адаптованих національних версій [22].

Серед фізичних ГС акцентують на падіннях як основній причині травматичної смерті літніх людей [23]. Скринінг полягає в запитаннях про падіння за останній рік: у осіб віком старше ніж 65 років річний ризик падіння становить 27 %, ствердна відповідь на запитання збільшує його до 50 % і потребує проведення повноцінного обстеження мультидисциплінарною командою [8, 24]. Наявність повторних падінь у 13,1 % респондентів засвідчує велику кількість пацієнтів високого ризику.

Нетримання сечі — часте порушення у літніх жінок: згідно з результатами метааналізу у світі його поширеність у жінок віком 55 років і старше сягає 37,1 % [25]. У нашому дослідженні отримане близьке значення — 38,5 %. Відомо, що пацієнтки зазвичай не скаржаться через сприйняття нетримання як нормального прояву старіння або через сором'язливість. Необхідність його активного виявлення визначається асоціацією з дисомнією, падіннями, змінами психіки, пролежнями, підвищеною смертністю [6, 8].

Дані щодо поширеності хронічного болю варіюють в широкому діапазоні — від 25 до 85 % [27]. Одержане нами значення (72,4 %) засвідчує високу частоту хронічного болю, який у старечому віці пов'язаний зі стражданнями, соціальною ізоляцією, функціональним зниженням. У дослідженні TILDA після безпосереднього віку трьома основними факторами, пов'язаними з труднощами у повсякденному житті, за шкалами ADL/IADL були біль, прийом п'яти чи більше ліків і депресія [28].

Загальне число балів на одну особу, що були враховані за результатами анкетування, не несе діагностичної інформації, а відображає сумарний тягар вірогідних різнопланових ГС. Збільшення цього показника з віком є закономірним і корелює з результатами досліджень, що засвідчують зростання числа одночасно діагностованих ГС зі збільшенням віку людини [29, 30].

**Обмеження та сильні сторони дослідження.** Обмеження пов'язані з особливостями вибірки: одноцентрове дослідження, значне переважання жінок (75,5 %) та відносно малий об'єм вибірки (400 осіб). Сильні сторони дослідження: широкий спектр суб'єктивних симптомів, що характеризують фізичний, ментальний і соціальний стан літніх пацієнтів та віддзеркалюють відповідні ГС.

## Висновки

У пацієнтів похилого і старечого віку зі збереженим функціональним статусом з високою частотою реєструються порушення фізичного, психоемоційного,

когнітивного та соціального станів, що засвідчує високу імовірність ГС і потребує уваги суспільства з метою можливої їх корекції. Частота несприятливих симптомів зростає з віком і більшою мірою приманна жінкам. Інсульт, інфаркт міокарда, онкопатологія в анамнезі асоціюються з більш вираженим погіршенням фізичного стану й пам'яті.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

**Внесок авторів.** Єна Л.М. — концепція і проєкт дослідження, огляд літератури, написання тексту; Христюфорова Г.М. — збір матеріалу, статистична обробка матеріалу, огляд літератури, написання тексту, редагування тексту.

## Список літератури

1. World Health Organization. Good Health Adds Life to Years. Geneva, Switzerland: WHO 2012.
2. Yena L.M., Khrystoforova H.M. Comprehensive geriatric assessment: what, to whom, for what, how? Health of Ukraine. Special issue "Cardiology, Rheumatology, Cardio-surgery". 2022. 3-4. 82-83.
3. Sum G., Nicholas S.O., Nai Z.L., Ding Y.Y., Tan W.S. Health outcomes and implementation barriers and facilitators of comprehensive geriatric assessment in community settings: a systematic integrative review [PROSPERO registration no.: CRD42021229953]. BMC Geriatr. 2022 Apr 29. 22(1). 379. doi: 10.1186/s12877-022-03024-4. PMID: 35488198; PMCID: PMC9052611.
4. Briggs R., McDonough A., Ellis G., Bennett K., O'Neill D., Robinson D. Comprehensive Geriatric Assessment for community-dwelling, high-risk, frail, older people. Cochrane Database Syst Rev. 2022 May 6. 5(5). CD012705. doi: 10.1002/14651858.CD012705.pub2. PMID: 35521829; PMCID: PMC9074104.
5. Lee H., Lee E., Jang I.Y. Frailty and Comprehensive Geriatric Assessment. J. Korean Med. Sci. 2020 Jan 20. 35(3). e16. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e16. PMID: 31950775; PMCID: PMC6970074.
6. Katz S., Downs T.D., Cash H.R., Grotz R.C. Progress in development of the index of ADL. Gerontologist. 1970 Spring. 10(1). 20-30. doi: 10.1093/geront/10.1\_part\_1.20. PMID: 5420677.
7. Lawton M.P., Brody E.M. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. Gerontologist. 1969 Autumn. 9(3). 179-86. PMID: 5349366.
8. Rosen S.L., Reuben D.B. Geriatric assessment tools. Mt Sinai J. Med. 2011 Jul-Aug. 78(4). 489-97. doi: 10.1002/msj.20277. PMID: 21748738.
9. Luk J.K., Or K.H., Woo J. Using the comprehensive geriatric assessment technique to assess elderly patients. Hong Kong Med. J. 2000 Mar. 6(1). 93-8. PMID: 10793408.
10. Yena L.M., Khrystoforova H.M., Akhaladze M.H., Harkavenko O.H. Frequency of geriatric syndrome frailty in elderly hypertensive patients. Ukrainian cardiology

journal. 2021. 28(1). 35-42. doi: 10.31928/1608-635X-2021.1.3542.

11. Aithal Architha, Aithal Sreeramana. Development and Validation of Survey Questionnaire & Experimental Data — A Systematical Review-based Statistical Approach International Journal of Management, Technology, and Social Sciences (IJMTS). 2020 Oct. 5(2). 233-251. doi: 10.5281/zenodo.4179499.

12. Bell S.P., Vasilevskis E.E., Saraf A.A. et al. Geriatric Syndromes in Hospitalized Older Adults Discharged to Skilled Nursing Facilities. J. Am. Geriatr. Soc. 2016 Apr. 64(4). 715-22. doi: 10.1111/jgs.14035. Epub 2016 Apr 5. PMID: 27059831; PMCID: PMC4840035.

13. Merchant R.A., Hui R.J.Y., Kwek S.C. et al. Rapid Geriatric Assessment Using Mobile App in Primary Care: Prevalence of Geriatric Syndromes and Review of Its Feasibility. Front. Med. (Lausanne). 2020 Jul 8. 7. 261. doi: 10.3389/fmed.2020.00261. PMID: 32733901; PMCID: PMC7360669.

14. Cedres N., Diaz-Galvan P., Diaz-Flores L. et al. The interplay between gray matter and white matter neurodegeneration in subjective cognitive decline. Aging (Albany NY). 2021 Aug 25. 13(16). 19963-19977. doi: 10.18632/aging.203467. Epub 2021 Aug 25. PMID: 34433132; PMCID: PMC8436909.

15. Zhang X.M., Cao S., Gao M., Xiao S., Xie X., Wu X. The Prevalence of Social Frailty Among Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. J. Am. Med. Dir. Assoc. 2023 Jan. 24(1). 29-37.e9. doi: 10.1016/j.jamda.2022.10.007. Epub 2022 Nov 17. PMID: 36402197.

16. Ge L., Yap C.W., Heng B.H. Associations of social isolation, social participation, and loneliness with frailty in older adults in Singapore: a panel data analysis. BMC Geriatr. 2022 Jan 6. 22(1). 26. doi: 10.1186/s12877-021-02745-2. PMID: 34991493; PMCID: PMC8734362.

17. Zenebe Y., Akele B., W/Selassie M., Necho M. Prevalence and determinants of depression among old age: a systematic review and meta-analysis. Ann. Gen. Psychiatry. 2021 Dec 18. 20(1). 55. doi: 10.1186/s12991-021-00375-x. PMID: 34922595; PMCID: PMC8684627.

18. Yena L.M., Khrystoforova H.M., Akhaladze M.H. Geriatric depression syndrome in elderly hypertensive patients. Arterial hypertension. 2020. 13(2-3). P. 61-65. doi: 10.22141/2224-1485.13.2-3.2020.205338.

19. Ward A., Arrighi H.M., Michels S., Cedarbaum J.M. Mild cognitive impairment: disparity of incidence and prevalence estimates. Alzheimers Dement. 2012 Jan. 8(1). 14-21. doi: 10.1016/j.jalz.2011.01.002. PMID: 22265588.

20. Yena L.M., Khrystoforova H.M., Harkavenko O.H. Screening of geriatric syndrome of cognitive dysfunction in elderly hypertensives. Journal of Neurology named after B.N. Mankovsky. 2022. 10(1-2). 30-35.

21. Khrystoforova G.M., Yena L.M. Assessment of the physical state in elderly hypertensive patients. Pain, Joints, Spine. 2021. 11(4). 165-171. doi: org/10.22141/2224-1507.11.4.2021.248248.

22. Xue Q.L. The frailty syndrome: definition and natural history. Clin. Geriatr. Med. 2011 Feb. 27(1). 1-15. doi: 10.1016/j.cger.2010.08.009. PMID: 21093718; PMCID: PMC3028599.

23. Vaishya R., Vaish A. Falls in Older Adults are Serious. Indian J. Orthop. 2020 Jan 24. 54(1). 69-74. doi: 10.1007/s43465-019-00037-x. PMID: 32257019; PMCID: PMC7093636.

24. Al-Aama T. Falls in the elderly: spectrum and prevention. Can. Fam. Physician. 2011 Jul. 57(7). 771-6. Erratum in: Can. Fam. Physician. 2014 Mar. 60(3). 225. PMID: 21753098; PMCID: PMC3135440.

25. Batmani S., Jalali R., Mohammadi M., Bokae S. Prevalence and factors related to urinary incontinence in older adults women worldwide: a comprehensive systematic review and meta-analysis of observational studies. BMC Geriatr. 2021 Mar 29. 21(1). 212. doi: 10.1186/s12877-021-02135-8. Erratum in: BMC Geriatr. 2022 May 25. 22(1). 454. PMID: 33781236; PMCID: PMC8008630.

26. Schumpf L.F., Theill N., Scheiner D.A., Fink D., Riese F., Betschart C. Urinary incontinence and its association with functional physical and cognitive health among female nursing home residents in Switzerland. BMC Geriatr. 2017 Jan 13. 17(1). 17. doi: 10.1186/s12877-017-0414-7. PMID: 28086759; PMCID: PMC5237224.

27. Kozak-Szkopek E., Broczek K., Slusarczyk P. et al. Prevalence of chronic pain in the elderly Polish population — results of the PolSenior study. Arch. Med. Sci. 2017 Aug. 13(5). 1197-1206. doi: 10.5114/aoms.2015.55270. Epub 2016 Jun 6. PMID: 28883862; PMCID: PMC5575203.

28. Connolly D., Garvey J., McKee G. Factors associated with ADL/IADL disability in community dwelling older adults in the Irish longitudinal study on ageing (TILDA). Disabil Rehabil. 2017 Apr. 39(8). 809-816. doi: 10.3109/09638288.2016.1161848. Epub 2016 Apr 4. PMID: 27045728.

29. Sanford A.M., Morley J.E., Berg-Weger M., Lundy J., Little M.O., Leonard K., Malmstrom T.K. High prevalence of geriatric syndromes in older adults. PLoS One. 2020 Jun 5. 15(6). e0233857. doi: 10.1371/journal.pone.0233857. PMID: 32502177; PMCID: PMC7274399.

30. Ates Bulut E., Soysal P., Isik A.T. Frequency and co-occurrence of geriatric syndromes according to age groups: single-center experience in Turkey between 2013 and 2017. Clin. Interv. Aging. 2018 Oct 4. 13. 1899-1905. doi: 10.2147/CIA.S180281. PMID: 30323576; PMCID: PMC6174888.

Отримано/Received 08.05.2023

Рецензовано/Revised 09.08.2023

Прийнято до друку/Accepted 15.08.2023 ■

#### Information about authors

L.M. Yena, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Clinical and Epidemiological Cardiology, D.F. Chebotarev Institute of Gerontology NAMS Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-9633-1848>

G.M. Khrystoforova, MD, PhD, Leading Researcher, Department of Clinical and Epidemiological Cardiology, D. F. Chebotarev Institute of Gerontology NAMS Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-5137-5345>

**Conflicts of interests.** Author declares the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

**Authors' contribution.** L.M. Yena — research concept and design, literature review, writing the text; G.M. Khrystoforova — collection of material, statistical processing of material, literature review, writing the text, editing the text.

L.M. Yena, G.M. Khrystoforova

D.F. Chebotarev Institute of Gerontology NAMS Ukraine, Kyiv, Ukraine

### Assessment of social, physical, and mental health of elderly people during the war in Ukraine

**Abstract. Background.** Assessment of elderly's health status, medical, social service and care needs becomes important under global aging of the population. **The purpose** of the study was to assess the social, psycho-emotional and physical states of elderly patients based on geriatric screening tool during the war in Ukraine. **Material and methods.** 400 patients aged 60–89 were interviewed using original "Geriatric Assessment" questionnaire for the period 2022–2023. The questionnaire included 40 questions to assess social status, cognitive, psycho-emotional and physical states, morbidity, and chronic problems. **Results.** Unfavorable social signs were revealed — living alone (35 %), poor financial support (35 %), limitations of social relations (20 %), and lack of cultural life (70 %) along with low monotonous physical activity (97 %). The high frequency of depressed mood (97 %), anxiety (74 %) and dyssomnia (87 %) evidenced the low resistance to war stress in elderly. A moderate decrease in memory was registered in 60 %, pronounced — in 13 % patients. Among the neurological symptoms,

dizziness (74 %) and balance disorders (50 %) dominated. The majority of respondents indicated physical decline: general weakness — 88 %, fatigue — 97 %, legs weakness — 76 %, hands weakness — 71 %. Unintentional weight loss, an indirect marker of sarcopenia, was identified in 32 %, height reduction as a marker of bone loss in 48 %, repeated falls and fractures in 12 and 8 %, respectively. History of stroke, myocardial infarction, neoplasma and COVID-19 was associated with higher frequency of balance disorders, inability to climb stairs, general weakness, hands and legs weakness, and nutrition disorders. As the age increased, the number of symptoms per patient enlarged and was greater in women compared to men. **Conclusions.** A high frequency of physical, cognitive, psychoemotional and social state disorders was registered in elderly patients during the war, which requires the attention of society for their possible correction.

**Keywords:** elderly; geriatric assessment; geriatric syndromes; social health; mental health; physical status; war

A.M. Zyma<sup>1</sup>, R.V. Vyderko<sup>1</sup>, T.A. Kincha-Polishchuk<sup>1</sup>, A.I. Cheverda<sup>1</sup>, L.M. Chernukha<sup>2</sup>, Yu.M. Guk<sup>1</sup>, O.G. Haiko<sup>1</sup>, O.M. Magomedov<sup>1</sup>, A.V. Zotya<sup>1</sup>, O.Yu. Skuratov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>SI "Institute of Traumatology and Orthopedics of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>SI "Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

## Structural and functional state of bone in patients with arteriovenous malformations of the lower extremities

**Abstract. Background.** Disruption of regional blood flow in patients with arteriovenous malformations (AVMs) of the lower extremities changes the conditions of bone tissue functioning. The **purpose** was to study the structural and functional state of bone tissue and its metabolism in patients with AVMs of the lower extremities using dual-energy X-ray absorptiometry and the markers of bone turnover. **Materials and methods.** Fifteen patients with AVMs had been examined. The clinical class of chronic venous disease (CVD) was evaluated according to CEAP; patients were divided into 2 subgroups: the first one was with CVD C1-C3 and the second one was with CVD C4-C6. Bone mineral density (BMD) was studied based on the X-ray absorptiometry. The level of bone metabolism markers, such as procollagen type 1 N-terminal propeptide (P1NP), C-terminal cross-linking telopeptide of type 1 collagen ( $\beta$ -CTX) and osteocalcin, 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) and parathyroid hormone were studied. **Results.** Disturbances of the bone tissue indices of the affected limb were found in 70 % of the patients. Also, the statistically significant difference in BMD of the affected limb compared to the healthy limb was established ( $p = 0.005$ ). A multidirectional level of P1NP was detected;  $\beta$ -CTX exceeded norm in 80 % of the patients; osteocalcin exceeded norm in 33 % of the cases. In 67 % of the patients, a decrease in serum level of 25(OH)D was noted. Increase of the  $\beta$ -CTX level in the first subgroup and its decrease in the second one was associated with stabilization of the AVMs course and age-related changes in the hormonal background of the patients. **Conclusions.** Disturbances in the structural state of bone tissue of the affected limb were found in 70 % of the patients; statistically significant difference between the BMD of the affected and healthy limb obviously caused by the influence of regional hemodynamic disturbances. Various deviations of the metabolism markers were found, which indicates the need to develop a system of drug therapy. **Keywords:** arteriovenous malformation; bone mineral density; bone metabolism

### Introduction

Congenital arteriovenous malformations (AVMs) of the limbs is a disease of the peripheral blood circulation that occurs as a result of a violation of the embryogenesis of vessels and is characterized by the absence of a normal capillary network between an artery and a vein, while the arterial blood is "dumped" directly into the venous system through pathological arteriovenous shunts, bypassing the capillary network [1, 2].

Patients with AVMs have some features of chronic vascular insufficiency which appears in the distal parts of the limb due to venous hypertension, insufficiency of the valve apparatus of deep and superficial veins. It is caused by a violation of microcirculation in the tissues as a result of the "steal syndrome", which is manifested by trophic disorders in the distal parts of the limb [3].

Regarding the pathology of the musculoskeletal system, it should be noted, that AVMs and orthopedic pathology are two integral components of the same pathological process — hemodynamic disorders [4]. It is known that bone tissue is metabolically active throughout life, and the structure of bone tissue is represented by an organic and inorganic component, by bone cells. Blood supply plays a key role in ensuring the metabolism of bone tissue. Insufficient blood supply to bone tissue leads to hypoxia, deficiency of nutrients, accumulation of waste products and metabolic acidosis. These pathological changes have different effects on individual components of bone tissue. It was experimentally established that under conditions of hypoxia, the formation and functioning of osteoclasts are stimulated, while the corresponding conditions inhibit the function of osteoblasts [5].

© «Біль. Суглоби. Хребет» / «Pain. Joints. Spine» («Bol', sustavy, pozvonočnik»), 2023

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2023

Для кореспонденції: Видерко Р.В., лікар ортопед-травматолог відділу кістково-гнійної хірургії, ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», вул. Бульварно-Кудрявська, 27, м. Київ, 01601, Україна; e-mail: doc471400@gmail.com; контактний тел.: +38(093)0323748

For correspondence: R. Vyderko, Physician of the Department of Bone Purulent Surgery, State University "Institute of Traumatology and Orthopedics of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Bulvarno-Kudryavska st., 27, Kyiv, 01601, Ukraine; e-mail: doc471400@gmail.com; tel. +38(093)0323748

Full list of authors' information is available at the end of the article.

In our opinion, a number of questions remain unsolved and relevant regarding research of the “life” of bone tissue as a result of regional blood flow disorders in patients with AVMs, namely: what are the quantitative indices and degree of disturbances of the structural state and metabolism of bone tissue in this exact form of the disease? How does the process of bone formation, bone resorption and speed of bone tissue remodeling change with AVMs? Whether the detected changes will depend on the severity of the disorders of regional hemodynamics? Do the detected changes require medication correction?

The **purpose** was to investigate the structural and functional state and metabolism of bone tissue in the patients with AVMs of the lower extremities using X-ray densitometry and markers of bone remodeling.

## Materials and methods

### Population

In the single-center cross-sectional study, 15 patients with AVMs of the lower limbs were examined (5 male, 10 female patients). The age of the subjects was from 5 up to 50 years old (median 12.0 [8.0–31.0] years old). All patients underwent embolization of arteriovenous shunts and corrective operations on the superficial and deep venous net in order to eliminate venous hypertension. The clinical class of chronic venous disease (CVD) was evaluated according to the CEAP classification (Table 1).

The patients were divided into 2 subgroups: the first one — without trophic disorders (CVD, class C1-C3; 10 patients, median age of the patients 9.0 [7.0–12.0] years), the second subgroup — with trophic disorders (CVD, class C4-C6; 5 patients, median age was 32.0 [31.0–39.0] years).

### Methods

The study of biochemical markers of bone remodeling was carried out in 15 patients, among them 10 patients underwent dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) to study bone mineral density (BMD). It was measured using DXA (Hologic Discovery, USA). BMD and Z-score were evaluated, the last one reflected the fraction of the mean square deviation of the BMD of the person under examination compared to the age norm.

BMD indices were studied at the total body, the lumbar spine (total index) and the hip. For interpretation of the results, we were guided by the recommendations of the International Society of Clinical Densitometry (ISCD) [6].

**Table 1. Clinical classification of venous diseases according to CEAP**

Clinical class of CVD	Clinical manifestations
C0	Changes are not visualized
C1	Telangiectasias or reticular veins
C2	Varicose veins
C3	Swelling
C4	Hyperpigmentation or eczema
C5	An ulcer that has healed
C6	Active ulcer

A decrease in BMD in pediatric patients according to the Z-score equal to or below 2 sigma deviations ( $\geq -2.0$  SD) was considered as BMD below the expected value at this age. In adult patients, a decrease in BMD of more than 1 SD ( $\geq -1.0$  SD) was considered osteopenia [6, 7].

The level of biochemical markers of bone remodeling in blood serum was studied and compared with age norms: N-terminal propeptide of type 1 collagen (P1NP), C-terminal cross-linked telopeptide of type 1 collagen ( $\beta$ -CTX), osteocalcin. The level of total 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D), as well as the level of parathyroid hormone, was studied. The research was carried out by the enzyme immunoassay method on the Roche Elecsys analyzer (Roche Diagnostics, Germany) in the Laboratory of clinical physiology and pathology of the musculoskeletal system of the State Institution “D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Sciences of Ukraine” using the Cobas test system (Table 2). The results were compared with the reference bases of bone remodeling markers according to the age (interval of normal  $\beta$ -CTX is 0–1.734 ng/ml; P1NP is 8–1194 ng/ml; osteocalcin is 4.9–238.9 ng/ml; 25(OH)D is 30–50 ng/ml; parathyroid hormone is 15.0–65.0 ng/ml) [8–10]. The conditions for blood sampling in the patients were standard for biochemical examination of the blood.

The dependence of BMD and the level of biochemical markers of bone metabolism on the clinical class of CVD in the subgroups were determined.

### Statistical analysis

The results, analyzed using the methods of descriptive statistics, were presented in the distribution of the patients (%), the calculation of the median (Me) and the interquartile range (IQR: 25–75 %). Comparison between hip BMD indices of the healthy and affected limbs was carried out according to the Wilcoxon test for dependent samples. The standardized mean difference (SMD) and correlation coefficients between indices of metabolism and the structural state of bone tissue were also determined using Spearman’s rank correlation coefficients. Statistical analysis was performed using the Stata 12.1 license package.

## Results

The analysis of the Z-score revealed its decrease in 3 out of 7 children with AVMs (43 %), the changes in Z-score were from  $-2.1$  to  $-3.2$  SD; Me  $-2.5$  SD. The decreased lumbar spine BMD was noted only in 2 patients (20 %), Z-score was  $-1.3$  and  $-1.6$  SD, respectively. The measurement of hip BMD revealed a decrease in Z-score in 7 patients (70 %) on the affected side (from  $-1.1$  to  $-3.8$  SD). At the same time, a decrease in BMD at the hip of the healthy limb was found only in two patients (20 %), Z-score was  $-1.6$  and  $-1.4$  SD, respectively.

The comparison of the average BMD indices of the affected and healthy hip in accordance with Wilcoxon’s test revealed the presence of statistically significant differences of the indices (healthy and affected limbs, respectively, 0.89 [0.73–0.90] and 0.88 [0.68–0.95] (Me [IQR: 25–75 %]));

$z = 2.8$ ;  $p = 0.005$ ). In the comparison of BMD indices of the lumbar spine and the hip of a healthy limb, no significant differences were found.

The analysis of the BMD in the affected limb revealed that one patient had the clinical grade of CVD C2 with a Z-score score of  $-1.7$  SD; 4 patients had class CVD C3 with a Z-score score from  $-1.1$  to  $-2.8$  SD; 2 patients had class CVD C4 with Z-score of  $-1.7$  and  $-3.8$  SD, respectively.

Thus, a decrease in BMD and deterioration of the bone tissue of the affected limb in the patients is obviously a consequence of the progressive course of the disease. In addition, a moderate correlation was established between the indices of the Z-score and the clinical class of CVD, which indicates the influence of the interruption of regional hemodynamics on BMD of the affected limb ( $R = -0.46$ ).

In the first subgroup, 5 patients (83 %) had a decreased BMD of the hip on the side of AVMs damages (Z-score from  $-1.6$  to  $-2.8$  SD). Additionally, the hip BMD of the healthy limb was below the norm in only one of the patients (Z-score  $-1.6$  SD). In the second subgroup (with trophic disorders), 2 subjects (50 %) showed a decrease in hip BMD of the affected limb (Z-score  $-1.2$  and  $-3.8$  SD, respectively). At the same time, the hip BMD of the healthy limb was decreased in only one of the patients (Z-score  $-1.4$  SD).

Thus, 70 % of the patients with AVMs of lower extremities showed a decrease in BMD of the affected limb. Statistically significant differences in BMD of the limb affected by vascular malformation compared to the parameters of the healthy limb had been established.

The analysis of biochemical markers of bone metabolism established multidirectional changes in the P1NP level (both a decrease and an increase from the limits of the age norm) in 5 subjects (33.4 %), the fluctuation of the increase

of the level of P1NP was from 93.4 to 1127 ng/ml; Me [IQR: 25–75 %] = 439.4 [100.0–627.7] ng/ml; the level of  $\beta$ -CTx exceeded the age norm in 12 patients (80 %), increased fluctuations of the level of  $\beta$ -CTx from 0.69 to 4.24 ng/ml; Me [IQR: 25–75 %] = 1.22 [0.78–1.73] ng/ml; the level of osteocalcin exceeded the meaning of age norm in 5 patients (33.3 %), the fluctuation of the increase of the level of osteocalcin was from 2.72 to 115.3 ng/ml; Me [IQR: 25–75 %] = 11.76 [3.60–14.3] ng/ml. Ten patients (67 %) had a decrease in 25(OH)D; among them, 2 subjects (14 %) had vitamin D deficiency; 8 patients (53 %) had its insufficiency. Parathyroid hormone was increased only in one case.

The increase of the  $\beta$ -CTx serum level prevailed in the first subgroup (Me [IQR: 25–75 %] = 0.612 [0.224–0.912] ng/ml) in relation to the patients from second subgroup (Me [IQR: 25–75 %] = 0.346 [0.110–0.520] ng/ml), which indicates a significant dependence on the clinical class of CVD and the level of  $\beta$ -CTx (SMD = 0.57).

Fig. 1 represents a clinical example of a patient with orthopedic manifestations of congenital vascular malformation of the lower limb. The results of measuring the level of the biochemical markers of bone metabolism in blood serum: P1NP — 439.5 ng/ml;  $\beta$ -CTx — 1.22 ng/ml; osteocalcin — 13.3 ng/ml; 25(OH)D — 19.65 ng/ml; intact parathyroid hormone — 24.01 ng/ml. X-ray densitometry indices: total body (BMI 0.598 g/cm<sup>2</sup>; Z-score  $-3.2$  SD); lumbar spine (BMI 0.597 g/cm<sup>2</sup>; Z-score  $-1.3$  SD); the proximal part of the affected limb (BMI 0.573 g/cm<sup>2</sup>; Z-score  $-2.8$  SD); proximal part of the healthy limb (BMI 0.652 g/cm<sup>2</sup>; Z-score  $-1.6$  SD). An increase in the marker of bone resorption ( $\beta$ -CTx) and changes in the BMD of the left limb of this patient indicate a progressive loss of bone in the limb affected by congenital AVM.

**Table 2. Indices of the bone turnover markers and X-ray densitometry indices in patients with AVMs of the lower extremities**

No.	Age, years	Gender	$\beta$ -CTx, ng/ml	P1NP, ng/ml	Osteocalcin, ng/ml	25(OH)D, ng/ml	Parathyroid hormone, ng/ml	The stage of CVD (CEAP)	Total body BMD	Lumbar spine BMD	Hip BMD of the affected limb	Hip BMD of the healthy limb
1	5	M	1.61	573.4	17.6	37.04	27.71	1				
2	6	W	1.33	627.7	40.3	34.74	31.08	2				
3	7	W	0.94	439.4	27.36	31.12	29.45	1				
4	8	W	1.73	548.1	39.12	27.62	43.29	2	0.619	0.518	0.595	0.672
5	9	M	0.78	231.8	21.94	29.05	44.87	1				
6	9	M	1.43	650.1	104.2	28.65	30.41	3	0.602	0.547	0.607	0.682
7	11	W	1.22	493.5	15.2	19.65	24.01	3	0.598	0.597	0.573	0.652
8	12	M	4.24	1127	179.2	24.8	57.07	3	0.859	0.791	0.887	0.921
9	13	W	0.978	309.5	58.61	28.22	15.45	3	0.825	0.918	0.758	0.874
10	15	W	2.64	912.5	211.6	34.28	39.15	3	0.769	0.914	0.731	0.956
11	16	M	2.08	311.3	78.46	4.25	91.09	4	0.806	0.807	0.559	0.849
12	31	W	0.355	58.19	25.91	33.26	28.85	5		1.401	1.103	1.281
13	32	W	0.256	43	14.11	20.8	43.16	6				
14	39	W	0.69	93.4	33.22	24.65	38.41	4		1.364	1.147	1.229
15	50	W	1.1	100	34.33	24.23	23.35	4		1.000	0.735	0.900

## Discussion

In accordance with current literature data, congenital vascular malformation is a rare disease that occurs with a frequency of about 1 case per 100,000 subjects [11]. The specific gravity of arteriovenous forms of diseases with limb damage is 36–43 % [12]. Clinical manifestations of AVMs in 40–60 % of the cases are diagnosed at birth, up to 7 years — in about 86 % [2].

Pathological blood shunting leads to the phenomena of vascular stealing in the distal parts of the limb, secondary hypertension occurs in the venous system. Also, AVMs can have a mechanical influence on the surrounding tissues. The severity of clinical manifestations depends on the number of shunts, their localization, and the volume of arteriovenous shunting of blood [3, 13].

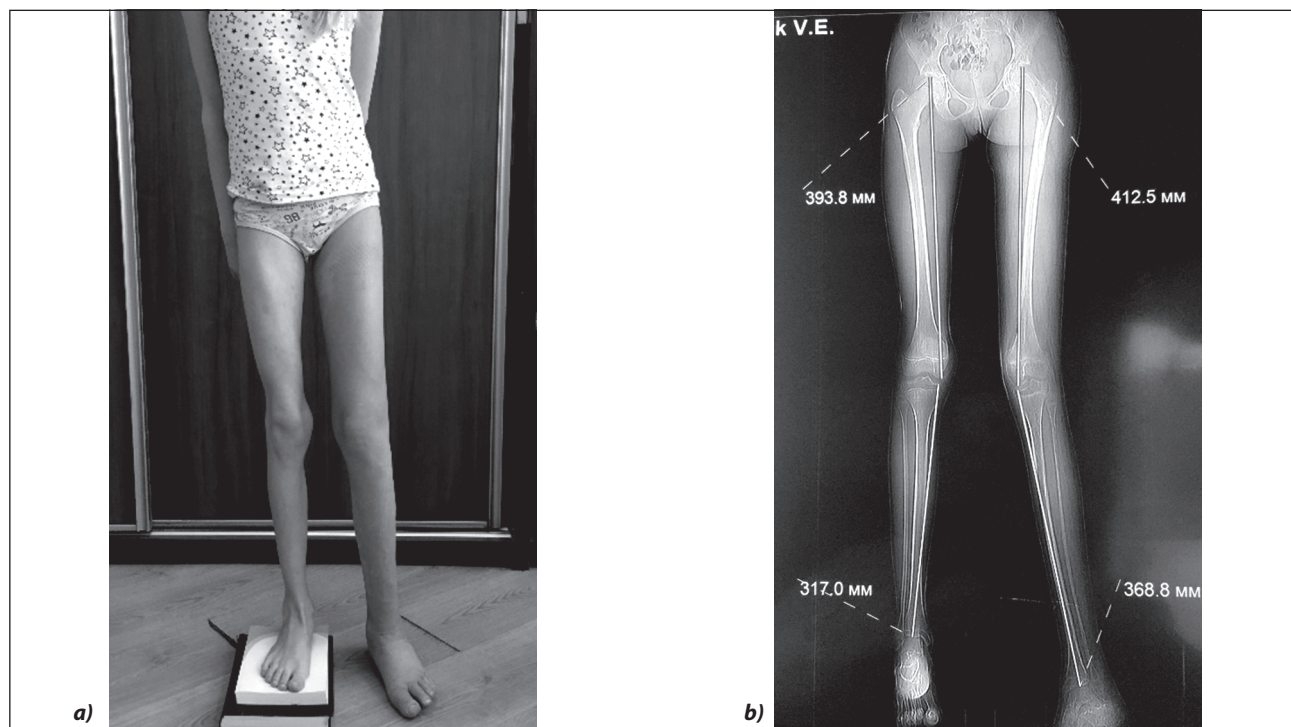
AVMs belong to progressing diseases, the progression is provoked by internal (change in the hormonal background) and external (trauma, undergone surgery, etc.) factors. Progression of the disease unavoidably leads to the complications, both, from the side of regional and systemic hemodynamics, and changes the conditions of functioning of bone tissue.

The scientific data from the literary sources regarding the structural bone state in patients with AVMs are quite generalized, limited only by the description of radiological features; and with regard to the metabolism of bone tissue in this nosology, they are absent at all [14]. According to various data, the frequency of radiological changes in bone tissue ranges from 20 to 74 % [15]. Local osteoporosis, erosive changes of the cortical layer, periosteal layering, and limited areas of thinning of bone tissue had been described. It was noted that disturbances in bone tissue in AVMs pa-

tients can be associated with both intraosseous localization of the damage and secondary mediated effects. In the case of intraosseous localization of the AVMs, there is a mechanical and autolytic effect of the malformation on bone tissue, which leads to its lysis [16]. Secondary mediated damages can occur in cases of involvement in the pathological process of tissues surrounding the bone (periosteum, muscles) or direct adhesion of the AVMs to the cortical layer. The changed bone structure in AVMs leads to a violation of its mechanical characteristics, which is the cause of pathological fractures, that contribute to the progression of AVMs and significantly worsen their clinical course [17]. It is noted the complexity of surgical treatment of such fractures due to the risk of uncontrolled bleeding, as well as the slowing down of consolidation of the fractures [18, 19].

In order to provide assistance for patients with AVMs, a multidisciplinary approach to diagnosis and treatment has been proposed [20]. The coordinated work of specialists (vascular surgeon, plastic surgeon, dermatologist, radiologist, orthopedist, etc.) makes it possible to improve significantly the results of diagnostics, carry out correction of arteriovenous shunting in time, and stabilize the course of the disease. It is noted that during the assessment of the clinical course of AVMs, lytic changes in bone tissue are characteristic of the patients with clinical manifestations of decompensation of the regional blood flow of the affected limb [21]. The specified clinical features emphasize the importance of timely comprehensive diagnosis and treatment of patients with AVMs.

According to the recommendations of the ISCD, DXA of the proximal femur (hip) is uninformative in children (in contrast to studies of BMD in adult patients) because of the



**Figure 1. Clinical case: patient G., 11 years old; diagnosis: congenital vascular malformation of the left lower limb, arteriovenous microfistulous form, elongation of the left lower limb of 7.5 cm: a) appearance of the patient; b) panoramic X-ray of the lower limbs with segmental measurement of the length of the extremities**

significant variability of the indices of this area of the body and the low reproducibility of the results of the studied areas [6]. Therefore, in children and adolescents, the BMD should be evaluated based on the indices of the lumbar spine and the total body (the last one excluding the BMD of the skull bones). However, the determining of BMD indices of the hip in children allows doing a comparative assessment of the local structural state of the bone tissue of healthy and affected limbs.

The results of our study, namely the absence of significant differences between the BMD of the lumbar spine and the hip of a healthy limb, are explained by the lack of influence of regional hemodynamics on the structural state of bone tissue of a healthy limb. Statistically significant differences in the BMD of the limb affected by vascular malformation compared to the indices of the healthy limb are, in our opinion, related to the influence of the disturbance of regional hemodynamics and its underload.

The increase in the level of  $\beta$ -CTx in the first subgroup and its decrease in the second subgroup are considered to be related to the surgical correction of arteriovenous shunting and venous hypertension in the previous stages of the treatment, and as a result, increasing the stabilization of the AVMs course in the mentioned clinical stages of the disease; age-related changes in the hormonal background are provided by the peculiarities of bone tissue metabolism for different ages. The detected increase in the level of PINP and osteocalcin in the examined patients is noted less often, the exceeding of the reference levels of indices is less significant, which did not allow to conduct a statistically significant comparison in the subgroups.

Regarding changes in the level of 25(OH)D in the patients with AVMs, in our opinion, its insufficiency and deficiency are due to the limitation of the patients' exposure under direct sunlight. An increase in the level of parathyroid hormone is not informative in this study.

The analysis of the relationship between BMD indices of the affected limb and biochemical markers of bone metabolism established that the level of  $\beta$ -CTx, PINP, osteocalcin has a weak relationship with BMD ( $R = 0.37$ ,  $R = 0.42$  and  $R = 0.71$ , respectively), however, a significant one was established between the level of osteocalcin and BMD of a healthy limb ( $R = 0.94$ ;  $p = 0.004$ ). In our opinion, this is due to discordant patterns between indices in patients of the first subgroup (without trophic disorders) and the second one (with trophic disorders). In the initial period of the formation of pathological changes (clinical class of CVD C1-C3), correlation dependences are significant (correlation coefficients 0.41–0.78 for the individual comparisons). In the clinical stages with trophic disorders, there are additional factors affecting the dependencies between the investigated indices (in particular, surgical interventions performed by vascular surgeons), which lead to an imbalance of correlation dependencies between the indices as a whole (low values of correlation coefficients). 25(OH)D does not show its influence on the stages of CVD C1-C3 (younger age), but in general shows an average level of correlation dependence:  $r = 0.500$ – $0.504$ . This was, probably, formed at the expense of older patients with clinical stages of CVD C4-C6, who had vitamin D deficiency increased.

Our study of the structural state of bone tissue in the patients with AVMs is the result of a multidisciplinary approach to the diagnosis of pathology of the musculoskeletal system for this contingent of the patients. The revealed changes in the structural state of bone tissue and its metabolism in the patients with AVMs of the lower limb indicate their significant disturbance, strengthening of the processes of bone resorption, and the speed of bone tissue remodeling, which requires the development of a system of medical correction with the use of modern anti-osteoporotic drugs. Hypoxia of bone, metabolic acidosis, and increased venous pressure can most likely be considered as the reasons for established changes in the metabolism and structure of bone tissue.

To the *limitations* of the study, we can refer to a small quantity of subjects in the groups and a large variability of patients in terms of age. For a more in-depth study of the structural state and metabolism of bone tissue in AVMs, which is a rather rare disease, there is a need to conduct multicenter studies with an increase in the number of clinical observations.

## Conclusions

In 70 % of the patients with AVMs of the lower extremities, a violation of the structural state of the bone tissue of the affected limb was found; a statistically significant difference between the BMD of the limb affected by AVM compared to the healthy one, because of the influence of regional hemodynamic disturbances. A statistically significant relationship between the osteocalcin index and BMD of a healthy limb is noted; there is a low correlation between PINP,  $\beta$ -CTx, and osteocalcin indices with BMD of a healthy limb. In the patients with AVMs, various deviations of the level of markers of bone tissue metabolism from the limits of the age norm were found, which indicates the need to develop a system of antiosteoporotic drug therapy in the early clinical stages of the disease.

## References

1. Altman I.V., Chernukha L.M., Guch A.A. Vascular anomalies as a consequence of impaired embryonic angiogenesis. *Clinical Phlebology*. 2008. 1(1). 46-48 (in Russian).
2. Lee B.B., Baumgartner I., Berlien P., Bianchini G., Burrows P. et al. Diagnosis and Treatment of Venous Malformations. Consensus Document of the International Union of Phlebology (IUP): updated 2013. *Int. Angiol.* 2014 Jun 10.
3. Chernukha L., Kashyova O., Vlaykov G. et al. The main aspects of diagnostics and treatment of diffuse arteriovenous forms of congenital vascular malformations of extremities with the presence of microfistulas. *Acta Phlebologica*. 2018. 19(2). 49-55. doi: 10.23736/S1593-232X.18.00418-6.
4. Mattassi R., Vaghi M. Vascular bone syndrome — angio-osteodystrophy: current concepts. *Phlebology*. 2007. 22(6). 287-90. doi: 10.1258/026835507782655263.
5. Arnett T.R. Acidosis, hypoxia and bone. *Arch. Biochem. Biophys.* 2010. 503(1). 103-109. doi: 10.1016/j.abb.2010.07.021.



6. Shuhart C.R., Yeap S.S., Anderson P.A. et al. Executive Summary of the 2019 ISCD Position Development Conference on Monitoring Treatment, DXA Cross-calibration and Least Significant Change, Spinal Cord Injury, Peri-prosthetic and Orthopedic Bone Health, Transgender Medicine, and Pediatrics. *J. Clin. Densitom.* 2019 Oct-Dec. 22(4). 453-471. doi: 10.1016/j.jocd.2019.07.001.
7. Povoroznyuk V.V. The role of two-photon X-ray absorptiometry in assessing the structural and functional state of bone tissue in children and adolescents (according to the recommendations of the International Society for Clinical Densitometry — ISCD). *Pain. Joints. Spine.* 2012. 5(1). 55-56 (in Ukrainian).
8. Crofton P.M., Evans N., Taylor M.R., Holland C.V. Serum CrossLaps: pediatric reference intervals from birth to 19 years of age. *Clin. Chem.* 2002. 48(4). 671-3.
9. Crofton P.M., Evans N., Taylor M.R., Holland C.V. Procollagen type I amino-terminal propeptide: pediatric reference data and relationship with procollagen type I carboxyl-terminal propeptide. *Clin. Chem.* 2004 Nov. 50(11). 2173-6. doi: 10.1373/clinchem.2004.039958.
10. Bayer M. Reference values of osteocalcin and procollagen type I N-propeptide plasma levels in a healthy Central European population aged 0–18 years. *Osteoporos. Int.* 2014 Feb. 25(2). 729-36. doi: 10.1007/s00198-013-2485-4.
11. Belov S.T. Anatomopathological classification of congenital vascular defects. *Semin. Vasc. Surg.* 1993. 6. 219-224.
12. Rendón-Eliás F.G., Hernández-Sánchez M., Albores-Figueroa R., Montes-Tapia F.F., Gómez-Danés L.H. Congenital vascular malformations update. *Medicina Universitaria.* 2014. 16. 184-198.
13. Banzic I., Brankovic M., Maksimović Z. et al. Parkes Weber syndrome — diagnostic and management paradigms: a systematic review. *Phlebology.* 2017. 32(6). 371-383. doi: 10.1177/0268355516664212.
14. Redondo P., Aguado L., Martínez-Cuesta A. Diagnosis and management of extensive vascular malformations of the lower limb: part II. Systemic repercussion, diagnosis, and treatment. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2011. 65. 909-923. doi: 10.1016/j.jaad.2011.03.009.
15. Breugem C.C., Maas M., Breugem S.J., Schaap G.R., van der Horst C.V. Vascular malformations of the lower limb with osseous involvement. *J. Bone Joint Surg. Br.* 2003. 85(3). 399-05. doi: 10.1302/0301-620x.85b3.13429.
16. Redondo P., Aguado L., Martínez-Cuesta A. Diagnosis and management of extensive vascular malformations of the lower limb: part I. Clinical diagnosis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2011 Nov. 65(5). 893-906; quiz 907-8. doi: 10.1016/j.jaad.2010.12.047.
17. Takeuchi A., Matsubara H., Yamamoto N. et al. Successful treatment of pathologic femoral shaft fracture associated with large arteriovenous malformations using a 3-dimensional external fixator and teriparatide: a case report. *BMC Surg.* 2019. 19(1). 35. doi: 10.1186/s12893-019-0498-4.
18. Tsaridis E., Papisoulis E., Manidakis N., Koutroumpas I., Lykoudis S. et al. Management of a femoral diaphyseal fracture in a patient with Klippel-Trenaunay-Weber syndrome: a case report. *Cases Journal.* 2009. 2(8, article 8852). doi: 10.4076/1757-1626-2-8852.
19. Nahas S., Wong F., Back D. A case of femoral fracture in Klippel Trenaunay syndrome. *Case Rep. Orthop.* 2014. 2014. 548161. doi: 10.1155/2014/548161.
20. Lee B.B. Critical Issues in Management of Congenital Vascular Malformation. *Annals of Vascular Surgery.* 2004. 18(3). 380-392. doi: 10.1007/s10016-004-0020-y.
21. Yakes W.F. Arteriovenous malformations: the Yakes classification and its therapeutic implications. *Egyptian J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2014. 10. 9-23.

Received 03.05.2023

Revised 29.08.2023

Accepted 31.08.2023 ■

**Information about authors**

A.M. Zyma, MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Reconstructive Orthopedics and Traumatology for Children and Adolescents, SI "Institute of Traumatology and Orthopedics of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-5443-2499>

R.V. Vyderko, Physician of the Department of Bone Purulent Surgery, SI "Institute of Traumatology and Orthopedics of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-3427-8700>

T.A. Kincha-Polishchuk, PhD, Leading Researcher of the Department of Reconstructive Orthopedics and Traumatology for Children and Adolescents, SI "Institute of Traumatology and Orthopedics of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-7632-5796>

A.I. Cheverda, PhD, Senior Researcher of the Department of Reconstructive Orthopedics and Traumatology for Children and Adolescents, SI "Institute of Traumatology and Orthopedics of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-7632-8278>

L.M. Chernukha, MD, PhD, Professor, Chief Researcher of the Department of Great Vessels Surgery, SI "Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-3101-4133>

Yu.M. Guk, MD, PhD, Professor, Chief Researcher of the Department of Reconstructive Orthopedics and Traumatology for Children and Adolescents, SI "Institute of Traumatology and Orthopedics of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-4213-3560>

O.G. Haiko, MD, PhD, Head of the Department of Functional Diagnosis, SI "Institute of Traumatology and Orthopedics of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-3539-2449>

O.M. Magomedov, MD, PhD, Professor, Head of the Laboratory of Biochemistry, SI "Institute of Traumatology and Orthopedics of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-1958-4037>

A.V. Zotya, Young Researcher of the Department of Reconstructive Orthopedics and Traumatology for Children and Adolescents, SI "Institute of Traumatology and Orthopedics of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0009-0008-6365-2205>

O.Yu. Skuratov, Head of the Department of Reconstructive Orthopedics and Traumatology for Children and Adolescents, SI "Institute of Traumatology and Orthopedics of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-8128-4196>

**Conflicts of interests.** Authors declare the absence of any conflicts of interest and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

**Information about funding.** The work was carried out in accordance with the plan of scientific research of the Department of Reconstructive Orthopedics and Traumatology for Children and Adolescents of the State Institution "Institute of Traumatology and Orthopedics of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" and is part of the research work "Improving the diagnosis and treatment of orthopedic manifestations of congenital vascular malformations" (state registration number 0122U000226).

**Author's contribution.** A. Zyma, R. Vyderko — development of the research concept and design, analysis of the obtained data, writing the article; T. Kincha-Polishchuk, A. Cheverda, L. Chernukha, A. Zotya, O. Skuratov — collection of materials, analysis of the obtained data, editing the text of the article; Yu. Guk, O. Haiko, O. Magomedov — development of the research concept and design, analysis of the obtained data, editing the text of the article.

Зима А.М.<sup>1</sup>, Видерко Р.В.<sup>1</sup>, Кінча-Поліщук Т.А.<sup>1</sup>, Чеверда А.І.<sup>1</sup>, Чернуха Л.М.<sup>2</sup>, Гук Ю.М.<sup>1</sup>, Гайко О.Г.<sup>1</sup>, Магомедов О.М.<sup>1</sup>, Зотя А.В.<sup>1</sup>, Скуратов О.Ю.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», м. Київ, Україна

<sup>2</sup>ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова НАМН України», м. Київ, Україна

## Структурно-функціональний стан кісткової тканини у хворих з артеріовенозними мальформаціями нижніх кінцівок

**Резюме.** *Актуальність.* Порушення регіонарного кровотоку в пацієнтів з артеріовенозними мальформаціями (АВМ) нижніх кінцівок змінює умови функціонування кісткової тканини. *Мета:* дослідити структурно-функціональний стан і метаболізм кісткової тканини у хворих з АВМ нижніх кінцівок за допомогою двохенергетичної рентгенівської абсорбціометрії та вивчення маркерів кісткового обміну. *Матеріали та методи.* Обстежено 15 пацієнтів з АВМ. Оцінювали клінічний клас хронічного захворювання вен (ХЗВ) за класифікацією CEAP. Обстежені були розподілені на дві підгрупи: першу — із ХЗВ С1-С3 та другу — із ХЗВ С4-С6. Досліджували показники мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) за даними двохенергетичної рентгенівської абсорбціометрії, рівень маркерів кісткового обміну в сироватці крові: N-термінального пропептиду колагену 1-го типу (P1NP), C-термінального телопептиду колагену 1-го типу ( $\beta$ -СТх), остеокальцину, 25-гідроксивітаміну D (25(OH)D) і паратгормону. *Результати.* У 70 % хворих виявлено порушення стану кісткової тканини ураженої кінцівки. Встановлено достовірно нижчі показники МЩКТ ураженої судинною мальфор-

мацією кінцівки порівняно зі здоровою ( $p = 0,005$ ). Сироватковий рівень  $\beta$ -СТх перевищував норму у 80 % пацієнтів, остеокальцин — у 33 %. У 67 % випадків відзначене зниження сироваткового рівня 25(OH)D. У хворих з АВМ встановлено різноспрямовані зміни маркерів метаболізму кісткової тканини. Підвищення рівня  $\beta$ -СТх у I підгрупі та його зниження в II підгрупі пов'язано зі стабілізацією перебігу АВМ та віковими змінами гормонального фону пацієнтів. Між показниками P1NP,  $\beta$ -СТх, остеокальцину та МЩКТ ураженої кінцівки наявний низький кореляційний взаємозв'язок. *Висновки.* У 70 % хворих з АВМ нижніх кінцівок виявлено порушення структурного стану кісткової тканини ураженої кінцівки; статистично значущі відмінності між МЩКТ ураженої та здорової кінцівки, очевидно, зумовлені порушенням регіонарної гемодинаміки. У пацієнтів з АВМ встановлено різноспрямовані зміни маркерів метаболізму кісткової тканини від меж вікової норми, що вказує на необхідність розробки системи медикаментозної терапії на ранніх клінічних стадіях захворювання.

**Ключові слова:** артеріовенозна мальформація; мінеральна щільність кісткової тканини; метаболізм кісткової тканини

Танасієнко П.В.<sup>1</sup>, Скобенко Є.О.<sup>2</sup><sup>1</sup>Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна<sup>2</sup>ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ, Україна

## Характеристика переломів кісток верхніх кінцівок у пацієнтів з COVID-19

**Резюме. Актуальність.** Лікування переломів кісток різних ділянок скелета в пацієнтів з COVID-19 з огляду на новизну даної проблеми є одним з найбільш важливих завдань сучасної травматології та ортопедії. **Мета:** визначення клініко-нозологічних пошкоджень кісток верхньої кінцівки в пацієнтів з переломами на тлі COVID-19 і порівняння їх з доковідним періодом. **Матеріали та методи.** У дослідженні ретроспективно проаналізовано лікування 136 пацієнтів з травмами верхніх кінцівок, які отримували стаціонарне лікування з 2019 по 2021 рік. У дослідженні для клініко-нозологічної характеристики переломів нами використано загальноприйнятту класифікацію переломів АО/ASIF. **Результати.** Під час епідемії COVID-19 найчастіше виявляли переломи дистального відділу передпліччя (28,8 %), ключиці (17,8 %) і проксимального відділу плечової кістки (15,1 %). Серед пошкоджень сегментів у пацієнтів на тлі COVID-19 переважали переломи передпліччя, що було виявлено у 42,5 % випадків, і плеча (у 35,6 % випадків); прості переломи типу А (72,6 %) і значно менше уламкових типу В (21,9 %) і багатуламкових переломів типу С (5,5 %). Варто відзначити значне зменшення кількості травм кисті в період пандемії COVID-19 — майже в 7 разів. На нашу думку, це пов'язано з уведеним владою України локдауном, що значно зменшило кількість виробничих травм серед масиву дослідження. **Висновки.** Очевидно, що пандемія COVID-19 суттєво вплинула на клініко-нозологічну структуру і характеристику переломів кісток верхньої кінцівки. Проведений аналіз випадків довів, що такі зміни в клініко-нозологічній структурі переломів верхньої кінцівки пов'язані зі зміною життєдіяльності в період пандемії та більш характерні для побутової травми.

**Ключові слова:** верхня кінцівка; переломи; COVID-19; пандемія

### Вступ

Поява нового коронавірусу декілька років тому стала однією з ключових подій для всієї цивілізації в XXI столітті, справила і продовжує справляти сильний вплив на розвиток нашого суспільства [1]. З грудня 2019 року на території Китайської Народної Республіки (КНР) набуло поширення нове захворювання, викликане коронавірусом, що згодом отримало назву COVID-19, а його збудник — SARS-CoV-2. Починаючи з лютого 2020 р. у багатьох країнах світу стали реєструватися випадки захворювання на COVID-19, переважно пов'язані з поїздками до КНР. Наприкінці лютого 2020 р. різко ускладнилася епідеміологічна ситуація щодо COVID-19 у Південній Кореї, Ірані та Італії, що згодом призвело до значного зростання кількості випадків захворювання в інших країнах світу, пов'язаних з поїздками до цих країн [2].

Травматологія — одна з галузей медицини, яка не може призупинити свою діяльність, незважаючи на небезпеку епідемії. Рівень травматизму дещо знижу-

ється в періоди самоізоляції та обмежень суспільної діяльності, проте залишається суттєвим [3, 4]. Отже, адекватна робота травматологічної служби в період пандемії неможлива без створення системи надання допомоги пацієнтам з мультидисциплінарною екстреною патологією, до якої належать переломи кісток [5, 6]. Лікування переломів кісток скелета в пацієнтів з COVID-19 з огляду на новизну даної проблеми є одним з найбільш складних завдань сучасної травматології та ортопедії [7]. Переломи кісток на тлі COVID-19 характеризуються не тільки високою летальністю та інвалідністю, але й непередбачуваним перебігом [8]. Саме тому на сьогодні потрібна розробка чіткої клінічної організації медичної допомоги пацієнтам з переломами на тлі COVID-19, яка повинна починатись з діагностики вірусного захворювання і травматичних ушкоджень і закінчуватись реабілітаційними заходами в спеціалізованому центрі [9].

Клініко-нозологічна характеристика пацієнтів з переломами кісток скелета дозволить визначити осо-

бливості варіантів ушкодження при переломах кісток у період епідемії COVID-19 порівняно з доковідним періодом. Клініко-нозологічна характеристика переломів у хворих з COVID-19 дасть змогу оцінити як вплив самого вірусу, так і особливості перебігу переломів на тлі інфекції, що, у свою чергу, дозволить детально вивчити й проаналізувати наявні клінічні й нозологічні аспекти даної наукової проблеми [10].

Характеристика пошкоджень пояса верхніх кінцівок у пацієнтів на тлі COVID-19 є важливою складовою загальної характеристики явища. Визначення нозологічної структури пошкоджень дозволить виявити особливості розподілу скелетної травми в епідемічний період. Клініко-нозологічна характеристика пошкоджень у період пандемії дозволить зорієнтувати діагностичні й лікувальні можливості закладів охорони здоров'я й переорієнтувати їх у післяковідний період [11]. На сьогодні в Україні відсутні повідомлення про особливості перебігу травматичного процесу в постраждалих з пошкодженням верхньої кінцівки на тлі COVID-19, що і спонукало нас до виконання даного дослідження.

**Мета** дослідження — визначення клініко-нозологічної структури переломів кісток верхньої кінцівки у пацієнтів з переломами на тлі COVID-19 і її порівняння з доковідним періодом.

## Матеріали та методи

### Дизайн дослідження і популяція

Нами ретроспективно проаналізовано лікування 136 пацієнтів віком 20–90 років (середній вік становив  $45,3 \pm 11,2$  року) з травмою кісток верхньої кінцівки, які отримували лікування в Київській міській клінічній лікарні швидкої медичної допомоги з 2019 по 2021 рік. Чоловіки становили 69,8 % серед усіх обстежених ( $n = 95$ ), жінки — 30,2 % ( $n = 41$ ). Дослідження проводили відповідно до умов Гельсінської декларації, воно було схвалене Комісією з питань етики ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України» (протокол № 5 від 17.03.2022). Усі обстежені підписали добровільну інформовану згоду на участь у даному дослідженні.

З метою якісного аналізу фактичного матеріалу дослідження нами було проведено розподіл масиву вивчення на групи відповідно до часового проміжку, коли виникло травматичне ушкодження. До першої (основної) групи були віднесені 73 випадки переломів верхньої кінцівки (53,7 % загального масиву), травмування якої настало з 01.03.2020 по 01.03.2021, тобто під час пандемії COVID-19. До другої (контрольної) групи увійшли 63 випадки переломів кісток верхньої кінцівки (46,3 % загального масиву), які були діагностовані в термін з 01.03.2019 по 01.03.2020, тобто в доковідний період.

### Методи

Для визначення клініко-нозологічної структури пошкоджень у пацієнтів з COVID-19 нами використано загальноприйнятую класифікацію переломів АО/ASIF. Перевагами даної класифікації є можливість визначи-

ти не тільки нозологічну структуру переломів, але і їх тяжкість.

Для зручності обрахунків переломів верхньої кінцівки в пацієнтів на тлі COVID-19 аналіз досліджуваного масиву проводили в окремих клініко-анатомічних підгрупах. До переломів верхньої кінцівки були віднесені пошкодження: ключиці (15: А, В, С), лопатки (14: А, В, С), проксимального відділу плечової кістки (11: А, В, С), діафіза плечової кістки (12: А, В, С), дистального відділу плечової кістки (13: А, В, С), проксимального відділу кісток передпліччя (21: А, В, С), діафіза кісток передпліччя (22: А, В, С), дистального відділу кісток передпліччя (23: А, В, С) і кисті (7: А, В, С).

Усі пацієнти, які брали участь у нашому дослідженні, були обстежені для підтвердження наявності COVID-19 за допомогою лабораторного, рентгенологічного, сонографічного та інших методів діагностики.

### Статистичний аналіз

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою непараметричних методів статистики. З огляду на численність ознак, які були проаналізовані, і необхідність забезпечення одноманітності результативних показників для здійснення коректного порівняння нами була обрана методика обрахування коефіцієнта поліхоричного показника зв'язку, запропонована К. Пірсоном. Розраховані значення критерію вірогідності Пірсона порівнювали з критичними значеннями його в таблицях Снедекора із застосуванням розміру помилки в 5 % і ступеня свободи ( $K = 1$ ), що зумовлено впливом закону диз'юнкції, як це вже було вказано вище. Аналіз зв'язку ознак переломів верхньої кінцівки за даною методикою проводили як усередині груп, так і між групами, що дозволило уніфікувати результати статистичного аналізу і забезпечити коректне порівняння із застосуванням законів формальної логіки.

### Результати

Для визначення клініко-нозологічної структури переломів ми порівняли їх в основній і контрольній групах. Розподіл переломів верхньої кінцівки за їх клініко-нозологічною характеристикою наведено в табл. 1.

Аналіз даних табл. 1 вказав на такі особливості розподілу. Серед пошкоджень кісток верхніх кінцівок найчастіше виявляли переломи кісток дистального відділу передпліччя. Дане пошкодження реєструвалось у 28,8 % випадків основної групи. Пошкодження категорії А було виявлено у 76,2 % випадків, категорії В — у 19,0 %, а категорії С — у 4,8 % випадків. Серед пошкоджень превалювали прості переломи променевої кістки в типовому місці. Саме вони посідали перше рангове місце в розподілі. Переломи ключиці в розподілі посідали друге рангове місце. Цей вид травмування зустрічався в 17,8 % випадків основної групи. У більшості пацієнтів діагностували прості переломи ключиці (61,5 % випадків). Уламкові переломи категорії В спостерігали в 38,5 % випадків. Переломи ключиці категорії С в основній групі виявлені не були.

Третє рангове місце в розподілі посідали переломи проксимального відділу плечової кістки. Цей вид пошкоджень виявлено в 15,1 % випадків. У більшості пацієнтів діагностували простий перелом проксимального відділу плечової кістки (63,6 % випадків). Уламковий перелом проксимального відділу плечової кістки спостерігали дещо рідше (у 27,3 % випадків), а багатоуламковий реєстрували в 9,1 % випадків. Пошкодження дистального відділу плечової кістки зустрічали в 10,9 % випадків. У більшості з них діагностували прості переломи. Варто зауважити, що в пацієнтів з переломами дистального відділу плечової кістки дещо частіше виявляли тяжкі багатоуламкові переломи категорії С порівняно з пацієнтами з уламковими переломами категорії В, і дане співвідношення становило 2 : 1. Саме ці пошкодження посідали четверте рангове місце в розподілі.

Пошкодження діафіза плечової кістки посідали п'яте рангове місце в основній групі. Цей вид переломів плечової кістки зустрічався в 9,6 % випадків. Серед них також переважали прості переломи, і лише в

14,3 % виявлено перелом категорії В. Багатоуламкових переломів діафіза плечової кістки в основній групі не виявлено. Шосте рангове місце посідали переломи проксимального відділу кісток передпліччя. Цей вид пошкоджень встановлено у 8,2 % випадків. Дві третини з них — простий перелом, одна третина — уламковий. Багатоуламкових переломів проксимального відділу кісток передпліччя в основній групі не виявлено.

Результати поліхоричного аналізу показників основної групи вказують, що визначені положення знаходяться у межах поля вірогідності —  $\chi^2 16,06 \geq \chi^2_{st} 15,5$  ( $p \leq 0,05$ ). Аналіз розподілу пошкоджень пояса верхньої кінцівки в контрольній групі наведено в табл. 2.

Дані аналізу табл. 2 характеризують розподіл травми кісток верхньої кінцівки серед пацієнтів контрольної групи. Так, найчастіше в осіб даної групи визначали переломи кісток дистального відділу передпліччя. Такі травми були виявлені у 22,2 % випадків і посідали перше рангове місце в розподілі. Більшість з них були простими переломами променевої кістки в типовому місці. Друге рангове місце в розподілі посідали пере-

**Таблиця 1. Аналіз розподілу переломів верхньої кінцівки згідно з локалізацією та ступенем тяжкості (AO/ASIF) в основній групі**

Локалізація перелому	Тип перелому за AO/ASIF						Загалом	
	А		В		С		Абс.	%
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%		
Ключиця (15)	8	61,5	5	38,5	–	–	13	17,8
Лопатка (14)	2	100,0	–	–	–	–	2	2,7
Проксимальний відділ плечової кістки (11)	7	63,6	3	27,3	1	9,1	11	15,1
Діафіз плечової кістки (12)	6	85,7	1	14,3	–	–	7	9,6
Дистальний відділ плечової кістки (13)	5	62,5	1	12,5	2	25,0	8	10,9
Проксимальний відділ кісток передпліччя (21)	4	66,7	2	33,3	–	–	6	8,2
Діафіз кісток передпліччя (22)	4	100,0	–	–	–	–	4	5,5
Дистальний відділ кісток передпліччя (23)	16	76,2	4	19,0	1	4,8	21	28,8
Кисть (7)	1	100,0	–	–	–	–	1	1,4
Загалом	53	72,6	16	21,9	4	5,5	73	100,0

**Таблиця 2. Аналіз розподілу переломів верхньої кінцівки згідно з локалізацією та ступенем тяжкості (AO/ASIF) у контрольній групі**

Локалізація перелому	Тип перелому за AO/ASIF						Загалом	
	А		В		С		Абс.	%
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%		
Ключиця (15)	5	50,0	4	40,0	1	10,0	10	15,9
Лопатка (14)	1	100,0	–	–	–	–	1	1,6
Проксимальний відділ плечової кістки (11)	9	75,0	2	16,7	1	8,3	12	19,0
Діафіз плечової кістки (12)	5	62,5	3	37,5	–	–	8	12,7
Дистальний відділ плечової кістки (13)	1	25,0	1	25,0	2	50,0	4	6,3
Проксимальний відділ кісток передпліччя (21)	1	33,3	2	66,7	–	–	3	4,8
Діафіз кісток передпліччя (22)	4	80,0	1	20,0	–	–	5	7,9
Дистальний відділ кісток передпліччя (23)	11	78,6	2	14,3	1	7,1	14	22,2
Кисть (7)	6	100,0	–	–	–	–	6	9,5
Загалом	43	68,3	15	23,8	5	7,9	63	100,0

ломи проксимального відділу плечової кістки. Дане пошкодження зустрічалось у 19,0 % пацієнтів. У структурі переважали прості переломи категорії А, що було виявлено у 75,0 % випадків, однак виявляли і уламкові (16,7 % випадків), і багатоуламкові переломи (8,3 % випадків).

Третє рангове місце в розподілі посідали переломи ключиці (15,9 % випадків). У структурі переломів ключиці зустрічали як прості переломи (у половині випадків), так і переломи категорій В і С — 40,0 і 10,0 % відповідно. У 12,7 % хворих було діагностовано переломи діафіза плечової кістки. Більшість з них також мала переломи типу А, проте в більше ніж третини пацієнтів було діагностовано перелом типу В. Багатоуламкові переломи діафіза плеча в контрольній групі не виявлялись.

Переломи кісток кисті зустрічалися в 9,5 % випадків і посідали п'яте рангове місце. У них виявляли лише прості пошкодження кисті — 100,0 % випадків. Переломи діафіза передпліччя зустрічали в 7,9 % випадків. Серед останніх виявляли як прості переломи (80,0 %), так і уламкові (20,0 %). Саме ці пошкодження посідали шосте рангове місце в розподілі. Переломи дистального відділу плечової кістки виявляли в 6,3 % випадків. Варто зауважити, що серед них переважали багатоуламкові пошкодження типу С, що було виявлено в 50,0 % випадків. Прості й уламкові переломи зустрічали з однаковою частотою (25,0 %). Ці переломи посідали шосте рангове місце в розподілі. Дещо рідше в контрольній групі зустрічали випадки переломів проксимального відділу кісток передпліччя. Таких пацієнтів виявляли в 4,8 % випадків. У цій когорті також переважали пацієнти з уламковими переломами типу В, що було виявлено у двох третинах випадків. Такий тип пошкодження посідав восьме рангове місце в цій групі.

Найрідше в контрольній групі виявляли пацієнтів з переломами лопатки. Таких пацієнтів було 1,6 %, у всіх виявляли прості переломи типу А, які посідали останнє (дев'яте) рангове місце в групі.

Результати поліхоричного аналізу контрольної групи вказують, що отримані дані знаходяться у межах поля вірогідності —  $\chi^2 17,01 \geq \chi^2_{st} 15,5$  ( $p \leq 0,05$ ). Порівняння частоти переломів різної локалізації у хворих в період пандемії COVID-19 і доковідний період подано на рис. 1.

## Обговорення

Пандемія COVID-19 мала величезні наслідки не лише у сфері охорони здоров'я, але й у соціальній, економічній та інших сферах. Як і в усьому світі, уряд України вжив

цілу низку заходів для контролю над пандемією. Він зобов'язав людей залишатися вдома й обмежив їх пересування, за винятком випадків роботи, термінових потреб і стану здоров'я. Багато лікарень було оголошено пандемічними. Значна частина більшості лікарень була зарезервована виключно для обслуговування хворих з коронавірусною інфекцією. Планові операції відклали по всій країні, пацієнти звертались по медичну допомогу лише в екстрених випадках [12].

Проведений аналіз розподілу пошкоджень кісток верхніх кінцівок в основній групі на тлі COVID-19 найчастіше виявляв пошкодження дистального відділу передпліччя (28,8 %), ключиці (17,8 %) і проксимального відділу плечової кістки (15,1 %). Серед пошкоджень кісток верхніх кінцівок превалювали прості переломи (72,6 %), значно менше було уламкових (21,9 %) і багатоуламкових переломів (5,5 %). У доковідний період аналіз розподілу травми кісток верхньої кінцівки виявив переважання переломів кісток дистального відділу передпліччя (22,2 %), проксимального відділу плечової кістки (19,0 %) і ключиці (15,9 %), превалювали прості переломи (68,3 %), значно менше було уламкових (23,8 %) і багатоуламкових переломів (7,9 %).

Порівняльний аналіз пошкоджень кісток верхньої кінцівки в проведеному нами дослідженні вказав на певні особливості. Так, у період пандемії COVID-19 відзначено збільшення питомої ваги переломів дистального відділу кісток передпліччя, в основному за рахунок збільшення кількості переломів променевої кістки в типовому місці. Варто зауважити, що якщо кількість простих переломів типу А у групах була приблизно однаковою, то кількість уламкових переломів типу В збільшилась під час пандемії, а рівень багатоуламкових переломів, навпаки, у цей період зменшився. На нашу думку, це пов'язано з побутовим характером травми в пацієнтів більш старшого віку, не пов'язаних з виробничою діяльністю. Також у період

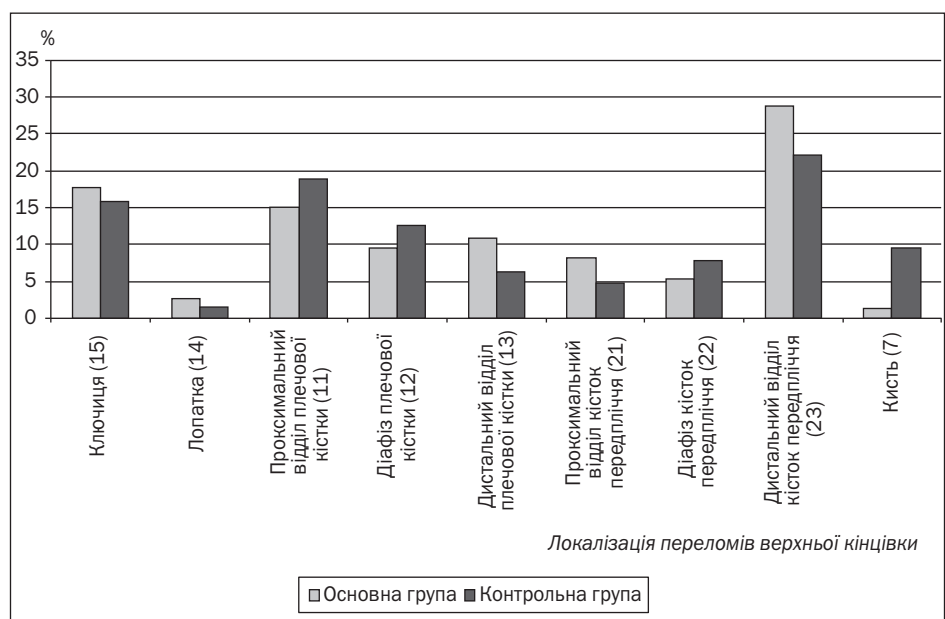


Рисунок 1. Порівняльна характеристика переломів кісток верхньої кінцівки у групах

пандемії COVID-19 зареєстровано збільшення кількості переломів дистального відділу плечової кістки. Якщо в основній групі таких пацієнтів було 10,9 %, то в контрольній — 6,3 %. Дане збільшення відбулось за рахунок зростання у 2,5 раза кількості простих переломів типу А і значного зменшення рівня уламкових і багатоуламкових переломів типів В і С. Також в основній групі відзначено зростання пошкоджень кісток проксимального відділу передпліччя майже удвічі. Це пояснюється збільшенням удвічі кількості простих переломів типу А і зменшенням — типу В. Серед пацієнтів основної групи також відзначено збільшення кількості переломів ключиці. У їх структурі переважали прості переломи, однак у контрольній групі були пацієнти з багатоуламковими переломами ключиці, чого не було в основній групі.

Варто відзначити значне зменшення кількості травм кисті в період пандемії COVID-19 майже в 7 разів. На нашу думку, це пов'язано з уведенням владою України локдауном, що значно зменшило кількість виробничої травми серед масиву дослідження.

Найважливішим висновком цього дослідження є те, що після впровадження більшості заходів громадського карантину було виявлено значне зменшення кількості переломів верхньої кінцівки, що виникли після високоенергетичної травми, і кількості тяжких багатоуламкових переломів, які потребували хірургічного лікування. А. Turgut і співавт. (2020) вказують на те, що частота переломів зменшилася приблизно на третину протягом періоду пандемії порівняно з періодом без пандемії. Встановлено також зниження середнього віку хворих з переломом у всіх вікових групах. Виявлено, що кількість переломів пальців і переломів плеснових кісток у дорослих значно зменшилася під час пандемії [13]. Наші дані також вказують на зменшення кількості переломів верхньої кінцівки в період COVID-19, однак у нашому дослідженні воно становило лише 14,3 %. Можливо, це пов'язано з тим, що турецькі колеги враховували зменшення кількості всіх переломів, а в нашому дослідженні ми визначали лише переломи кісток верхньої кінцівки. Також під час пандемії COVID-19 спостерігалось значне зниження кількості травм на відкритому повітрі, таких як дорожньо-транспортні пригоди й спортивні травми, які становлять значну частку в етіології переломів. У своєму дослідженні F. Benazzo та співавт. (2020) підкреслюють вплив на травми стратегії перебування вдома для значної частини нашого суспільства, за винятком державних службовців, працівників охорони здоров'я та служби безпеки. Автори вказують, що в Італії низькоенергетичні травми, основна етіологічна причина в період COVID-19, виникали в широкому спектрі випадків, включно з падінням під час ходьби, зі сходів, з тротуару, ударом кулаком по стіні або падінням у ванній. У 2020 році більшість низькоенергетичних травм, зареєстрованих як етіологічні причини, були травмами в приміщенні, такими як падіння у ванній кімнаті, зі сходів або всередині будинку [14]. У відсотковому співвідношенні ми спостерігали статистично значуще збільшення надвиросткових переломів плечової кістки,

проксимального й дистального відділів передпліччя і ключиці. M. Garcia-Portabella і співавт. (2020) отримали подібні дані в дослідженні, присвяченому хірургічному лікуванню переломів плечової кістки. Автори вказують на збільшення оперативних втручань при переломах плечової кістки серед пацієнтів похилого віку і підкреслюють превалювання переломів типу В (15,5 %) [15]. V.K. Jain і співавт. (2020) вказують, що в Індії збільшення кількості переломів у ковідний період було пов'язане з невиконанням закликів залишатися вдома і посиленням пандемічного стресу, які могли посилити тенденцію до насильства в деяких частинах суспільства. Крім того, карантин суспільства призвів до появи багатьох психологічних проблем, таких як панічний розлад, тривожність і депресія. Було показано, що психологічні проблеми, такі як тривога і депресія, статистично значно вищі в пацієнтів з переломом верхньої кінцівки порівняно зі здоровою контрольною групою та групою інших переломів [16].

Серед причин зростання простих переломів типу А кісток верхньої кінцівки в період COVID-19 не останню роль, на нашу думку, відіграв негативний вплив громадського карантину на психологію людей і труднощі їх перебування вдома, що, у свою чергу, спричинило збільшення кількості побутових нещасних випадків. Ми також вважаємо, що кількість переломів плечової кістки зросла, оскільки ці переломи в осіб літнього віку зазвичай виникають через падіння вдома. Обмеження фізичної активності в людей літнього віку призводить до прогресуючої втрати м'язової маси та функцій. Цей стан пов'язаний з остеопорозом і підвищеним ризиком перелому плечової кістки. У дослідженні, що проведено в Італії, було виявлено значне зменшення кількості переломів як верхньої кінцівки, так і кісток нижньої кінцівки в період пандемії COVID-19, однак автори виявили збільшення кількості переломів, пов'язаних з остеопорозом, у пацієнтів літнього віку порівняно з доковідним періодом на 2,5 %.

J.H. Nuñez і співавт. (2020) вказують, що в період пандемії було помічено пропорційне зниження кількості операцій з приводу переломів. Причиною цього автори вважають відкладення всіх планових операцій. У всіх вікових групах частота операцій при переломах, які виникли в період пандемії, була вдвічі нижчою порівняно з іншими роками. Ще однією причиною цього могло бути те, що пацієнти з легкими травмами не виявляли бажання госпіталізуватись, оскільки могли захворіти на COVID-19. На нашу думку, у цього також були інші причини. У нашому дослідженні виявлено збільшення кількості простих переломів типу А у період COVID-19. Ці переломи у більшості зазвичай можуть лікуватись амбулаторно, що і призвело до зменшення оперативних втручань у період епідемії. Подібні дані опублікували А.С. Probert і співавт. (2020), які виявили, що кількість операцій при переломах проксимального і дистального сегментів плечової кістки зменшилася. Причинами цього автори вважають зменшення кількості показань до операцій і занепокоєння пацієнта й лікуючого лікаря, що ризик передачі COVID-інфекції

збільшитися при тривалому перебуванні в лікарні [19]. М.Е. Menendez і співавт. (2020) у своєму дослідженні підкреслюють вплив епідемії COVID-19 на клініко-нозологічну структуру переломів. Автори вважають, що виконання втручань в ортопедичній хірургії часто базується більше на емпіричних доказах. Значне накопичення випадків після спалаху COVID-19 може спонукати до суворішого дотримання практичних вказівок, які ґрунтуються на доказах, щодо того, кому надати пріоритет для операції. Це створить можливість зменшити необґрунтовану варіацію ортопедичних процедур, які мають сумнівну цінність для деяких пацієнтів. Для прискорення прогресу після спалаху COVID-19 знадобиться творче мислення, а інновації мають вирішальне значення для створення майбутніх доказів [20].

**Обмеження дослідження.** У нашого дослідження є декілька обмежень. Серед них основним є те, що пандемія COVID-19 закінчилась, і ми змушені працювати з ретроспективним матеріалом. Ще одним обмеженням є мала кількість спостережень, що використовуються у нашому дослідженні. Використання кодів МКХ-10 під час обстеження пацієнтів з архіву може призвести до того, що деякі переломи не будуть виявлені через неправильне кодування, що є ще одним дуже важливим обмеженням. Вагомим обмеженням нашого дослідження є відсутність пацієнтів з вивихами і травмами м'язів тканин, які не були включені в дослідження.

## Висновки

У період епідемії COVID-19 відбулось збільшення рівня пошкоджень дистального відділу передпліччя, ділянки ліктьового суглоба й ключиці за рахунок підвищення кількості простих переломів типу А; збільшилась кількість переломів передпліччя і зменшився рівень і тяжкість травми сегмента плеча, різко зменшилась кількість пошкоджень кисті, що пов'язано зі зменшенням кількості виробничих травм і підвищенням віку пацієнтів.

Вірогідно можна стверджувати, що пандемія COVID-19 суттєво вплинула на клініко-нозологічну структуру й характеристику переломів кісток пояса верхньої кінцівки, аналіз випадків довів, що такі зміни в клініко-нозологічній структурі переломів пояса верхньої кінцівки пов'язані зі зміною життєдіяльності в період пандемії і більш характерні для побутової травми.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при аналізі результатів і написанні даної статті.

**Інформація про фінансування.** Фінансування дослідження відбувається за кошти Державного бюджету України, зокрема МОЗ України та НАМН України.

**Інформація про внесок кожного автора в підготовку статті.** *Танасієнко П.В.* — концепція і дизайн дослідження, аналіз отриманих даних, корекція тексту, статистична обробка; *Скобенко Є.О.* — аналіз даних літературних джерел, відбір пацієнтів, написання статті.

## Список літератури

1. Андрейчин М.А., Ничик Н.А., Завіднюк Н.Г., Йосик Я.І., Ішук І.С. Лікування хворих з COVID-19 на сучасному етапі. Інфекційні хвороби. 2020. № 3(101). 5-17. doi: 10.11603/1681-2727.2020.3.11548.
2. COVID 19: Considerations for Optimum Surgeon Protection Before, During, and After Operation. <https://www.facs.org/covid-19/clinical-guidance/surgeon-protection>.
3. Massey P.A., McClary K., Zhang A.S., Savoie F.H., Barton R.S. Orthopaedic Surgical Selection and Inpatient Paradigms During the Coronavirus COVID-19 Pandemic. *J. Am. Acad. Orthop. Surg.* 2020. 28(11). 436-450. doi: 10.5435/JAAOS-D-20-00360.
4. American College of Surgeons Joint statement: roadmap for resuming elective surgery after COVID-19 pandemic (17.04.2020). <https://www.facs.org/covid-19/clinical-guidance/roadmap-elective-surgery>.
5. Guo X., Wang J., Hu D. et al. Survey of COVID-19 Disease Among Orthopedic Surgeons in Wuhan, People's Republic of China. *J. Bone. Joint. Surg. Am.* 2020 Apr 8. doi: 10.2106/JBJS.20.00417.
6. Barahona M., Infante C.A., Palet M.J., Barahona M.A., Barrientos C., Martinez A. Impact of the COVID-19 Outbreak on Orthopedic Surgery: A Nationwide Analysis of the First Pandemic Year. *Cureus.* 2021 Aug 17. 13(8). e17252. doi: 10.7759/cureus.17252.
7. Carkci E., Polat B., Polat A., Peker B., Öztürkmen Y. The Effect of the Coronavirus 2019 (COVID-19) Pandemic on the Number and Characteristics of Orthopedic Trauma Patients in a Tertiary Care Hospital in Istanbul. *Cureus.* 2021 Jan 8. 13(1). e12569. doi: 10.7759/cureus.12569. PMID: 33447493; PMCID: PMC7802601.
8. Kumar Jain V., Lal H., Kumar Patralekh M., Vaishya R. Fracture management during COVID-19 pandemic: a systematic review. *J. Clin. Orthop. Trauma.* 2020 11. S431-S441. doi: 10.1016/j.jcot.2020.06.035.
9. Coimbra R., Edwards S., Kurihara H. et al. European Society of Trauma and Emergency Surgery (ESTES) recommendations for trauma and emergency surgery preparation during times of COVID-19 infection. *Eur. J. Trauma. Emerg. Surg.* 2020 Apr 17. 1-6. doi: 10.1007/s00068-020-01364-7.
10. Menendez M.E., Jawa A., Haas D.A., Warner J.J.P. Orthopedic surgery post COVID-19: an opportunity for innovation and transformation. *J. Shoulder. Elbow. Surg.* 2020. 29(6). 1083-1086. doi: 10.1016/j.jse.2020.03.024.
11. Лакин Г.Ф. Биометрия. Учебное пособие, 3-е изд. Москва: Высшая школа, 1980. 293 с.
12. Клінічне ведення пацієнтів з COVID-19. «Жива» клінічна настанова. Київ, 2021. 141 с. [https://www.dec.gov.ua/wpcontent/uploads/2021/01/2021\\_01\\_kn\\_cov-id-19.pdf](https://www.dec.gov.ua/wpcontent/uploads/2021/01/2021_01_kn_cov-id-19.pdf).
13. Turgut A., Arlı H., Altundağ Ü., Hancıoğlu S., Egeli E., Kalenderer Ö. Effect of COVID-19 pandemic on the fracture demographics: Data from a tertiary care hospital in Turkey. *Acta Orthop. Traumatol. Turc.* 2020 Jul. 54(4). 355-363. doi: 10.5152/j.aott.2020.20209. PMID: 32812872.



14. Benazzo F., Rossi S.M.P., Maniscalco P. et al. The orthopaedic and traumatology scenario during Covid-19 outbreak in Italy: chronicles of a silent war. *Int. Orthop.* 2020. 44(8). 1453-1459. doi: 10.1007/s00264-020-04637.

15. Garcia-Portabella M., Nuñez J.H., Batalla L., Plomer M., Lakhani K., Massons J. Patient outcomes after humeral fracture surgery during the COVID-19 outbreak in Spain. *J. Shoulder. Elbow. Surg.* 2020 Aug. 29(8). 1513-1521. doi: 10.1016/j.jse.2020.06.001. Epub 2020 Jun 10. PMID: 32534210; PMCID: PMC7286239.

16. Jain V.K., Vaishya R. COVID-19 and orthopedic surgeons: the Indian scenario. *Tropical Doctor.* 2020. 50(2). 108-110. doi: 10.1177/0049475520921616.

17. Giuntoli M., Bonicoli E., Bugelli G., Valesini M., Manca M., Scaglione M. Lessons learnt from COVID 19: an Italian multicentric epidemiological study of orthopaedic and trauma services. *J. Clin. Orthop. Trauma.* 2020. 11(4). 721-727. doi: 10.1016/j.jcot.2020.05.021.

18. Nuñez J.H., Sallent A., Lakhani K. Impact of the COVID-19 pandemic on an emergency traumatology service: experience at a tertiary trauma centre in Spain. *Injury.* 2020. 51(7). 1414-1418. doi: 10.1016/j.injury.2020.05.016.

19. Probert A.C., Sivakumar B.S., An V. et al. Impact of COVID-19-related social restrictions on orthopaedic trauma in a level 1 trauma centre in Sydney: the first wave. *ANZ J. Surg.* 2021 Jan. 91(1-2). 68-72. doi: 10.1111/ans.16375.

20. Menendez M.E., Jawa A., Haas D.A., Warner J.J.P. Orthopedic surgery post COVID-19: an opportunity for innovation and transformation. *J. Shoulder Elbow Surg.* 2020. 29(6). 1083-1086. doi: 10.1016/j.jse.2020.03.024.

Отримано/Received 16.05.2023

Рецензовано/Revised 28.08.2023

Прийнято до друку/Accepted 31.08.2023 ■

#### Information about authors

P.V. Tanasiienko, MD, PhD, Professor, Professor of the Department of Surgery 1, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-3064-5200>  
Y.O. Skobenko, PhD, Head of the Department of the State National University "Center for Innovative Medical Technologies of the National Academy of Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: skobenko1@gmail.com; <https://orcid.org/0000-001-8174-4033>

**Conflicts of interests.** Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

**Information about funding.** The research is funded by the State Budget of Ukraine, in particular the Ministry of Health of Ukraine and the National Academy of Sciences of Ukraine.

**Authors' contribution.** *Tanasiienko P.V.* — research concept and design, data analysis, text correction, statistical processing; *Skobenko Y.O.* — analysis of literary data, selection of patients, writing the article.

#### Tanasiienko P.V.<sup>1</sup>, Skobenko Y.O.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

<sup>2</sup>DNU "Center of Innovative Medical Technologies of the National Academy of Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

### Particularities of upper extremity fractures in patients with COVID-19

**Abstract. Background.** Treatment of the fractures in patients with COVID-19, given the novelty of this problem, is one of the most difficult tasks of modern traumatology and orthopedics. The **purpose** of this study was to determine the peculiarities of the course of the traumatic process in victims with fractures of the upper limbs against the background of COVID-19. **Materials and methods.** To carry out our research, we retrospectively analyzed the treatment of 136 trauma patients who underwent inpatient treatment in one of the city hospitals of Kyiv from 2019 to 2021. In our study, we used the generally accepted AO/ASIF classification of fractures to determine the clinical and nosological characteristics of injuries in patients with COVID-19. **Results.** During the COVID-19 epidemic, fractures to the distal part of the forearm (28.8 %), clavicle (17.8%) and proximal part of the shoulder (15.1 %) were most often detected. Among segmental injuries in patients with COVID-19, forearm (in 42.5 % of cases) and shoulder

(in 35.6 % of cases) fractures predominated. Also, simple fractures of type A (72.6 %) were more common, and much less fragmentary fractures of type B (21.9 %) and multifragmentary type C fractures (5.5 %) were present. It is worth noting a significant decrease in the number of hand injuries during the COVID-19 pandemic by almost 7 times. In our opinion, this is due to the lockdown introduced by the authorities of Ukraine, which significantly reduced the number of industrial injuries among the research sample. **Conclusions.** We concluded that the COVID-19 pandemic significantly affected the clinical and nosological structure and characteristics of bone fractures of the upper limb girdle, the analysis of cases proved that such changes in the clinical and nosological structure of fractures of the upper limb girdle are associated with changes in life activities during the pandemic and more typical for domestic trauma.

**Keywords:** upper extremity; fractures; COVID-19; pandemic

S.O. Guryev<sup>1</sup>, V.A. Kushnir<sup>1,2</sup>, N.I. Iskra<sup>3</sup>, H.P. Kushnir<sup>1</sup><sup>1</sup>State Institution "Ukrainian Scientific and Practical Center for Emergency Care and Disaster Medicine of the Ministry of Health of Ukraine", Kyiv, Ukraine<sup>2</sup>Institute of Public Administration and Research in Civil Protection, Kyiv, Ukraine<sup>3</sup>Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

## Spinal cord injury as a component of polytrauma in road accident victims

**Abstract. Background.** Road traffic injury remains one of the most serious and complex types of human injury both in Ukraine and around the world. The **purpose** of the research: to determine the location and extent of spinal cord injuries as a component of polytrauma as a result of a road accident. **Materials and methods.** We formed a study array of 298 victims with spinal cord injuries from the array of road accident victims (1,696 people) who were treated in the emergency medical care hospital of the city of Kyiv, the emergency medical care hospital of the city of Chernivtsi, and three central district hospitals of the Kyiv region in 2020–2021. Formation of the research array was carried out by the method of irreversible randomization using the technology of random numbers. The selection criterion for inclusion in the study was the presence of spinal cord injury in road accident victims. At the same time, verification of the nature of the damage was determined at this stage of the study only by clinical and anatomical features, namely, the cervical spine, the thoracic spine and the lumbar spine. **Results.** It was established that 87.25 % receive damage to one part of the spine. Damage to all parts of the spine in road accidents occurs in 1.68 %. Among the combination of injuries of the spine, the combination of injuries of the thoracic and lumbar parts has the largest specific weight. Spinal cord injury occurs most often in drivers 37.05 %, the least common in pedestrians 30.82 %. According to the NISS, 51.02 % of victims receive a mild spinal cord injury, 39.99 % of victims receive a severe spinal cord injury. In victims with a severity of 25 points, damage to the cervical spine has the largest specific weight of 40.29 %, the smallest is the thoracic section of 28.70 %. In drivers and passengers, the cervical spine is most often damaged, 53.85 and 48.91 %, respectively. In pedestrians, the lumbar spine is most often injured, 47.19 %. The coefficient of combination of damage to several sections of the spine at the same time for drivers and passengers is 1.14, and for pedestrians — 1.6. **Conclusions.** Spine injuries occur in 17.98 % of victims of traffic accidents. Most often, the cervical spine is damaged in 46.64 %, thoracic — in 32.55 %, and lumbar — in 35.23 % of those injured as a result of traffic accidents.

**Keywords:** traffic accident; traffic injury; vertebral injury; polytrauma; victims

### Introduction

Road traffic injury remains one of the most serious and complex types of human injury both in Ukraine and around the world [1, 2]. Moreover, according to preliminary data, the results of the decade of combating road traffic injuries, which was carried out under the auspices of the UN in 2011–2020, did not lead to a significant reduction in the number of people injured in road traffic accidents (traffic accidents).

Previous studies have determined that road traffic injury (RTI) is a multicomponent injury, i.e. polytrauma [3]. The type of polytrauma as a result of a road accident with damage to the spine has already been studied quite thoroughly, including the combination of a spinal injury with damage

to other organs and systems, but the clinical and anatomical characteristics of the vertebral injury in the structure of RTI and the dependence of clinical and anatomical characteristics on the sign of participation in movement remain insufficiently studied [4]. In this regard, the influence of the vertebral component on the outcome of the traumatic process remains insufficiently verified.

Spinal injuries are an important component of RTI with significant medical and social consequences [5, 6], in particular, disability of victims. At the same time, the location, volume and nature of spinal injuries due to road accidents require further study and verification. The above determined the expediency, necessity and relevance of this research.

© «Біль. Суглоби. Хребет» / «Pain. Joints. Spine» («Bol', sustavy, pozvonočnik»), 2023

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2023

Для кореспонденції: Кушнір Віталій Андрійович, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник, Інститут державного управління та наукових досліджень з цивільного захисту, вул. Вишгородська, 21, м. Київ, 02000, Україна; e-mail: kv78@i.ua; тел. +38(097)5485138

For correspondence: Vitalii Kushnir, Head of the Pre-Medical Training Department, Institute of Public Administration and Research in Civil Protection, Vyshhorodska st., 21, Kyiv, 02000, Ukraine; e-mail: kv78@i.ua; tel. +38(097)5485138

Full list of authors' information is available at the end of the article.

The **aim** of the research was to determine the location and extent of spinal injuries as a component of polytrauma as a result of a road accident.

## Materials and methods

### Population

On average, about 210,000 road accidents occur in Ukraine per year, as a result of which from 42,000 to 45,000 subjects are injured annually. Such a general set of phenomena is definitely unrealistic for study and analysis. Therefore, it was decided to conduct research in the order of an epidemiological experiment of a natural type, formed according to the law of large numbers. We formed a study array of 298 victims with spinal cord injuries from the array of road accident victims (1,696 subjects) who were treated in the emergency medical care hospital of the city of Kyiv, the emergency medical care hospital of the city of Chernivtsi and three central district hospitals of the Kyiv region in 2020–2021. The formation of the research array was carried out by the method of irreversible randomization using the technology of random numbers.

The selection criterion for inclusion in the study was the presence of spinal cord damage in road accident victims. At the same time, the nature of the damage was determined at this stage of the study only by clinical and anatomical features, namely, cervical spine (CS), thoracic spine (TS) and lumbar spine (LS).

The above made it possible to form a full-scale model according to the law of large numbers and conduct research in a mixed array. The above ensured the correct conduct of the research and the obtaining of reliable results: the scope of the research exceeds the necessary and sufficient scope, the research bases have typical features, the research methodology and methodology meet the requirements and criteria of evidence-based medicine.

The research was carried out within the scope of the dissertation research on the topic “Traffic injury (clinical-epidemiological, clinical-nosological characteristics, clinical features of the course of the traumatic process, principles of providing medical care)” approved by the Academic Council of the Ukrainian Scientific and Practical Center for Emergency Medical Care and Disaster Medicine of the Ministry of Health of Ukraine (protocol of the meeting of the Scientific Council No. 6 of December 15, 2020) in compliance with the terms of the Declaration of Helsinki and approved by the bioethics commission of the Ukrainian Scientific and Practical Center for Emergency Medical Care and Disaster Medicine of the Ministry of Health of Ukraine (protocol No. 10 dated December 8, 2020).

### Methods

In this research, the methods of natural modeling, irreversible randomization, formal logic, and medical statistics were applied.

In this study, the volume of spinal injuries in the general mass of victims as a result of road accidents was studied, the structure of spinal trauma was determined and verified, depending on the spinal parts and the participation in the movement of the victims. The standardized clinical characteristics of victims with spinal cord injuries as a result of

a traffic accident using the standardized NISS (New Injury Severity Score) assessment system were also studied and provided. Given the nature of this study, we determined only the severity of damage to the spine in the victims. In this study, a general assessment of the severity of the injury was chosen, rather than a specialized system for evaluating spinal injuries, as this injury was considered as a component of polytrauma. This study was conducted in controlled randomized groups that were formed based on the outcome of the traumatic process in the victims. This made it possible to determine and verify the influence of spinal injuries on the course of the traumatic process in road accident victims.

### Statistical analysis

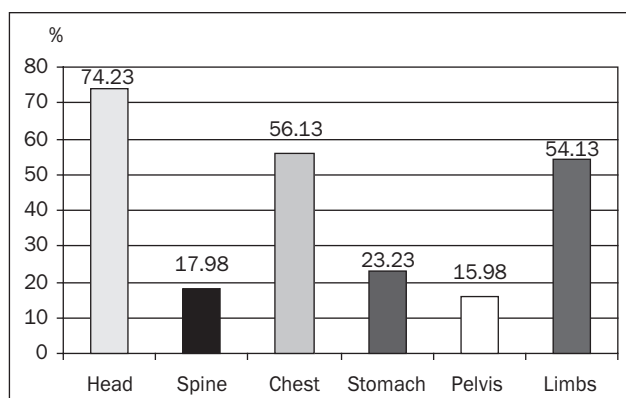
To fulfill the requirements of evidence, we used the methods of non-parametric analysis, namely the determination of the polychoric relationship indicator with the calculation of the coefficient of mutual connectivity (C), the indicator of mutual connectivity ( $\phi^2$ ) and the Pearson correspondence criterion ( $\chi^2$ ), the probability was determined in comparison with the correspondence criterion of the Snedecor table, when determining the error rate of 5%. Classical rank analysis and fractal analysis of the array with determination of distribution of dispersion using a simplified method were also carried out.

## Results

In order to determine the location of spinal injuries, we conducted an analysis of the distribution by anatomic-functional area in the array of victims as a result of road accidents. The results are shown in Fig. 1.

As can be seen from the data in Fig. 1, damage to the spine occurs in 17.98% of road traffic injury cases, which determines the fifth place in the distribution. At the same time, victims with the presence of a vertebral component of the damage make up 19.65% of the mass of mortality due to road accidents, which determines the significant medical and social importance of the problem.

The distribution of the study array according to the participation in the traffic allows us to state that spinal injuries are most common among drivers. In the second place — passengers, in the third place — pedestrians. Moreover, the difference is quite significant, and the difference between drivers and pedestrians is 6.23% in the absolute value of the intensive indicator.



**Figure 1. Distribution of the array of victims of a traffic accident according to the anatomical and functional area**

The above indicates a significant influence of participation in the traffic on the occurrence of spinal injuries in road accident victims.

The analysis of the distribution of the study array according to the spine part allowed us to conclude that the cervical spine is most often damaged — 46.64 %, the thoracic spine is the least common, 32.55 %. The difference between the minimum and maximum distribution rate is 14.09 % in absolute value of the intensive rate, or 43.29 % of the baseline rate.

In order to verify the connection between the sign of participation in movement and damage to a specific part of the spine, we made a distribution based on these signs. The data are given in Table. 1.

Data in Table 1 indicate that there is a difference in the distribution based on participation in traffic and damage to a specific part of the spine and vice versa. Among drivers, the cervical spine is most often damaged — 53.85 %, the thoracic spine is the second most damaged, 33.33 %, the lumbar spine is the least damaged — 26.50 %. The combination factor of spine injuries is practically 1.14. The ratio of maximum to minimum indicators is 2.03, which suggests a moderate dissipation of the distribution.

Passengers also have the most damage to the cervical spine — 48.91 %, in the second place — the lumbar spine, 34.78 %, the lowest specific weight falls on damage to the thoracic spine — 30.43 %. The combination factor is also 1.14. The ratio of the maximum to the minimum indicators is 1.61, which suggests a slight dissipation of the distribution.

Among traffic participants “pedestrians”, the lumbar spine is most often injured — 47.19 %, the cervical spine is the second most injured, and the thoracic spine is the third most injured, 30.71 %. The combination factor is also 1.16. The ratio of maximum to minimum indicators is 1.40, which suggests a slight dissipation of the distribution.

On the other hand, among the victims, cervical spine injuries occur most often in drivers — 45.33 %, the least — in pedestrians, 22.30 %. The ratio of maximum to minimum indicators is 2.03, which suggests a moderate dissipation of the distribution.

Among victims with damage to the thoracic spine, drivers are also most often found — 40.21 %, and passengers have the lowest specific weight — 28.86 %. The ratio of maximum to minimum indicators is 1.39, which suggests a slight dissipation of the distribution.

The largest specific weight of victims with a lumbar spine injury is observed among pedestrians — 40.00 %, the smallest — among drivers — 29.52 %. The ratio of maximum to

minimum indicators is 1.36, which suggests a slight dissipation of the distribution.

Summarizing the above, we can come to the conclusion that there is a high difference in the structure of spinal injuries based on participation in traffic. In general, it can be noted that road users who are in a vehicle are characterized by damage to the cervical spine, and pedestrians are characterized by damage to the lumbar spine. Damage to the thoracic spine is to a small extent inherent in active traffic participants.

The analysis of injury cases proved that this distribution is related both to the specificity of the injuring agent and to the neglect of safety rules.

A polychoric analysis of the Table 1 was carried out, which made it possible to establish that there is a positive ( $\varphi^2 = 0.18$ ), pronounced ( $C = 0.39$ ) and highly probable relationship ( $\chi^2 = 61.11$ ) between the sign of participation in traffic and a damaged spine, and above the specified positions are within the field of probability.

Considering that, on average, each victim with vertebral injuries receives 1.14 spinal injuries, we considered it appropriate to divide the study array according to the characteristic of the spinal part, taking into account the combination of injuries of the spinal parts. The data are shown in Fig. 2.

The data of Fig. 2 testify in favor of the fact that 87.25 % of victims with vertebral damage as a result of a road accident

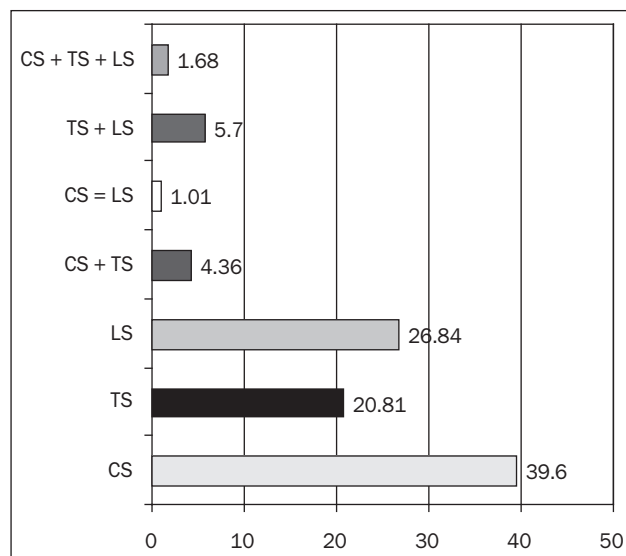


Figure 2. Distribution of the array of damage to the spine taking into account the combination of parts

Table 1. Analysis of the distribution of the study array according to the participation in the traffic and the damaged part of the spine

Part of the spine	Participation in traffic									General array	
	Drivers			Passengers			Pedestrians			%	rank
	%*	%**	rank	%*	%**	rank	%*	%**	rank		
CS	45.33	53.85	1	32.37	48.91	1	22.30	34.83	2	46.64	1
TS	40.21	33.33	2	28.86	30.43	3	30.93	33.71	3	32.55	3
LS	29.52	26.50	3	30.48	34.78	2	40.00	47.19	1	35.23	2
The combination factor		1.14			1.14			1.16		1.14	

Notes: here and in Table 2: \* — number of victims in the group based on damaged parts of the spine; \*\* — number of victims in the group based on traffic participation.

receive damage of the first part. Among the combinations of injuries to the spine, the combination of injuries to the thoracic and lumbar parts has the highest specific weight. Damage to the cervical and lumbar parts has the lowest specific gravity. Damage to all parts of the spine occurs in 1.68 %.

In order to verify the influence of the sign of participation in traffic on the occurrence of spinal injuries, we conducted an analysis of the distribution of the study array by the sign of the damaged spine in groups formed by the sign of participation in traffic. The analysis data are given in Table 2.

The analysis of the data from Table 2 revealed that the highest specific weight among drivers, i.e., the first ranking place is occupied by damage to the cervical spine — 41.31 %. In the second place are victims with damage to the lumbar spine (27.17 %). In the last ranking place — victims with simultaneous damage to the cervical and lumbar spine and cervical, thoracic, lumbar spine, 1.09 % each. The ratio of the maximum to the minimum indicator is 37.89, which suggests a very high dissipation of the distribution of the array of drivers.

Among traffic participants “passengers” the largest percentage has damage to the lumbar spine — 40.45 %. Damage to the cervical spine ranks second — 25.84 %. The lowest specific weight among pedestrians is a combination of damage to the thoracic and lumbar spine and a combination of cervical, thoracic, lumbar spine — 3.37 % each. The combination of damage to the cervical and lumbar parts of the spine in a reliably significant amount was not detected in the passengers. The ratio of the maximum to the minimum indicator is 12.0, which suggests a high dissipation of the distribution of the array of passengers.

Damage to the cervical spine has the highest specific weight in injured pedestrians — 48.73 %, in the second place — damage to the chest, 22.22 %. Pedestrians with a combination of damage to three parts of the spine have the lowest specific gravity — 0.85 %. The ratio of the maximum to the minimum indicator is 57.33, which suggests a very high dissipation of the distribution of the array of pedestrians.

On the other hand, damage only to the cervical spine among road users occurs most often in pedestrians — 48.31 %, the least — in passengers, 19.49 %. The ratio is 2.48.

Pedestrians also have the highest specific weight — 41.93 %, drivers have the lowest specific weight — 27.42 %. The ratio is 2.53.

Among the victims with damage to the lumbar spine only, passengers have the highest specific weight — 45.00 %, the lowest — pedestrians, 23.75 %. The ratio is 1.89.

Drivers and passengers have the highest percentage of combined injuries in victims of both the cervical and thoracic spine — 38.46 % each, and pedestrians — 23.08 %. The ratio is 1.67.

In the distribution of the specific weight of victims with damage to the cervical and lumbar spine, pedestrians are in the first place — 66.67 %, drivers are in the second place, 33.33 %, and among passengers, simultaneous damage to these parts was not observed. The ratio is 2.0.

The highest specific weight of the simultaneous combination of damage to the thoracic and lumbar spine is observed in pedestrians — 52.94 %. the smallest — in passengers, 17.65 %. The ratio is 3.0.

Damage to three parts of the spine at the same time is most often observed in passengers — 60.00 %. Drivers and pedestrians account for 20.00 % of such damages. The ratio is 3.0.

Summarizing the above, we can conclude that the sign of participation in traffic has a significant impact on the occurrence of damage to a specific section of the spine and a combination of sections, especially this effect is expressed in active traffic participants.

A polychoric analysis of the Table 2 was carried out, which made it possible to establish that there is a positive ( $\varphi^2 = 0.08$ ), pronounced ( $C = 0.28$ ) and highly probable relationship ( $\chi^2 = 24.95$ ) between the sign of participation in movement and the damaged part of the spine, and the above positions are within the field of probability.

To determine the severity of spinal cord injury, as indicated above, we used the standardized NISS scoring system, assessing the severity of spinal cord injury only. The data of the analysis of the distribution of the study array according to the severity of the damage in the groups by parts of the spine are given in Table 3.

Analysis of the data in the Table 3 indicates that most often victims of road accidents receive a light injury, which is estimated at 1 point (41.45 %), in the second place — injuries with a severity of 16 points (26.66 %), the lowest specific weight is given to victims with the severity of spinal cord injuries at 9 points — 8.99 %. The ratio of the maximum

**Table 2. Analysis of the distribution of the study array according to the characteristic of the damaged spine in groups of traffic participants**

Part of the spine	Participation in traffic									General array	
	Drivers			Passengers			Pedestrians				
	%*	%**	rank	%*	%**	rank	%*	%**	rank	%	rank
CS	32.20	41.31	1	19.49	25.84	2	48.31	48.73	1	39.60	1
TS	27.42	18.48	3	30.65	21.35	3	41.93	22.22	2	20.81	3
LS	31.25	27.17	2	45.00	40.45	1	23.75	16.24	3	26.84	2
CS + TS	38.46	5.43	4	38.46	5.62	4	23.08	2.56	5	4.36	5
CS + LS	33.33	1.09	5	0	0	6	66.67	1.71	6	1.01	7
TS + LS	29.41	5.43	4	17.65	3.37	5	52.94	7.69	4	5.70	4
CS + TS + LS	20.00	1.09	5	60.00	3.37	5	20.00	0.85	7	1.68	6
Total		100.0			100.0			100.0		100.0	

to the minimum indicator is 4.61, which suggests moderate dissipation of the distribution.

In case of damage to the cervical spine, minor damage, estimated at 1 point, occurs in more than half of the victims — 53.96 %, in the second place — victims with a severity of damage of 25 points, 16.56 %, the least victims — with a severity of damage 9 points, 2.88 %. The ratio of the maximum to the minimum indicator is 18.74, which suggests a high level of distribution dissipation.

In case of damage to the thoracic spine, damage with a severity of 16 points, 37.38 %, is the most common. In the second ranking place — victims with an injury of 1 point, 26.26 %, victims with a severity of 4 and 9 points have the lowest specific weight — 11.11 % each. The ratio of the maximum to the minimum indicator is 3.37, which suggests moderate dissipation of the distribution.

Among victims with damage to the lumbar spine, the severity of the damage, which is estimated at 1 point — 39.25 %, has the largest specific weight. In the second ranking place — 16 points (33.65 %), the lowest specific weight — 4 points (3.74 %). The ratio of the maximum to the minimum indicator is 10.49, which suggests a high level of distribution dissipation.

On the other hand, among victims with a severity of damage of 1 point, the largest specific weight falls on the cervical spine — 52.45 %, and the smallest — on the thoracic spine, 18.18 %. The ratio of the maximum to the minimum indicator is 2.89, which suggests moderate dissipation of the distribution.

In victims with a spinal cord injury severity of 4 points, the highest specific weight also falls on the cervical part — 54.55 %, the lowest — on the lumbar part (12.12 %). The ratio of the maximum to the minimum indicator is 4.50, which suggests moderate dissipation of the distribution.

Among victims with a severity of 9 points, the first place is occupied by damage to the lumbar spine — 51.62 %, the last — damage to the cervical part, 12.90 %. The ratio of the maximum to the minimum indicator is 4.0, which suggests moderate dissipation of the distribution.

The largest specific weight of victims with a severity of spinal damage of 16 points falls on the thoracic part — 40.22 %, the smallest — on the cervical part, 20.65 %. It is worth noting that the specific weight of damage to the thoracic and lumbar parts are almost similar, the difference is 1.09 %. The ratio of the maximum to the minimum in-

dicator is 1.95, which suggests a low dissipation of the distribution.

Victims with a severity of damage to the cervical spine of 25 points have a specific weight of 40.29 %, and the lowest specific weight falls on the thoracic section — 28.70 %. The ratio of the maximum to the minimum indicator is 1.40, which suggests low dissipation of the distribution.

Summarizing the above, it should be noted that more than half of the victims with spinal cord injuries have a relatively mild injury — up to 4 points, 51.02 %, other injuries are severe. The highest specific weight of severe injuries is in victims with damage to the thoracic spine — 62.63 %, in the second place — damage to the lumbar spine — 57.01 %, and cervical spine — 33.09 %. Thus, victims with thoracic spine injuries have the most severe injuries. As the analysis of cases proved, this is related to the peculiarities of the traumatogenesis of these injuries, which occurs under the influence of high-energy trauma.

The cervical spine has the greatest influence on the severity of injuries, the lumbar spine has a slightly smaller effect, and the thoracic spine has the least influence.

A polychoric analysis of the Table 3 was carried out, which made it possible to establish that there is a positive ( $\varphi^2 = 0.13$ ), pronounced ( $C = 0.34$ ) and highly probable relationship ( $\chi^2 = 45.18$ ) between the sign of participation in traffic and a damaged spine, and the above positions are within the field of probability.

In order to complement the results of the analysis presented above, we considered it expedient and necessary to conduct an analysis of the impact of damage to a specific part of the spine as a component of polytrauma on the outcome of the traumatic process in road accident victims. For this, the distribution of the study array was carried out according to the characteristic of the damaged spine in effective groups. The results of the analysis are given in Table 4.

Data in the Table 4 indicate that there is a fairly significant difference in the indicators of the outcome of the traumatic process in road accident victims.

Among the survivors, the highest specific weight is given to victims with cervical spine injuries — 39.03 %, and the lowest — with thoracic spine injuries, 29.03 %. The ratio of the maximum to the minimum indicator is 1.34, which suggests a low level of dissipation of the distribution.

Among the victims with a negative course of the traumatic process, the largest specific weight has victims with

**Table 3. Analysis of the distribution of the study array according to the severity of damage in groups by spine parts**

NISS score	Parts of the spine									General array	
	Cervical spine			Thoracic spine			Lumbar spine				
	%*	%**	rank	%*	%**	rank	%*	%**	rank	%	rank
1	52.45	53.96	1	18.18	26.26	2	29.37	39.25	1	41.45	1
4	54.55	12.95	4	33.33	11.11	4	12.12	3.74	5	9.57	4
9	12.90	2.88	5	35.48	11.11	4	51.62	14.95	3	8.99	5
16	20.65	13.67	3	40.22	37.38	1	39.13	33.65	2	26.66	2
25	50.00	16.56	2	30.43	14.14	3	19.57	8.41	4	13.33	3
Total		100.0			100.0			100.0		100.0	

Notes: \* — number of victims in a group based on the damaged part; \*\* — number of victims in the group by severity of damage.

damage to the cervical spine, the smallest — with damage to the lumbar spine, 19.35 %. The ratio of the maximum to the minimum indicator is 3.0, which suggests moderate dissipation of the distribution.

The highest mortality rate occurs with damage to the cervical spine — 12.95 %, the lowest mortality — in victims with damage to the lumbar spine, 5.71 %. Attention is drawn to the tendency of the mortality rate to decrease in the caudal direction of the anatomical sign of damage.

Thus, the vertebral component of polytrauma has a significant impact on the outcome of the traumatic process. Damage to the cervical spine is especially dangerous for the occurrence of a negative result of the traumatic process.

A polychoric analysis of the Table 4 was carried out, which made it possible to establish that there is a positive ( $\varphi^2 = 0.0128$ ), moderate ( $C = 0.1124$ ) relationship between the sign of participation in traffic and the damaged part of the spine. But the value of the probability indicator ( $\chi^2 = 4.37$ ) suggests a significant influence of other factors, which is quite natural in this case, since spinal damage is only one of the components of polytrauma as a result of a road accident, and the above-mentioned positions are within the field of probability, taking into account the influence of other factors.

## Discussion

The data of our study on the importance of spinal injuries due to road accidents are in the general trend of global research on spinal injuries, in particular due to road accidents [7–9]. It is worth noting that, according to research, in the countries of the European Union, in particular in the Netherlands, road accidents are the second most common cause of spine injuries [10]. Such data at the appropriate level of probability do not exist in Ukraine yet and require further research.

The analysis of the clinical and nosological structure of the spine in road accident victims deserves special attention. In contrast to developed countries, where damage to the lumbar spine prevails — 64.8 % [10], in our country, damage to the cervical spine is in the first place, 46.64 %, which on average, according to the specific gravity, is 20.25 % more than in developed countries. A careful analysis of cases proved that such a high specific weight of cervical spine injuries in the clinical and nosological structure of spine injuries in road accident victims is due to non-compliance with safety rules, primarily — non-use of seat belts by drivers and passengers, and is confirmed by a high specific weight of cervical spine injuries in road traffic participants (53.58 and

48.91 %, respectively). Thus, in order to prevent damage to the cervical spine (which is the most dangerous for the victim's life), it is necessary to strengthen preventive work in the direction of proving the strict necessity of using seat belts [11, 12].

Particular attention should be paid to multiple injuries of the spine in victims of road accidents, the specific weight of which, according to our research, is 12.75 %, which is more than twice the rate in developed countries [13–15]. An unconditional original feature of this study is a thorough analysis of the clinical and anatomical structure of spine damage due to road accidents in groups of traffic participants, including pedestrians, and in open and accessible sources of scientific and special information, we did not find data on multiple spinal damage depending on the sign of participation in traffic.

It is worth noting that the largest specific weight of multiple spine injuries is found in drivers and pedestrians (13.04 and 12.81 %, respectively), which indicates to some extent the peculiarities of the mechanism of spine injury by active road users. This issue requires further research using technical modeling tools.

A separate issue is the severity of spinal injuries in road accident victims. According to standardized assessment systems, such injuries in Ukraine are more severe. As mentioned above, we used the standardized New Injury Severity Score evaluation system. According to the assessment, most injuries are relatively mild (up to 4 points on the scale) and do not pose a direct threat to the victim's life (51.09 %), which is significantly lower than the rate in developed countries [16–20]. As determined by the analysis, this is due to the high specific weight of victims with a severe — 16 points (26.66 %) and extremely severe — 25 points (13.33 %) injury, which is a direct threat to the victim's life.

An integral analysis of the severity of spinal damage depending on its clinical and anatomical department is unprecedented. According to these data, it was established that the severity of the damage probably correlates with the substrate of the damage. Light injuries, which do not pose a direct threat to the life of the victims, are more typical for the cervical spine — up to 55 % of the group according to the severity of the injury. Severe injuries (16 points) are most characteristic of the thoracic spine — up to 40 %. An extremely severe injury (25 points) is characteristic of the cervical spine — up to 50 %. The results of this study require further verification in order to determine and establish the strength and intensity of the impact of the traumatic agent.

**Table 4. Analysis of the distribution of victims according to the characteristic of the damaged spine in the effective groups**

Parts of the spine	Groups					
	Survivors			The dead		
	%*	%**	rank	%*	%**	rank
CS	87.05	39.03	1	12.95	58.07	1
TS	92.78	29.03	3	7.22	22.58	2
LS	94.29	31.94	2	5.71	19.35	3
Total		100.0			100.0	

**Notes:** \* — number of victims in the group based on the injured part of the spine; \*\* — number of victims in the effective group.

The results of the study of the severity of damage to the spine as a result of road accidents have not only medical, but also medical and social significance, as they determine the volume and severity of the medical and social consequences of traffic accidents as man-made emergencies. This is also a fundamental basis for the formation of programs for the prevention of damage caused by road accidents and the minimization of the consequences of an emergency situation, primarily the death and disability of victims, which were cited in previous studies [21].

The advantage of our study and, at the same time, a promising direction for the continuation of the research on traffic injuries is the analysis of injuries in groups that are formed based on participation in traffic.

We considered it expedient to divide the affected road users into active road users who can influence the occurrence of a road accident, its nature, and to some extent the volume — drivers and pedestrians — and passive participants who cannot affect the road accident in any way (passengers). From our point of view, this approach is promising in both scientific and practical aspects and needs further development.

Summarizing the above research results, it can be determined that spinal damage is an important component of polytrauma as a result of road accidents, which have quite specific clinical and anatomical features, including a combination of damage to two or more parts of the spine. A significant and probable influence of the sign of participation of victims in road traffic on the clinical and anatomical structure of vertebral road traffic injury and indirectly — on the severity of the damage and the outcome of the course of the traumatic process in the victims was also established.

The results of our research make a certain contribution to solving the problem of road traffic injuries and should be the basis for further research in this direction, primarily the prevention of serious consequences.

**Limitations of the study.** The exclusion criterion was injuries due to rail injuries and injuries due to road accidents involving two-wheeled vehicles for the following reasons: the special nature and genesis of the damage (this requires separate studies) and the small amount of such injuries in the total array — up to 2 %. Certain shortcomings of our study are the limited nature of the model and the limited features and criteria of analysis. This is due to objective factors, the elimination of which is beyond the competence of the authors, but it does not affect the completeness and reliability of the results of our research.

## Conclusions

Spinal cord injury is an essential component of polytrauma and occurs in 17.98 % of traffic accident victims. In the structure of injured road users with a vertebral component of polytrauma as a result of a road accident, drivers have the highest specific weight — 37.05 %, passengers — 32.13 %, and pedestrians — 30.82 %, that is, the distribution is conditionally uniform, with a slight dissipation of the distribution. The cervical spine is most often damaged — 46.64 % of cases, thoracic — 32.55 %, lumbar — 35.23 %, while the probable influence of the sign of participation in road traffic on the

occurrence of damage to a specific part of the spine has been established. The dependence of the severity of damage on the anatomical feature (department of the spine) was established. The most severe injuries occur with injuries to the thoracic spine — 62.63 %. The significant influence of the anatomical sign of damage on the outcome of the traumatic process has been established, the most negative effect is caused by damage to the cervical spine (lethality rate 12.95 %). However, mortality is influenced by other factors.

## References

1. Razzak J.A., Bhatti J., Wright K., Nyirenda M., Tahir M.R., Hyder A.A. Improvement in trauma care for road traffic injuries: an assessment of the effect on mortality in low-income and middle-income countries. *Lancet*. 2022 Jul 23. 400(10348). 329-336. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00887-X.
2. Гур'єв С.О., Кушнір В.А., Соловійов О.С. Клініко-епідеміологічна характеристика дорожньо-транспортної травми в умовах мегаполіса. *Травма*. 2023. 24(1). 14-19. doi: 10.22141/1608-1706.1.24.2023.926.
3. Guryev S.O., Kushnir V.A. Clinic-anatomical characteristic of the traffic-transport trauma in the megapolis environment. First communication: the damage volume. *KH [Internet]*. 2022 Oct 23. 89(9–10). 29-3. Available from: <https://hirurgiya.com.ua/index.php/journal/article/view/1048>.
4. Guriev S.O., Tanasienko P.V., Palagniuk K.V. Traumatogenesis of spine injuries in victims with polytrauma as a result of road accidents. *Reports of Morphology*. 2017. 1(23). 94-97 (in Ukrainian).
5. Ding W., Hu S., Wang P., Kang H., Peng R. et al. Spinal Cord Injury: The Global Incidence, Prevalence, and Disability from the Global Burden of Disease Study 2019. *Spine*. 2022. 47(21). 1532-1540. doi: 10.1097/brs.0000000000004417.
6. McDaid D., Park A.L., Gall A., Purcell M., Bacon M. Understanding and modelling the economic impact of spinal cord injuries in the United Kingdom. *Spinal Cord*. 2019 Sep. 57(9). 778-788. doi: 10.1038/s41393-019-0285-1.
7. Kumar R., Lim J., Mekary R.A. et al. Traumatic spinal injury: global epidemiology and worldwide volume. *World Neurosurgery*. 2018. 113. e345-63.
8. Zileli M., Konovalov N., Sharif S. Cervical Spine Trauma and Spinal Cord Injury Recommendations of WFNS Spine Committee. *Neurospine*. 2020 Dec. 17(4). 704-707. doi: 10.14245/ns.2040658.329.
9. Fernández Londoño L.L., Marchesini N., Espejo Ballesteros D., Álzate García L., Gómez Jiménez J.A. et al. Epidemiological Review of Spinal Cord Injury due to Road Traffic Accidents in Latin America. *Med. Princ. Pract.* 2022. 31(1). 11-19. doi: 10.1159/000520112.
10. Fakharian E., Mohammadzadeh M., Saberi H.R., Fazel M.R., Rejali M. et al. Spinal injury resulting from car accident: focus to prevention. *Asian J. Neurosurg.* 2017 Apr-Jun. 12(2). 180-184. doi: 10.4103/1793-5482.152110.
11. Yadollahi M., Karajizadeh M., Bordbar N., Ghahramani Z. Incidence and pattern of traumatic spine injury in a single level I trauma center of southern Iran. *Chin.*



J. Traumatol. 2023 Jul. 26(4). 199-203. doi: 10.1016/j.cjtee.2023.01.001.

12. Algahtany M.A. Epidemiology, trend and in-hospital outcome of traumatic spinal injuries due to road traffic accidents. Pak. J. Med. Sci. 2022 Mar-Apr. 38(3, part I). 492-497. doi: 10.12669/pjms.38.3.5288.

13. Den Ouden L.P., Smits A.J., Stadhouders A., Feller R., Deunk J., Bloemers F.W. Epidemiology of Spinal Fractures in a Level One Trauma Center in the Netherlands: A 10 Years Review. Spine. 2019 May 15. 44(10). 732-739. doi: 10.1097/BRS.0000000000002923.

14. Bakhsh A., Aljuzair A.H., Eldawoody H. An Epidemiological Overview of Spinal Trauma in the Kingdom of Saudi Arabia. Spine Surg. Relat. Res. 2020 Mar 19. 4(4). 300-304. doi: 10.22603/ssr.2019-0118.

15. Wu Y., Zhang Z., Wang F., Wang W. Current status of traumatic spinal cord injury caused by traffic accident in Northern China. Sci. Rep. 2022 Aug 16. 12(1). 13892. doi: 10.1038/s41598-022-16930-9.

16. Leiding A., Kim E.E., Navarro-Ramirez R. et al. Spinal trauma in Tanzania: current management and outcomes. J. Neurosurg. Spine. 2019. 31. 103-111. doi: 10.3171/2018.12.SPINE18635.

17. Bárbara-Bataller E., Méndez-Suárez J.L., Alemán-Sánchez C., Sánchez-Enríquez J., Sosa-Henríquez M.

Change in the profile of traumatic spinal cord injury over 15 years in Spain. Scand. J. Trauma Resusc. Emerg. Med. 2018 Apr 5. 26(1). 27. doi: 10.1186/s13049-018-0491-4.

18. Bárbara-Bataller E., Méndez-Suárez J.L., Alemán-Sánchez C., Peñaloza-Polo P., Sánchez-Enríquez J., Saavedra-Santana P. Predictive factors of destination at discharge after spinal cord injury. Neurologia (Engl. Ed.). 2023 Apr 26. S2173-5808(23)00025-1. doi: 10.1016/j.nrleng.2021.09.011.

19. Barbiellini Amidei C., Salmaso L., Bellio S. et al. Epidemiology of traumatic spinal cord injury: a large population-based study. Spinal Cord. 2022. 60. 812-819. doi: 10.1038/s41393-022-00795-w.

20. Global, regional, and national burden of traumatic brain injury and spinal cord injury, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet Neurol. 2019. 18. 56-87. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30415-0.

21. Guriev S., Yaroviy D., Kushnir V. The structure of disability among the victims of road accidents in Ukraine. Trauma. 2021. 19(4). 47-50. doi: 10.22141/1608-1706.4.19.2018.142105.

Received 16.05.2023

Revised 30.08.2023

Accepted 31.08.2023 ■

#### Information about authors

S.O. Guryev, MD, Doctor of Sci (Medicine), Professor, Deputy Director for Research, State Institution "Ukrainian Scientific and Practical Center for Emergency Care and Disaster Medicine of the Ministry of Health of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: gurevsergej1959@gmail.com; https://orcid.org/0000-0003-0191-945X

V.A. Kushnir, MD, PhD (Medicine), Head of the Pre-Medical Training Department, Institute of Public Administration and Research in Civil Protection, Kyiv, Ukraine; e-mail: kv78@i.ua; https://orcid.org/0000-0003-4569-7246

N.I. Iskra, MD, Doctor of Sci (Medicine), Professor, Professor of the Department of Disaster Medicine and Military Training, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: mk\_kafedra@ukr.net; https://orcid.org/0000-0001-5976-3625

H.P. Kushnir, Neurologist Doctor, Consultant of the State Institution "Ukrainian Scientific and Practical Center for Emergency Care and Disaster Medicine of the Ministry of Health of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: ka85@i.ua; https://orcid.org/0009-0008-1842-9354

**Conflicts of interests.** Author declares the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

**Authors' contribution.** Guryev S.O. — research concept and design; Kushnir V.A. — collection and processing of materials, writing the text; Iskra N.I. — processing of materials; Kushnir H.P. — data collection, information analysis.

Гур'єв С.О.<sup>1</sup>, Кушнір В.А.<sup>1,2</sup>, Іскра Н.І.<sup>3</sup>, Кушнір Г.П.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Державний заклад «Український науково-практичний центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф МОЗ України», м. Київ, Україна

<sup>2</sup>Інститут державного управління та наукових досліджень з цивільного захисту, м. Київ, Україна

<sup>3</sup>Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

## Пошкодження хребта як компонент політравми в постраждалих унаслідок ДТП

**Резюме. Актуальність.** Дорожньо-транспортна травма залишається одним із тяжких та складних поранень людини як в Україні, так і в усьому світі. **Мета** дослідження: визначити місце та обсяг пошкоджень хребта як компонента політравми внаслідок дорожньо-транспортної пригоди (ДТП). **Матеріали та методи.** Сформовано масив дослідження в обсязі 298 пацієнтів із пошкодженням хребта із загальною кількістю постраждалих внаслідок ДТП (1696 осіб), які проходили лікування в лікарні швидкої медичної допомоги Києва, лікарні швидкої медичної допомоги Чернівців та трьох центральних районних лікарнях Київської області в 2020–2021 роках. Масив дослідження сформовано методом безповоротної рандомізації із застосуванням технології випадкових чисел. Критерієм включення була наявність пошкодження хребта внаслідок ДТП. Характер травми на цьому етапі визначається тільки за клініко-анатомічною ознакою (шийний, грудний та поперековий відділи хребта). **Результати.** Установлено, що 87,25 % осіб отримують пошкодження одного відділу. Травма всіх відділів хребта при

ДТП зустрічається в 1,68 % випадків. Серед поєднаних пошкоджень найбільшу питому вагу мають травми грудного й поперекового відділів. Травма хребта найбільш часто зустрічається у водіїв (37,05 %), найрідше — у пішоходів (30,82 %). За шкалою тяжкості пошкодження NISS 51,02 % пацієнтів отримали легку травму хребта, 39,99 % — тяжку. У постраждалих із тяжкістю в 25 балів пошкодження шийного відділу хребта мають найбільшу питому вагу (40,29 %), грудного відділу — найменшу (28,70 %). Водії та пасажирів найбільш часто зазнають травми шийного відділу хребта — 53,85 та 48,91 % відповідно, а пішоходи — поперекового (47,19 %). Коефіцієнт пошкодження одночасно кількох відділів хребта у водіїв та пасажирів становить 1,14, а в пішоходів — 1,6. **Висновки.** У постраждалих внаслідок дорожньо-транспортних пригод травма хребта зустрічається в 17,98 % випадків. Найчастіше пошкоджуються шийний (46,64 %), грудний (32,55 %) та поперековий відділи (35,23 %). **Ключові слова:** дорожньо-транспортна пригода; дорожньо-транспортна травма; травма хребта; політравма; постраждалі

Мазур І.П., Мазур П.В.

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

## Особливості стану здоров'я ротової порожнини та пародонтального фенотипу у пацієнтів з різною мінеральною щільністю (морфотипом) кісткової тканини

**Резюме. Актуальність.** Вивчення системного впливу мінеральної щільності й метаболізму кісткової тканини на стан здоров'я ротової порожнини та пародонтального фенотипу є актуальним для прогнозування перебігу пародонтиту та прийняття клінічних рішень для досягнення передбачуваних результатів лікування. **Мета дослідження:** вивчення здоров'я ротової порожнини, пародонтального фенотипу та особливостей метаболізму кісткової тканини залежно від мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) скелета. **Матеріали та методи дослідження.** Обстежено 138 пацієнтів, яких розподілено на три групи дослідження залежно від показників МЩКТ (Z-критерій): I група з підвищеними показниками МЩКТ — Z-критерій +1 SD, II група — Z-критерій від +1 до -1 SD, III група — Z-критерій менше за -1 SD. Визначали стан здоров'я ротової порожнини, тяжкість та перебіг хвороб пародонта, особливості метаболізму кісткової тканини за біохімічними маркерами кісткового ремоделювання, МЩКТ за результатами двофотонної денситометрії. **Результати.** У пацієнтів I групи дослідження з підвищеними показниками МЩКТ зареєстровано сповільнені темпи ремоделювання кісткової тканини, зменшення рівня остеокальцину ( $18,96 \pm 1,87$  нг/мл у чоловіків та  $19,11 \pm 1,54$  нг/мл у жінок) на тлі підвищених показників сироваткового паратгормону. Виявлені особливості здоров'я ротової порожнини, а саме патологічна втрата твердих тканин зубів — абфракція (84,21 %) та атриція (76,31 %); пародонтальний фенотип характеризувався товстим біотипом ясен, екзостозами на нижній щелепі, діагностували пародонтит і пародонтоз. У пацієнтів III групи дослідження з низькою МЩКТ зареєстровано підвищені темпи ремоделювання кісткової тканини, активний перебіг генералізованого пародонтиту, тонкий фестончатий біотип ясен, пришийковий карієс та гіперестезію твердих тканин зубів. **Висновки.** Стан здоров'я ротової порожнини, а саме твердих тканин зубів, фенотип пародонта мають свої особливості та пов'язані з морфотипом кісткової тканини — її мінеральною щільністю та метаболізмом. Такі особливості необхідно враховувати при плануванні лікувальних заходів у стоматологічних пацієнтів. **Ключові слова:** метаболізм кісткової тканини; мінеральна щільність кісткової тканини; пародонтальний біотип; тверді тканини зубів; патологічне стирання зубів

### Вступ

Генералізований пародонтит (ГП) — багатофакторне стоматологічне захворювання, що характеризується інфекційно-запальним процесом у тканинах пародонта з поступовим руйнуванням опорно-утримувального апарату зубів та резорбцією альвеолярного відростка. Поширеність і ступінь тяжкості ГП посилюються з віком та призводять до передчасної втрати зубів з необхідністю подальшої реабілітації та використання складних методів дентальної імплантації [1]. Остеопороз — хронічне неінфекційне системне метаболіч-

не захворювання скелета, поширеність якого також пов'язана з віком людини та характеризується зниженням кісткової маси в одиниці об'єму та порушенням мікроархітектури кісткової тканини, що призводить до підвищення крихкості кісток та високого ризику їх переломів [2].

Оскільки пародонтит і остеопороз пов'язані з віком, то тривалий час дослідники вивчали питання взаємозв'язку пародонтиту й остеопорозу. Проведені дослідження можна розділи на чотири основні напрямки: вивчення взаємозв'язку між мінеральною

щільністю кісткової тканини (МЩКТ) скелета та альвеолярного відростка, впливу остеопорозу на перебіг пародонтиту, на кількість збережених зубів, взаємозв'язок МЩКТ скелета і пародонтиту, визначення впливу біохімічних маркерів кісткового ремоделювання на перебіг ГП [3, 4]. Зменшення МЩКТ скелета пов'язують з погіршенням якості та біомеханічних показників кісткової тканини альвеолярного відростка та прогресуючою втратою його висоти [5]. За результатами дослідження Buffalo OsteoPerio Study, у жінок з постменопаузальним остеопорозом виявляли прискорені темпи втрати альвеолярного відростка і тяжкий перебіг пародонтиту [6].

Переважає більшість досліджень останнього часу висвітлює питання взаємозв'язку метаболізму кісткової тканини та хвороб пародонта. Біохімічні маркери ремоделювання кісток скелета, що визначають в сироватці крові людини, дозволяють вивчати активність процесів формування й резорбції кісткової тканини, оцінювати ефективність фармакологічних препаратів, що модулюють її метаболізм [7, 8].

Розбалансування процесів ремоделювання кісткової тканини, посилення резорбції на тлі пригнічення її утворення не тільки зумовлює втрату кісткової маси, але й погіршує її біомеханічні показники, посилює крихкість кісток скелета та може негативно впливати на опорно-утримувальну функцію альвеолярного відростка [3]. Вивчення метаболічних порушень кісткової тканини з використанням біохімічних маркерів ремоделювання дозволило дослідникам визначити системний вплив на стан тканин пародонта та щелеп як складової скелета людини. Проведені дослідження свідчать про посилення процесів резорбції у хворих із загостреним перебігом ГП [3]. Іншими дослідженнями не встановлено кореляційних взаємозв'язків між маркерами резорбції кісткової тканини й пародонтитом [9], а в деяких дослідженнях піддається сумніву клінічне значення цих маркерів для прогнозування та моніторингу пародонтиту [10]. Маркери кісткоутворення мають слабку кореляцію з клінічними проявами пародонтиту, а саме глибиною пародонтальних карманів та клінічним прикріпленням ясен [8]. Рівень паратгормону (ПТГ) та вітаміну D у сироватці крові суттєво впливає на показники біохімічних маркерів кісткового ремоделювання та зумовлює поглиблення тяжкості перебігу пародонтиту [11]. Інше дослідження продемонструвало значний зв'язок між маркерами утворення кісткової тканини та пародонтитом, а також морфологією нижньої щелепи у людей літнього віку [12]. Оскільки біохімічні маркери ремоделювання віддзеркалюють метаболізм кісткової тканини, то їх вивчення є важливим ключем для розуміння системних чинників, що впливають на стан здоров'я ротової порожнини та ясен, пародонтальний фенотип, та визначення нових підходів до їх лікування.

**Мета дослідження:** вивчення здоров'я ротової порожнини, пародонтального фенотипу та особливостей метаболізму кісткової тканини залежно від показників МЩКТ скелета.

## Матеріали та методи дослідження

До крос-секційного дослідження було залучено 138 пацієнтів, які звернулися по стоматологічну допомогу на кафедру стоматології НУОЗ України імені П.Л. Шупика протягом 2017–2022 років. Серед обстежених було 68 чоловіків віком 35–59 років (середній вік  $45,3 \pm 5,6$  року) та 70 жінок віком 33–58 років ( $42,8 \pm 4,7$  року).

Дослідження, проведене згідно з рішенням Комісії з питань етики НУОЗ України імені П.Л. Шупика, повною мірою відповідало етичним і морально-правовим вимогам відповідно до наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000, Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини. Усі його учасники підписали інформовану згоду на використання своїх даних у рамках наукових досліджень згідно з вимогами НУОЗ України імені П.Л. Шупика.

## Групи дослідження за морфотипом кісткової тканини відповідно до показників МЩКТ

Пацієнтів розподілено на три групи дослідження залежно від Z-критерію двофотонної денситометрії, що вказує на відхилення МЩКТ скелета від показників здорової людини тієї ж статі, віку та етнічної групи.

До I групи дослідження включено пацієнтів з підвищеною МЩКТ, показники Z-критерію у величинах стандартних відхилень SD яких були вищі від +1 SD. До II групи дослідження відносили пацієнтів, показники МЩКТ яких були згідно з Z-критерієм у величинах стандартних відхилень SD від +1 до -1 SD. До III групи дослідження включали пацієнтів, показники Z-критерію яких були нижчі від -1 SD.

У пацієнтів визначали стан здоров'я ротової порожнини, тяжкість та перебіг ГП, особливості метаболізму кісткової тканини за біохімічними маркерами кісткового ремоделювання, МЩКТ за результатами двофотонної денситометрії на приладі Hologic Discovery (США).

Проводили клінічну оцінку стану твердих тканин зубів — карієс, гіперестезія твердих тканин зубів, некаріозні ураження. Патологічну втрату твердих тканин зубів визначали за класифікацією J.O. Grippo (1991), а саме клиноподібні дефекти (абфракція), патологічне стирання зубів (атриція), ерозію/корозію та абразію [13].

Стан тканин пародонта оцінювали згідно з Міжнародною класифікацією хвороб пародонта (2017) [1]. Усім учасникам дослідження проводили клінічне пародонтологічне обстеження з використанням комп'ютеризованої програми Florida Probe system (Florida Probe Corp, Gainesville, FL) та рентгенологічне (ортопантограма) дослідження.

Вивчення стану кісткової тканини скелета проводили за результатами двофотонної денситометрії з визначенням МЩКТ на рівні всього скелета з урахуванням Z-критерію та визначення біохімічних маркерів кісткового ремоделювання.

## Визначення метаболізму кісткової тканини за біохімічними маркерами ремоделювання

Визначали рівень паратгормону та біохімічних маркерів кісткового метаболізму в крові пацієнтів за допомогою електрохемілюмінесцентного методу на аналізаторі Elecsys 2010 (Roche Diagnostics, Німеччина) за допомогою тест-системи Cobas. Забір крові проводили вранці натщесерце.

Для вивчення активності процесів резорбції кісткової тканини визначали рівень  $\beta$ -СТх (референтні значення для жінок пременопаузального віку  $< 0,573$  пг/мл, постменопаузального —  $< 1,008$  пг/мл; для чоловіків віком 30–50 років —  $< 0,584$  пг/мл).

Активність процесів утворення кісткової тканини оцінювали за показником сироваткового рівня остеокальцину (референтні значення для жінок пременопаузального віку 11,0–43,0 нг/мл, постменопаузального віку — 15,0–46,0 нг/мл; для чоловіків віком 18–30 років — 24–70 нг/мл, 30–50 років — 14,0–42,0 нг/мл, а 50–70 років — 14,0–46,0 нг/мл).

Також визначали рівень ПТГ у сироватці крові (референтні показники 15–65 пг/мл) та вміст кальцію за загальноприйнятими методиками (референтні значення — 2,15–2,58 ммоль/л).

### Статистичний аналіз

Статистичний аналіз проводили за допомогою методів описової статистики. Отримані результати перевіряли на відповідність нормальному розподілу (за критерієм Шапіро — Уїлка). Оцінку вірогідності відмінностей середніх величин для вибірок із нормальним розподілом проводили з використанням критерію Стюдента, розраховували показник вірогідності ( $p$ ) попарно для груп дослідження, за критичний рівень

приймали значення  $p < 0,05$ . При аналізі використовували пакети програм Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США).

### Результати

До I групи дослідження увійшло 38 пацієнтів, з них 24 (35,3 %) чоловіки та 14 (20,0 %) жінок, у яких за результатами двофотонної денситометрії діагностовано підвищену МЩКТ і показники Z-критерію у величинах стандартних відхилень SD були вищі за  $+1$  SD. До II групи дослідження увійшло 56 пацієнтів, з них 23 (33,8 %) чоловіки та 33 (47,1 %) жінки, у яких діагностовано МЩКТ у межах вікової норми згідно із Z-критерієм у величинах стандартних відхилень SD від  $+1$  SD до  $-1$  SD. До III групи дослідження включено 44 пацієнти, з них 21 (30,9 %) чоловік та 23 (32,9 %) жінки, показники Z-критерію яких були нижчі від  $-1$  SD. Розподіл за групами МЩКТ обстежених чоловіків та жінок наведено на графіках (рис. 1, 2).

### Особливості клінічного стану здоров'я ротової порожнини та метаболізму кісткової тканини в обстежених I групи

**Стан твердих тканин зубів.** В осіб I групи реєстрували патологічну втрату твердих тканин зубів як результат біомеханічного навантаження. Для них були характерні такі некаріозні ураження, як абфракції (84,2 %), патологічне стирання зубів — атриція (76,3 %). В осіб цієї групи діагностували в цервікальних ділянках зубів абфракції як результат мікропереломів, розтріскування емалі та порушення хімічних зв'язків між кристалами гідроксіапатитів при циклічних жувальних навантаженнях. Клінічно спостерігали в пришийковій ділянці на вестибулярній поверхні різні типи абфракцій у вигляді мікротріщин, лінійних горизонтальних смуг,

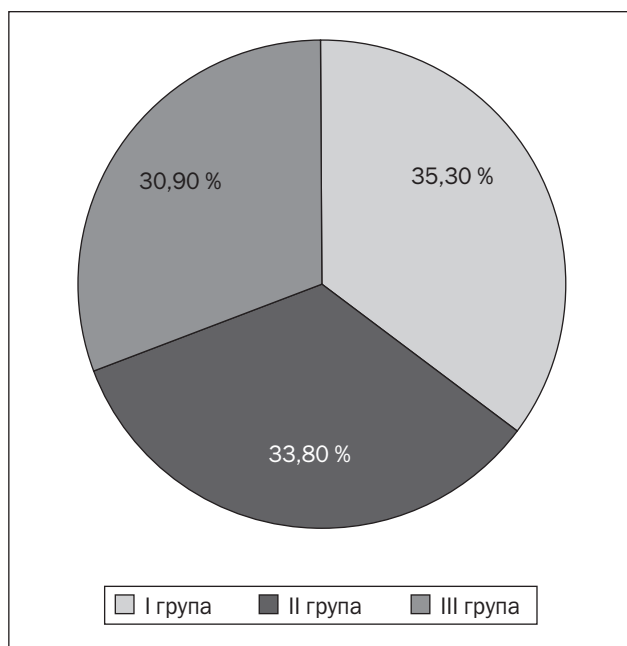


Рисунок 1. Розподіл обстежених чоловіків залежно від Z-критерію

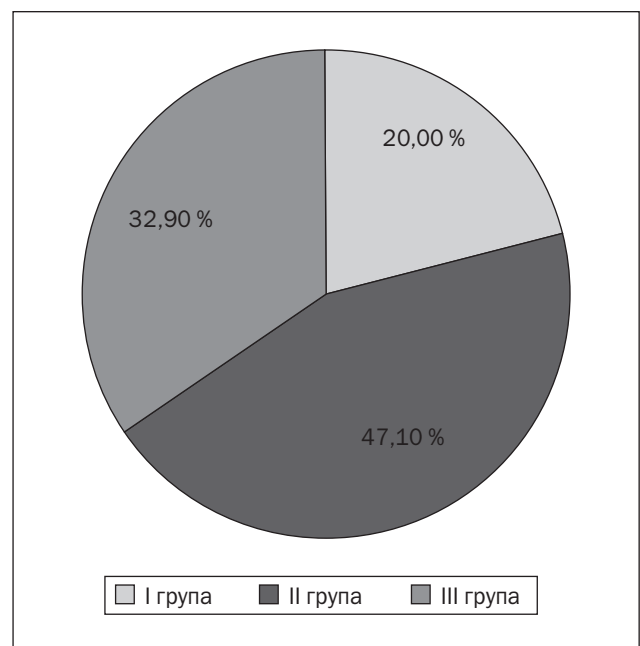


Рисунок 2. Розподіл обстежених жінок залежно від Z-критерію

уражень блюдцеподібної або клиноподібної форми. Більшість уражень знаходилися над яснами, також діагностували й сублінгвальну локалізацію уражень. Абфракції (клиноподібні дефекти) діагностували переважно у премолярах, рідше молярах та іклах. Поширеність абфракцій у чоловіків була вищою і становила 91,7 %, тоді як у жінок їх спостерігали у 71,4 % обстежуваних, проте вірогідних відмінностей між обома групами залежно від статі не спостерігали ( $p = 0,44$ ).

В обстежених цієї групи відзначали стирання (зношування) твердих тканин зубів унаслідок тертя зуба об зуб, переважно діагностували оклюзійну та різцеву форму атриції як наслідок бруксизму або сильного стискання щелеп під час ковтання.

На оклюзійній, різцевій поверхнях зубів відмічали рівномірне зношення твердих тканин з утворенням фасеток і оголенням дентину зубів. При тяжких формах атриції фіксували суттєве клінічне зменшення коронок зубів. Або навпаки, значне видовження зубів, що не мають антагоністів — феномен Попова — Годона. Проксимальна форма атриції зустрічалася рідко, оскільки не спостерігали значного скупчення зубів у пацієнтів I групи дослідження. У 25 % чоловіків цієї групи діагностовано екзостози на внутрішній поверхні нижньої щелепи в ділянці перших премолярів (зона підвищеного оклюзійного навантаження).

**Стан тканин пародонта.** Для осіб I групи дослідження характерним був товстий біотип ясен. У 5 пацієнтів, що звернулися по стоматологічну допомогу, діагностували пародонтоз, відсутність пародонтальних карманів. Попри втрату висоти альвеолярного відростка була відсутня рухомість зубів і спостерігали рівномірне зниження клінічного прикріплення ясен з оголенням коренів зубів. Рецесію ясен, як і втрату підтримувальних тканин альвеолярного відростка, спостерігали у зоні травматичної оклюзії, частіше на оральній поверхні молярів.

У 21,05 % пацієнтів із загостреним перебігом ГП у ділянках з травматичною оклюзією спостерігали значну рухомість зубів, наявність кісткових карманів, гноетечу з пародонтальних карманів.

При рентгенологічному дослідженні спостерігали дрібнопетлистий рисунок кісткової тканини, у ділянках з відсутніми зубами достатню кісткову пропозицію для проведення дентальної імплантації.

**Метаболізм кісткової тканини скелета.** За результатами лабораторного дослідження, в обстежених I групи діагностовано підвищений рівень сироваткового ПТГ, який становив у чоловіків  $64,41 \pm 4,36$  нг/мл, у жінок  $62,69 \pm 3,98$  нг/мл, що вірогідно вище ( $p < 0,05$ ) порівняно з показниками II групи (табл. 1). У 26,3 % обстежених пацієнтів I групи дослідження виявили рівень ПТГ, вищий за референтні значення.

**Таблиця 1. Показники паратгормону, кальцію та біохімічних маркерів ремоделювання кісткової тканини залежно від мінеральної щільності скелета**

Показники		I група	II група	III група	P
Z-критерій	Чоловіки	$2,30 \pm 0,41$	$0,028 \pm 0,032$	$-1,75 \pm 0,03$	I, II < 0,05 I, III < 0,05 II, III < 0,05
	Жінки	$1,48 \pm 0,39$	$0,077 \pm 0,041$	$-1,48 \pm 0,41$	I, II < 0,05 I, III < 0,05 II, III < 0,05
ПТГ, нг/мл	Чоловіки	$64,41 \pm 4,36$	$46,44 \pm 5,23$	$53,85 \pm 5,54$	I, II < 0,05 I, III < 0,05 II, III > 0,05
	Жінки	$62,69 \pm 3,98$	$40,04 \pm 4,75$	$42,50 \pm 4,76$	I, II < 0,05 I, III < 0,05 II, III > 0,05
Кальцій, ммоль/л	Чоловіки	$2,49 \pm 0,12$	$2,46 \pm 0,16$	$2,35 \pm 0,09$	I, II > 0,05 I, III > 0,05 II, III > 0,05
	Жінки	$2,42 \pm 0,07$	$2,38 \pm 0,08$	$2,32 \pm 0,11$	I, II > 0,05 I, III > 0,05 II, III > 0,05
Остеокальцин, нг/мл	Чоловіки	$18,96 \pm 1,87$	$21,16 \pm 2,34$	$24,40 \pm 3,23$	I, II < 0,05 I, III < 0,05 II, III > 0,05
	Жінки	$19,11 \pm 1,54$	$22,42 \pm 2,67$	$24,13 \pm 2,89$	I, II < 0,05 I, III < 0,05 II, III > 0,05
$\beta$ -СТх, нг/мл	Чоловіки	$0,31 \pm 0,03$	$0,43 \pm 0,04$	$0,49 \pm 0,08$	I, II < 0,05 I, III < 0,05 II, III < 0,05
	Жінки	$0,23 \pm 0,04$	$0,36 \pm 0,02$	$0,51 \pm 0,11$	I, II < 0,05 I, III < 0,05 II, III < 0,05

Рівень кальцію крові був у межах норми та становив  $2,49 \pm 0,12$  ммоль/л у чоловіків та  $2,42 \pm 0,07$  ммоль/л у жінок.

Процеси ремоделювання кісткової тканини в обстежених I групи дослідження були вірогідно сповільнені ( $p < 0,05$ ) згідно з показниками біохімічних маркерів кісткового ремоделювання порівняно з II і III групами дослідження. Показники утворення кісткової тканини згідно з маркером остеокальцином були знижені, рівень останнього становив  $18,96 \pm 1,87$  нг/мл у чоловіків та  $19,11 \pm 1,54$  нг/мл у жінок. Знижені процеси резорбції та кісткового метаболізму згідно з показниками  $\beta$ -СТх, який становив  $0,31 \pm 0,03$  нг/мл у чоловіків та  $0,23 \pm 0,04$  нг/мл у жінок.

Таким чином, у пацієнтів з підвищеною МЩКТ реєстрували сповільнені темпи ремоделювання кісткової тканини. Для цього типу кісткової тканини був характерний підвищений рівень секреції ПТГ.

### **Особливості клінічного стану здоров'я ротової порожнини та метаболізму кісткової тканини в обстежених III групи з низькою МЩКТ**

**Стан твердих тканин зубів.** У 90,9 % пацієнтів III групи дослідження діагностували карієс кореня або карієс апроксимальних поверхонь зубів. Частіше діагностували карієс кореня зубів у жінок (43,5 %) порівняно з чоловіками (23,8 %,  $p < 0,05$ ). Локалізація карієсу кореня була на рівні ясен або нижче від емалево-цементної лінії. Частіше зустрічали карієс кореня зубів на апроксимальних поверхнях у нижніх фронтальних зубах або молярах. У пацієнтів цієї групи відмічалось скупчення зубів і, як наслідок, проксимальна форма атриції, зношення твердих тканин зубів на апроксимальних поверхнях нижніх центральних різців.

У 18,2 % осіб цієї групи відмічали наявність гіперестезії твердих тканин зубів. Підвищену чутливість до термічних і хімічних чинників відмічали також у ділянках оголених внаслідок хвороб пародонта коренів зубів. У 4,5 % обстежених виявлені ерозії на верхніх фронтальних зубах як результат деструкції твердих тканин зубів під дією хімічних, біохімічних і електрохімічних зовнішніх чинників, а також низького рівня забезпечення кальцієм кристалів гідроксіапатиту.

**Стан тканин пародонта.** У цієї групи дослідження переважав тонкий біотип ясен, схильність до утворення рецесій у ділянці 1–2-х зубів, пародонтальні кармани. На рентгенограмах відмічали нерівномірний тип деструкції кісткової тканини альвеолярного відростка, значну рухомість зубів, міграцію внаслідок втрати опорно-утримувального апарату зубів.

**Метаболізм кісткової тканини скелета.** За результатами лабораторного дослідження в обстежених III групи діагностовано підвищений рівень сироваткового ПТГ, який становив у чоловіків  $53,85 \pm 5,54$  нг/мл, у жінок  $42,50 \pm 4,76$  нг/мл порівняно з показниками II групи. Рівень кальцію крові був у межах норми та становив  $2,35 \pm 0,09$  ммоль/л у чоловіків та  $2,32 \pm 0,11$  ммоль/л у жінок.

В обстежених цієї групи зареєстровано підвищені темпи ремоделювання кісткової тканини за результатами дослідження біохімічних маркерів кісткового ремоделювання. Показники утворення кісткової тканини згідно з маркером остеокальцином були вірогідно вищі ( $p < 0,05$ ) порівняно з іншими групами дослідження, рівень останнього становив  $24,40 \pm 3,23$  нг/мл у чоловіків та  $24,13 \pm 2,89$  нг/мл у жінок. Вірогідно підвищені ( $p < 0,05$ ) темпи резорбції кісткової тканини згідно з показниками  $\beta$ -СТх порівняно з I групою дослідження ( $p < 0,05$ ), який становив  $0,49 \pm 0,08$  нг/мл у чоловіків та  $0,51 \pm 0,11$  нг/мл у жінок.

Таким чином, у пацієнтів з низькою МЩКТ реєстрували посилені темпи ремоделювання кісткової тканини на тлі підвищеного рівня секреції ПТГ.

### **Особливості клінічного стану здоров'я ротової порожнини та метаболізму кісткової тканини в пацієнтів II групи**

У II групі пацієнтів реєстрували хронічний перебіг ГП, оголення пришийкової ділянки зубів, змішаний біотип ясен. На рентгенограмах відмічали рівномірний тип деструкції кісткової тканини альвеолярного відростка в межах 1/3–1/2 довжини коренів, незначну рухомість зубів та їх міграцію внаслідок втрати опорно-утримувального апарату зубів.

**Метаболізм кісткової тканини скелета.** Показники сироваткового рівня ПТГ в осіб II групи були в межах норми, хоча були вищими в чоловіків ( $46,44 \pm 5,23$  пг/мл) порівняно із жінками ( $40,04 \pm 4,75$  пг/мл), а також вірогідно нижчими порівняно із пацієнтами I групи (I, II  $< 0,05$ ). За результатами аналізу показників біохімічних маркерів кісткового ремоделювання рівень остеокальцину був у межах норми й становив у чоловіків  $21,16 \pm 2,34$  нг/мл і у жінок  $22,42 \pm 2,67$  нг/мл на тлі підвищених показників резорбції кісткової тканини (показники сироваткового рівня  $\beta$ -СТх у чоловіків —  $0,43 \pm 0,04$  нг/мл, у жінок —  $0,36 \pm 0,02$  нг/мл).

Таким чином, в обстежених II групи дослідження з показниками МЩКТ у межах норми реєстрували порушення метаболізму кісткової тканини, а саме підвищені темпи резорбції на тлі нормальних показників кісткоутворення.

### **Обговорення**

Мінеральна щільність кісткової тканини змінюється з віком та варіює від підвищених показників до остеопенії та остеопору. Втрата кісткової маси з віком має статеві та індивідуальні особливості й залежить від багатьох чинників, зокрема генетичних, фізичних, харчових та шкідливих звичок тощо. У проведених дослідженнях хворих на ГП вивчали метаболізм кісткової тканини без урахування показників МЩКТ, що зумовлює неоднорідні результати досліджень. У наведеному дослідженні виділено групи обстежених з різними показниками МЩКТ, у яких вивчали особливості стану здоров'я ротової порожнини, ясен та метаболізм кісткової тканини згідно з біохімічними маркерами кісткового ремоделювання.

В осіб з підвищеною МЩКТ зареєстровано такі особливості стану твердих тканин зубів: абфракція, атриція, екзостози на нижній щелепі, товстий біотип ясен, пародонтоз та пародонтит. Особливостями метаболізму кісткової тканини у пацієнтів з підвищеною МЩКТ були сповільнені темпи ремоделювання на тлі підвищених показників сироваткового ПТГ. Іншими дослідженнями було зареєстровано підвищений синтез ПТГ у пацієнтів з пародонтитом, що супроводжувалось посиленними процесами резорбції кісткової тканини [11]. У хворих з низькими показниками МЩКТ зареєстровано високий рівень ремоделювання кісткової тканини за показниками біохімічних маркерів утворення і резорбції. Це узгоджується з попередніми результатами дослідження про посилення процесів резорбції кісткової тканини у пацієнтів з тяжким перебігом пародонтиту [3]. Клінічними особливостями стану здоров'я ротової порожнини в осіб цієї групи були активний перебіг ГП, тонкий біотип ясен, пришийковий карієс та гіперестезія твердих тканин зубів. Оскільки пародонтальний фенотип є ключовим фактором, що впливає на запальний процес, відновлення, травму, парафункціональні звички та кінцевий естетичний результат, то він має братися до уваги при плануванні лікування [14]. Травматична оклюзія призводить до різних типів пародонтальних дефектів, які піддаються різному лікуванню. Тож фенотип пародонта слід вивчати у тісному взаємозв'язку з морфотипом кісткової тканини [15, 16]. Дослідження взаємозв'язку між товщиною ясен, ороговілою тканиною та морфотипом кістки підтвердили однорідні позитивні асоціації [17]. Отримані результати можуть відігравати значну роль у формуванні стратегії лікування ГП, прогнозуванні успіху дентальної імплантації й можливої втрати кісткової тканини навколо імплантатів. Дослідженнями доведено тісний кореляційний взаємозв'язок між тонким біотипом ясен та втратою кісткової тканини навколо імплантатів [18, 19]. Оскільки метаболізм кісткової тканини у пацієнтів з різною МЩКТ скелета тісно пов'язаний з особливостями здоров'я ротової порожнини, фенотипу пародонта, це має братися до уваги при визначенні стратегії лікування хвороб пародонта та проведенні дентальної імплантації для відновлення жувальної ефективності. Адже порушення метаболізму кісткової тканини, що пов'язане з остеопорозом, сприяє прискореним темпам втрати альвеолярного відростка та зниженню стабільності дентальних імплантатів [20].

Якість кісткової тканини навколо імплантата залежить від її щільності, і тип 4 (м'яка щільність кісткової тканини) пов'язують з гіршою стабільністю імплантата та більш ранньою його втратою [21]. Низка досліджень, проаналізованих у систематичному огляді, не виявили зв'язку між загальною МЩКТ та локальною щільністю ложа імплантата [21], що може бути зумовлено тривалою відсутністю функції (гіпофункцією) кісткової тканини щелепи в певній ділянці після видалення зуба.

За результатами іншого систематичного огляду, в якому проведено вивчення кореляції між МЩКТ скелета та щелеп і впливу МЩКТ скелета на стабільність

дентальних імплантатів у пацієнтів з остеопорозом, зареєстрована кореляція МЩКТ поперекового відділу хребта та стегна з МЩКТ гілки, тіла та передньої верхньої щелепи [22]. Стабільність дентальних імплантатів свідчить про їх остеointegraцію та є показником успішності проведеної дентальної імплантації. Рівень успіху імплантації залежав від якості регіонарної кісткової тканини, яка має доведену кореляцію з МЩКТ скелета [22]. Тож комплексне обстеження кісткової тканини покращує прогнозування стоматологічного лікування хворих на ГП, проведення дентальної імплантації. Подальше вивчення метаболізму кісткової тканини з використанням біохімічних маркерів кісткового ремоделювання дозволить поліпшити діагностику та досягти передбачуваних результатів лікування стоматологічних хвороб.

**Обмеження даного дослідження.** До дослідження були залучені пацієнти, що звернулися по стоматологічну допомогу до лікувального закладу. Перспективним було б проведення порівняльного аналізу клініко-лабораторного обстеження здоров'я ротової порожнини та структурно-функціонального стану кісткової тканини у пацієнтів як з ГП, так і без ознак хвороб пародонта.

## Висновки

Сукупність клінічних ознак здоров'я ротової порожнини та ясен, що складає фенотип, має певні відмінності у пацієнтів з різною мінеральною щільністю (морфотипом) кісткової тканини. Відмінним є і метаболізм кісткової тканини. У пацієнтів з високими показниками МЩКТ зареєстровано сповільнені темпи ремоделювання кісткової тканини, особливостями фенотипу ротової порожнини є патологічна втрата твердих тканин зубів — абфракції, атриція, товстий біотип ясен, у пацієнтів цієї групи діагностовано як пародонтит, так і пародонтоз, рентгенологічно морфотип кісткової тканини у вигляді дрібнопетлистого рисунка гучастой частини тіла щелеп. У пацієнтів з низькими показниками МЩКТ зареєстровано підвищені темпи ремоделювання кісткової тканини з прискореними процесами резорбції. Особливостями фенотипу ротової порожнини були активні каріозні процеси в пришийковій ділянці та на апроксимальних поверхнях зубів, тонкий біотип ясен, рецесія, активний перебіг генералізованого пародонтиту з нерівномірною втратою альвеолярного відростка. Подальше вивчення взаємозв'язку фенотипу пародонта, метаболізму кісткової тканини залежно від мінеральної щільності скелета може бути використано при проведенні персоналізованого планування лікування стоматологічних хвороб.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і розробили дослідження за власною ініціативою. Це дослідження фінансувалося авторами та їх установою.

**Інформація про фінансування.** Наукова робота виконувалася в рамках наукової тематики згідно з планом науково-дослідної роботи «Клініко-лабораторне об-

грунтування застосування сучасних медичних технологій в комплексному лікуванні та реабілітації основних стоматологічних захворювань» кафедри стоматології НУОЗ України імені П.Л. Шупика (номер державної реєстрації 0117U006451).

**Інформація про внесок кожного автора в підготовку статті.** Мазур І.П. — концепція та дизайн дослідження, аналіз отриманих даних, написання та корекція тексту; Мазур П.В. — відбір пацієнтів, збір та обробка матеріалу, статистична обробка, аналіз даних літературних джерел.

## Список літератури

1. Parapanou P.N., Sanz M., Buduneli N. et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J. Clin. Periodontol.* 2018 Jun. 45 Suppl. 20. S162-S170. doi: 10.1111/jcpe.12946. PMID: 29926490.
2. Vtorynnyj osteoporoz: monografija. Pid redakcijeju V.V. Povoroznjuka, N.V. Grygor'jevoi', N.V. Djeduh. Kropyvnyts'kyj: Polium, 2021. 528 s. Rozdil 11. Osteoporoz i zahvorjuvannja parodonta. S. 331-363. [in Ukrainian]
3. Mazur I.P. Aspects of osteology in dentistry: monograph. Kropyvnyts'kyi: PP "Polium", 2022. 232 s. [in Ukrainian]
4. Penoni D.C., Fidalgo T.K.S., Torres S.R. et al. Bone density and clinical periodontal attachment in postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Dental Research.* 2017. 96(3). 261-269. doi: 10.1177/0022034516682017.
5. Silveira J.L., Albers M., Vargas D.M. et al. Reduced bone stiffness in women is associated with clinical attachment and tooth loss: The study of health in Pomerania. *Journal of Dental Research.* 2016. 95(13). 1464-1471. doi: 10.1177/0022034516666491.
6. LaMonte M.J., Hovey K.M., Genco R.J., Milten A.E., Trevisan M., Wactawski-Wende J. Five-year changes in periodontal disease measures among postmenopausal females: The Buffalo OsteoPerio study. *J. Periodontol.* 2013. 84. 572-584. doi: 10.1902/jop.2012.120137.
7. Payne J.B., Stoner J.A., Lee H.-M. et al. Serum bone biomarkers and oral/systemic bone loss in humans. *Journal of Dental Research.* 2013. 90(6). 747-751. doi: 10.1177/0022034511402993.
8. Ram V.S., Parthiban, Sudhakar U., Mithradas N., Prabhakar R. Bone biomarkers in periodontal disease: a review article. *J. Clin. Diagn. Res.* 2015 Jan. 9(1). doi: 10.7860/JCDR/2015/11268.5438.
9. Reckelkamm S.L., Hannemann A., Kocher T. et al. Association between bone turnover markers and periodontitis: A population-based cross-sectional study. *Journal of Clinical Periodontology.* 2022. 49 (Issue7). 633-641. doi: 10.1111/jcpe.13649.
10. Eastell R., Szulc P. Use of bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis. *The Lancet Diabetes & Endocrinology.* 2017. 5(11). 908-923. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30184-5.
11. Schulze-Späte U., Turner R., Wang Y. et al. Relationship of bone metabolism biomarkers and periodontal disease: The osteoporotic fractures in men (MrOS) study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2015. 100(6). 2425-2433. doi: 10.1210/jc.2014-4180.
12. Yoshihara A., Deguchi T., Hanada N., Miyazaki H. Relation of bone turnover markers to periodontal disease and jaw bone morphology in elderly Japanese subjects. *Oral Dis.* 2009. 15. 176-181. doi: 10.1111/j.1601-0825.2008.01511.x.
13. Grippo J.O., Simring M., Coleman T.A. Abfraction, abrasion, biocorrosion, and the enigma of non-carious cervical lesions: a 20-year perspective. *J. Esthet. Restor. Dent.* 2012. 24 (1). 10-23. doi: 10.1111/j.1708-8240.2011.00487.x.
14. Abraham S. et al. Gingival biotype and its clinical significance — A review. *King Saud University Journal of Dental Sciences.* 2013. doi: 10.1016/j.ksujds.2013.06.003.
15. Malpartida-Carrillo V., Tinedo-Lopez P.L., Guerrero M.E., Amaya-Pajares S.P., Özcan M., Rösing C.K. Periodontal phenotype: A review of historical and current classifications evaluating different methods and characteristics. *J. Esthet. Restor. Dent.* 2021 Apr. 33(3). 432-445. doi: 10.1111/jerd.
16. Jia-Hui Fu, Chu-Yuan Yeh, Hsun-Liang Chan, Nikolaos Tatarakis, Daylene J.M. Leong, Hom-Lay Wang. Tissue Biotype and Its Relation to the Underlying Bone Morphology. *Journal of Periodontology.* 2010. 81(4). 569-574. doi: 10.1902/jop.2009.090591.
17. Zweers J., Thomas R.Z., Slot D.E., Weisgold A.S., Van der Weijden F.G.A. Characteristics of periodontal biotype, its dimensions, associations and prevalence: a systematic review. *Journal of Clinical Periodontology.* 2014. 41(10). 958-971. doi: 10.1111/jcpe.12275.
18. Akshaya K., Rajasekar A. Association between gingival biotype and crestal bone loss in implants placed in anterior maxilla. *Journal of Long-Term Effects of Medical Implants.* 2023. 33. doi: 10.1615/JLongTermEffMedImplants.2023045450.
19. Shah R., Sowmya N.K., Thomas R., Mehta D.S. Periodontal biotype: Basics and clinical considerations. *J. Interdiscip. Dentistry [serial online].* 2016 [cited 2023 Jul 25]. 6. 44-9. Available from: <https://www.jidonline.com/text.asp?2016/6/1/44/188172>.
20. Quirynen M., Komárek A., van Steenberghe D., Alsaadi G. Impact of local and systemic factors on the incidence of late oral implant loss. *Clin. Oral Implants Res.* 2008. 19. 670-676.
21. Oud V., Van Der Veken D., Van Kerckhoven K., Jacobs R., Quirynen M. The effect of bone quality and bone mineral density on dental implant failures — A systematic review. *Clinical Oral Implant Research.* 2019. 30 Iss. 19. doi: 10.1111/clr.13509.
22. Pisulkar S.G., Mistry R.A., Nimonkar S., Dahihandekar C., Pisulkar G., Belkhole V. The Correlation of Mineral Density of Jaws With Skeletal Bone and Its Effect on Implant Stability in Osteoporotic Patients: A Review of Patient-Based Studies. *Cureus.* 2022 Jul 30. 14(7). e27481. doi: 10.7759/cureus.27481. PMID: 36060331; PMCID: PMC9422923.

Отримано/Received 01.05.2023

Рецензовано/Revised 01.08.2023

Прийнято до друку/Accepted 09.08.2023 ■



**Information about authors**

Mazur I.P., MD, Professor, Department of Dentistry, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, <https://orcid.org/0000-0001-9075-5041>  
Mazur P.V., PhD student, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, <https://orcid.org/0009-0005-5012-5228>

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest and developed the research on their own initiative. This study was funded by the authors and their institution.

**Information about funding.** This study was carried out within the framework of the scientific subject in accordance with the plan of the research work "Clinical and laboratory substantiation for the use of modern medical technologies in the comprehensive treatment and rehabilitation of major dental diseases" of the Department of Dentistry of Shupyk National Healthcare University of Ukraine (state registration number 0117U006451).

**Author's contribution.** Mazur I.P. — concept and design of the study, analysis of the obtained data, writing and editing the text; Mazur P.V. — selection of patients, collection and processing of materials, statistical processing, analysis of literary sources.

**I.P. Mazur, P.V. Mazur**

*Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine*

## **Oral health, periodontal phenotype in patients with different mineral density (morphotypes) of bone tissue**

**Abstract. Background.** Studying the systemic influence of bone mineral density (BMD) and bone turnover on oral health and periodontal phenotype is relevant for predicting the course of periodontitis and making clinical decisions to achieve good treatment results. The purpose of the research is to study the oral health, periodontal phenotype, and bone metabolism depending on the BMD of the skeleton. **Material and methods.** One hundred and thirty-eight patients were examined and divided into three study groups depending on the BMD (Z-score): group I — increased BMD (Z-score  $> +1$  SD), group II (Z-score from  $+1$  to  $-1$  SD), group III (Z-score  $< -1$  SD). The state of oral health, the severity and course of periodontal diseases, the peculiarities of bone metabolism according to biochemical markers of bone remodeling, and the BMD according to the results of dual-photon densitometry were determined. **Results.** Reduced bone turnover, resulting in decreased serum osteocalcin ( $18.96 \pm 1.87$  ng/ml in men and  $19.11 \pm 1.54$  ng/ml

in women), high level of parathyroid hormone was registered in patients with high BMD (group I). The oral health characteristics were identified, namely, the pathological tooth wear — abfraction (84.21 %) and attrition (76.31 %), the periodontal phenotype was characterized by a thick gingival biotype, mandibular exostoses, periodontitis and periodontitis were diagnosed. Increased bone turnover, active course of generalized periodontitis, thin gingival biotype, cervical caries and hyperesthesia of the dental hard tissues were registered in patients with low BMD (group III). **Conclusion.** The state of oral health, namely, the dental hard tissues, the periodontal phenotype has its own characteristics and are related to the morphotype of bone tissue — its BMD and bone metabolism. Such features must be taken into account when planning treatment measures for dental patients.

**Keywords:** bone metabolism; bone mineral density; periodontal biotype; dental hard tissues; pathological tooth wear

УДК 616.5-003.214-02-07-053.2

DOI: <https://doi.org/10.22141/pjs.13.3.2023.385>Балацька Н.І.<sup>1</sup>, Строй О.А.<sup>1</sup>, Гриневич І.В.<sup>2</sup>, Гусинін П.В.<sup>3</sup>, Медведєва О.П.<sup>4</sup>, Кирильчук К.Ю.<sup>4</sup><sup>1</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна<sup>2</sup>ВПНЗ «Київський медичний університет», м. Київ, Україна<sup>3</sup>ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН України», м. Київ, Україна<sup>4</sup>Консультативно-діагностична поліклініка НДСЛ «Охматдит» МОЗ України, м. Київ, Україна

## Дерматоспараксійний тип синдрому Елерса — Данло: клінічний випадок

**Резюме. Актуальність.** Дерматоспараксійний тип синдрому Елерса — Данло (EDSDERMS, VIIC, dEDS) — надзвичайно рідкісне орфанне захворювання. На сьогодні в усьому світі відомо про 15 пацієнтів із цим типом синдрому Елерса — Данло. **Мета:** поширення даних про орфанне захворювання сполучної тканини — dEDS — на прикладі пацієнта із сім'ї, у якій у батька і двох синів є однотипні ураження. **Матеріали та методи.** Ми повідомляємо про 6-річного пацієнта, його батька і сиблінга з клінічними симптомами dEDS, який ми діагностували на основі таких великих діагностичних критеріїв: надзвичайна крихкість шкіри, характерні черепно-лицеві риси, наявність поверхневих травм шкіри, зморшкуватість шкіри долонь, особливо при тривалому перебуванні їх у воді, схильність до екхімозів з ризиком підшкірних гематом і кровотеч. Наявні такі малі діагностичні критерії: атрофічні рубці, порушення рефракції (міопія), дисплазія ясен гінгівального краю, гіпермобільність суглобів пальців і колінних суглобів. Була отримана інформована згода батьків пацієнта на обстеження, публікацію результатів досліджень і клінічних фотографій. **Результати.** Після лабораторно-інструментальних досліджень і консультацій суміжних фахівців (гематолог, генетик, кардіолог, педіатр, ортопед, дерматолог), виключення таких захворювань, як синдром Марфана, MASS-фенотип, вроджені коагулопатії та тромбоцитопатії, гемофілія, ізольовані судинні патології, а також інші типи синдрому Елерса — Данло, ми ідентифікували у пацієнта dEDS лише клінічно. Генетичне дослідження не виявило патологічних мутацій, екзонних делецій/дуплікацій. Негативний результат генетичного тестування при dEDS обумовлений тим, що певні типи мутацій (наприклад, глибокі інтронні мутації) не завжди можна виявити за допомогою стандартних діагностичних генетичних методів. **Висновки.** Можливе встановлення діагнозу за клінічними симптомами, але розширений пошук мутацій обов'язковий для всієї сім'ї.

**Ключові слова:** орфанне захворювання; синдром Елерса — Данло; дерматоспараксійний тип; клінічний випадок; геморагічний синдром

### Вступ

Синдром Елерса — Данло (СЕД) (МКХ-10 — Q79.6) — гетерогенна група спадкових захворювань сполучної тканини, які характеризуються зміною механічних властивостей шкіри, суглобів, кровоносних судин і зв'язок [1–3]. На сьогодні відомо, що СЕД виникає внаслідок патогенних мутацій у понад 20 різних генах, більшість з яких кодуєть фібрили колагену I, III і V типів або ферменти, які залучені до формування зрілого колагену або глікозаміногліканів [4, 5].

Незважаючи на останні досягнення науки, дослідження показали, що до 56 % пацієнтів мають неправильний діагноз, а 70 % проходять невідповідне

лікування, при цьому час між появою симптомів і встановленням діагнозу становить у середньому 28 років [6]. У минулому діагноз СЕД ґрунтувався на критеріях Villefranche (1997) [7], а в даний час — на їх перегляді відповідно до міжнародної класифікації СЕД (2017), що включає 13 типів [8]. З огляду на значну генетичну гетерогенність і фенотипову варіабельність різних підтипів СЕД, клінічну подібність між цими підтипами, а також з іншими спадковими захворюваннями сполучної тканини переглянута міжнародна класифікація СЕД спирається на великі й малі клінічні критерії, а також вимагає молекулярного підтвердження для всіх підтипів СЕД, крім гіпермобільного [9–12].

© «Біль. Суглоби. Хребет» / «Pain. Joints. Spine» («Bol', sustavy, pozvonočnik»), 2023

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2023

Для кореспонденції: Балацька Наталія Іванівна, доктор медичних наук, професор кафедри педіатрії № 1, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульвар Тараса Шевченка, 13, м. Київ, 01601, Україна, e-mail: n.balatska@nmu.ua; тел. +38(097)1648832

For correspondence: Nataliya Balatska, MD, PhD, Professor of the Pediatrics Department 1, Bogomolets National Medical University, Taras Shevchenko Boulevard, 13, Kyiv, 01601, Ukraine; e-mail: n.balatska@nmu.ua; tel. +38(097)1648832

Full list of authors information is available at the end of the article.

Найбільш рідкісним типом СЕД є дерматоспараксійний (dEDS, VIIC, ESDDERMS). Захворювання належить до орфанних, у 2016 році в усьому світі було зареєстровано 15 випадків dEDS. Уперше цей тип СЕД був описаний у великої рогатої худоби в 1971 році [13]. Пізніше, у 1973 році, у двох пацієнтів був діагностований клінічний тип СЕД зі зниженою активністю проколагенової пептидази, клінічні прояви пов'язані з порушенням ферментативного перетворення проколагену в колаген через дефект ферменту [14]. Незважаючи на те, що дерматоспараксис тварин був першим визнаним розладом колагену, знадобилося понад 20 років, щоб підтвердити існування людського аналога цього розладу. У 1992 році було зареєстровано трьох немовлят з клінічними ознаками, схожими на дерматоспараксис [15]. Біохімічні дослідження, проведені на дерматоспарактичній рогатій худобі, показали, що аномальні молекули колагену складаються з неповністю оброблених молекул-попередників проколагену типу I, у яких N-пропептид був недостатньо розщеплений. Зрештою була продемонстрована недостатня активність ендопептидази, яка вирізає N-пропептид ланцюгів проколагену. Успадковується dEDS за автосомно-рецесивним типом [16].

Оскільки dEDS є ультрарідкісним і супроводжується нетиповими для класичного перебігу симптомами, наводимо клінічний випадок сім'ї, у якій три члени мали вищезазначену недугу. Батьки пацієнта надали інформовану згоду на публікацію клінічного випадку й фотографій пацієнта.

### Клінічний випадок

Пацієнт К., 6 років, звернувся зі скаргами на зморшкуватість шкіри пальців верхніх і нижніх кінцівок і появу геморагій на гомілкях, які виникають спонтанно або за умови незначної травматизації. Геморагії на нижніх кінцівках почали з'являтися з двох років життя. Згодом їх площа збільшилася, за останній рік геморагії на гомілкях практично не зникають (рис. 1). Дитина народилася доношеною, від першої вагітності, пологи перебігали фізіологічно, щеплення згідно з віком, нервово-психічний і фізичний розвиток відповідав віку.

З анамнезу відомо, що подібні симптоми є в батька і сиблінга пацієнта. Мати дітей і найближчі родичі по її лінії не мають подібних симптомів.

При об'єктивному обстеженні звертає на себе увагу «трикутна» форма обличчя з нависаючим лобом при правильній тілобудові хлопчика й задовільному харчуванні. Також наявний симптом тонкої шкіри. На лобній ділянці голови (рис. 2), переважно справа, на тлі тонкої шкіри візуалізується венозний рисунок, що також чітко видно і на нижніх кінцівках. Долоні надто зморщені, при митті рук їх зморщеність посилюється (рис. 3). При огляді ротової порожнини спостерігається помірний недорозвиток ясен, легка кровоточивість із тенденцією до гіперчутливості й гіперемії (рис. 4). Шкірні покриви блідо-рожеві, на шкірі верхніх кінцівок і верхнього плечового поясу є шість екхімозів на різних етапах «цвітіння» розміром до 1,5 см. На шкі-

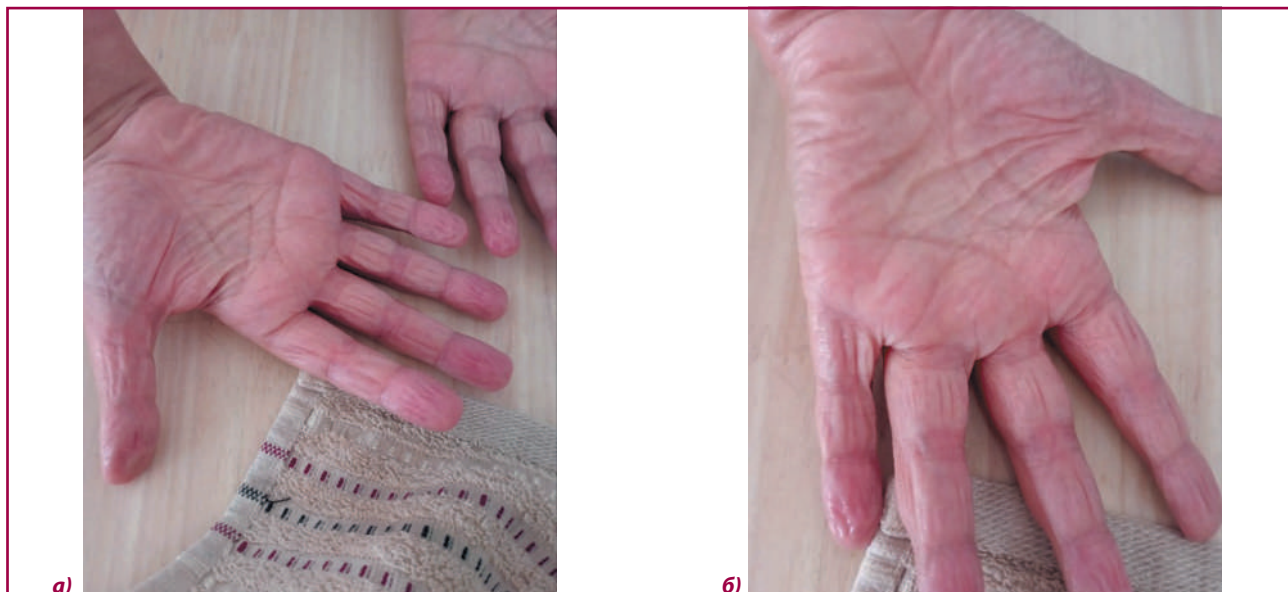
рі правого передпліччя відмічається келоїдний рубець розміром 4 × 2 см (виник після глибокої травми м'яких тканин передпліччя). При огляді виявлена правобічна пахова грижа, яка була пізніше прооперована. На передній поверхні шкіри обох гомілок — значна кількість екхімозів синьо-фіолетового кольору різних розмірів, які місцями зливаються і сягають розмірів 20 × 10 см (рис. 5). Виражена гіпермобільність суглобів пальців і колінних суглобів, легка гіпереластичність шкіри. Від-



**Рисунок 1.** Нижні кінцівки батька дитини, де чітко відзначаються розриви м'язів, симптом тонкої шкіри і візуалізується венозний рисунок



**Рисунок 2.** Типові ознаки СЕД: симптом тонкої шкіри, виражена судинна сітка в скронево-лобній ділянці, атрофічний рубець у ділянці верхньої повіки правого ока



**Рисунок 3.** Зморшкуватість шкіри долонь, особливо при тривалому перебуванні їх у воді: а) до миття рук; б) після занурення руки у воду

значається помірна вальгусна деформація правого го-  
мільковостопного суглоба.

Клінічний аналіз крові, загальний аналіз сечі та біохімічний аналіз крові — у межах референтних значень для віку дитини. Дослідження на функцію агрегації тромбоцитів — зниження активації тромбоцитів при взаємодії з колагеном (2 мкг/мл). Виявлені такі відхилення показників системи коагуляції: фібриноген — 4,15 г/л (референтні значення: 2–4 г/л), антитромбін III — 125,3 % (референтні значення: 80–120 %), D-димер — 0,77 мкг/мл (референтні значення: < 0,5 мкг/мл). Інші показники коагулограми, включно з усіма факторами згортання крові, не виходили за межі референтних значень. Цетилпіридиніумхлоридний (ЦПХ) тест сечі на загальний показник глікозаміногліканів: 43 од. ЦПХ/г креатиніну (референтні значення: < 198 од. ЦПХ/г креатиніну).

Генетичне дослідження панелі на СЕД у лабораторії Invitae: ADAMTS2, ATP7A, CHST14, COL12A1, COL1A1, COL1A2, COL3A1, COL5A1, COL5A2, CRTAP, FKBP14, FLNA, P3H1, PLOD1, SLC39A13 —



**Рисунок 4.** Недорозвиненість ясен, легка кровоточивість, гіперемія



**Рисунок 5:** а) типові елементи висипань: екхімози по передній поверхні обох гомілок, більш виражені справа, у різній фазі «цвітіння»; б) симптом тонкої шкіри на тильній поверхні стоп, вальгусна деформація правого го-  
мільковостопного суглоба

не виявлено патологічних мутацій, екзонних делецій/дуплікацій.

Рентгенографія органів грудної клітки, електро- й ехокардіограма, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини — без відхилень, уроджених вад або порушень.

Доплерографія екстракраніальних артерій і транскраніальне дуплексне сканування не виявили судинних патологій і порушень току крові. Доплерографія судин нижніх кінцівок не виявила патології чи порушень кровотоку.

## Обговорення

Дерматоспараксійний тип СЕД спричинений мутацією в гені на хромосомі 5q35, що кодує проколагенову протеазу ADAMTS2, яка бере участь у формуванні колагену з проколагеноу. Зниження активності ADAMTS2 зумовлює накопичення рN-колагену типу I, що призводить до створення аномальних колагенових волокон, які є тонкими, неправильно розмішеними й розгалуженими [17].

Для верифікації діагнозу в наведеному вище клінічному випадку застосовувався міждисциплінарний підхід, діагноз обговорювався на консилиумі в складі педіатра, гематолога, ортопеда, дерматолога, генетика і переважно встановлювався із застосуванням доступного на сьогодні клінічного інструменту діагностики.

Прояви геморагічного синдрому, які також часто зустрічаються в пацієнтів із судинним типом СЕД, зумовлені насамперед порушенням цілісності й підвищенням крихкості дрібних судин, тому показники системи коагуляції знаходяться у межах норми або в субнормальному діапазоні й залежать переважно від ступеня крововтрати чи об'єму і розмірів екхімозів [18, 19].

Зміни в аналізі крові пацієнта, а саме підвищення D-димеру, міждисциплінарно інтерпретовано як показник тривалого розпаду фібрину на тлі активації власної антизгортальної системи крові дитини у зв'язку з наростаючими екхімозами. У свою чергу, незначне збільшення фібриногену й антитромбіну III слід розуміти як автоматичну активацію згортальної системи крові у відповідь на постійне (часте) пошкодження судинної стінки в ділянці нижніх кінцівок у дитини. Зниження функції активації тромбоцитів при взаємодії із колагеном ми розцінили як показник зниженої кількості або порушення синтезу колагену в судинах на різних рівнях.

Якщо вигляд пацієнта відповідає діагностичним критеріям dEDS, необхідно провести генетичне тестування для підтвердження діагнозу. Генетичне тестування використовується, щоб з'ясувати, чи має людина генетичні варіанти, які спричиняють dEDS. На жаль, розширене генетичне дослідження всієї сім'ї було неможливе через фінансові складнощі, а те, яке було проведено, не виявило патологічних мутацій, екзонних делецій/дуплікацій.

Згідно з вимогами для верифікації діагнозу dEDS потрібно мати два основні критерії чи мінімум один великий і/або принаймні три малих критерії [8].

Наводимо *великі* критерії dEDS, серед яких перших два відносять до основних:

1. Надзвичайна крихкість шкіри з уродженими або постнатальними розривами шкіри.
2. Характерні черепно-лицеві риси, які виявляються при народженні або в ранньому дитинстві або розвиваються пізніше в дитинстві.
3. Надлишкова, майже млява шкіра з надмірними шкірними складками на зап'ястях і шиколотках.
4. Посилення долонної зморшкуватості.
5. Виражена схильність до утворення синців з ризиком утворення підшкірних гематом і крововиливів.
6. Пупкова грижа.
7. Постнатальна затримка росту.
8. Короткі кінцівки, кисті й стопи.
9. Перинатальні ускладнення внаслідок ламкості сполучної тканини.

*Малі критерії:*

1. М'яка й тістоподібна текстура шкіри.
2. Гіперрозтяжність шкіри.
3. Атрофічні рубці.
4. Загальна гіпермобільність суглобів.
5. Ускладнення крихкості внутрішніх органів (наприклад, розрив сечового міхура, розрив діафрагми, пролапс прямої кишки).
6. Затримка моторного розвитку.
7. Остеопенія.
8. Гірсутизм.
9. Аномалії зубів.
10. Порушення рефракції (міопія, астигматизм).
11. Косоокість.

У пацієнта було виявлено такі великі діагностичні критерії: надзвичайну крихкість шкіри, черепно-лицеві риси, наявність поверхневих травм шкіри, зморшкуватість шкіри долонь, особливо при тривалому перебуванні їх у воді, схильність до екхімозів з ризиком підшкірних гематом і кровотеч. Мали місце такі другорядні діагностичні критерії: атрофічні рубці, порушення рефракції (міопія), дисплазія ясен гінгівального краю, гіпермобільність суглобів пальців і колінних суглобів.

У літературних джерелах описані деякі клінічні випадки, у яких пацієнти не мали типового перебігу dEDS (СЕД типу VIIC), оскільки в них були лише деякі ознаки захворювання, структура колагену була нормальною і в кДНК ADAMTS2 не було виявлено мутації [17, 20].

Для верифікації діагнозу в пацієнта наявні три основних критерії та чотири додаткових діагностичних критерії. Негативний результат генетичного тестування при dEDS, очевидно, зумовлений тим, що певні типи мутацій (наприклад, глибокі інтронні мутації) поки не можна виявити за допомогою стандартних діагностичних генетичних методів [6, 13].

## Висновки

Синдром Елерса — Данло є орфанним захворюванням, при якому в патологічний процес залучаються різні системи органів. Незважаючи на те, що діагноз

СЕД давно відомий і вивчається науковцями всього світу, діагностика підтипів залишається вкрай важкою. Дерматоспараксійний тип СЕД характеризується вираженим синдромом крихкості шкіри в комбінації з ураженням інших систем та органів. Можливе встановлення діагнозу за клінічними симптомами, але розширений пошук мутацій обов'язковий для всієї сім'ї. Вчасна верифікація захворювання дозволяє спрогнозувати перебіг захворювання й проводити менеджмент пацієнта, направлений на запобігання ускладненням. Завдяки медико-генетичному консультуванню сім'ї можна запобігти подальшим захворюванням членів родини.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці статті.

**Інформація про внесок кожного автора в підготовку статті.** Балацька Н.І. — ідея написання статті, отримання дозволу від батьків на публікацію, фото пацієнта, корекція тексту статті; Строй О.А., Гусинін П.В. — опис клінічного випадку; Гриневич І.В. — аналіз сімейного анамнезу, результатів генетичного тестування, написання вступу й обговорення статті; Медведєва О.П., Кирильчук К.Ю. — збір даних об'єктивного дослідження, анамнезу життя та захворювання, результатів додаткового дослідження.

## Список літератури

1. Beighton P., De Paepe A., Steinmann B et al. Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche. 1997. *Am. J. Med. Genet.* 1998. 77(1). 31-7. doi: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(19980428\)77:1<31::AID-AJMG8>3.0.CO;2-O](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8628(19980428)77:1<31::AID-AJMG8>3.0.CO;2-O).
2. Royce P.M., Steinmann B. *Connective tissue and its heritable disorders: molecular, genetic and medical aspects.* 2<sup>nd</sup> ed. New York: Wiley-Liss, Inc., 2002. 1190 p.
3. Ritelli M., Colombi M. *Molecular Genetics and Pathogenesis of Ehlers-Danlos Syndrome and Related Connective Tissue Disorders.* *Genes.* 2020. 11(5). 547. DOI.10.3390/genes11050547.
4. Malfait F., Castori M., Francomano C.A. et al. The Ehlers-Danlos syndromes. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2020 Jul 30. 6(1). 64. doi: 10.1038/s41572-020-0194-9. PMID: 32732924.
5. Hein L.C., DeGregory C.B., Umari F. Ehlers-Danlos Syndrome: It's Not Your Normal Hoofbeats. *J. Nurse Pract.* 2019. 15. 277-281. doi: 10.1016/j.nurpra.2019.01.006.
6. Song B., Yeh P., Harrell J. Systemic manifestations of Ehlers-Danlos syndrome. *Proceedings. Proc. (Bayl. Univ. Med. Cent.).* 2021. 34(1). 49-53. doi: 10.1080/08998280.2020.1805714.
7. Gensemer C., Burks R., Kautz S., Judge D.P., Lavalley M., Norris R.A. Hypermobile Ehlers-Danlos syndromes: Complex phenotypes, challenging diagnoses, and poorly understood causes. *Dev. Dyn.* 2021. 250(3). 318-344. doi: 10.1002/dvdy.220.
8. McGillis L., Mittal N., Santa Mina D. et al. Utilization of the 2017 diagnostic criteria for hEDS by the Toronto GoodHope Ehlers-Danlos syndrome clinic: A retrospective review. *Am. J. Med. Genet. A.* 2020 Mar. 182(3). 484-492. doi: 10.1002/ajmg.a.61459.
9. Van Damme T., Colman M., Syx D., Malfait F. The Ehlers-Danlos Syndromes against the Backdrop of Inborn Errors of Metabolism. *Genes (Basel).* 2022. 13(2). 265. doi: 10.3390/genes13020265.
10. Riley B. The Many Facets of Hypermobile Ehlers-Danlos Syndrome. *J. Am. Osteopath. Assoc.* 2020 Jan 1. 120(1). 30-32. doi: 10.7556/jaoa.2020.012.
11. Gensemer C., Burks R., Kautz S. Hypermobile et al. Ehlers-Danlos syndromes: Complex phenotypes, challenging diagnoses, and poorly understood causes. *Dev. Dyn.* 2021 Mar. 250(3). 318-344. doi: 10.1002/dvdy.220.
12. Malfait F., Francomano C., Byers P. et al. The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. *Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet.* 2017. 175(1). 8-26. doi: 10.1002/ajmg.c.31552.
13. Lapiere C.M., Lenaers A., Kohn L.D. Procollagen peptidase: an enzyme excising the coordination peptides of collagen. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 1971. 68. 3054-3058. doi: 10.1073/pnas.68.12.3054.
14. Lichtenstein J.R., Martin G.R., Kohn L.D., Byers P.H., McKusick V.A. Defect in conversion of procollagen to collagen in a form of Ehlers-Danlos syndrome. *Science.* 1973. 182. 298-299. doi: 10.1126/science.182.4109.298.
15. Smith L.T., Wertelecki W., Milstone L.M. Human dermatosparaxis: a form of Ehlers-Danlos syndrome that results from failure to remove the amino-terminal propeptide of type I procollagen. *Am. J. Hum. Genet.* 1992. 51(2). 235-44. PMID: PMC1682688.
16. Brady A.F., Demirdas S., Fournel-Gigleux S. et al. The Ehlers-Danlos syndromes, rare types. *Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet.* 2017. 175(1). 70-115. doi: 10.1002/ajmg.c.31550.
17. Van Damme T., Colige A., Syx D. et al. Expanding the clinical and mutational spectrum of the Ehlers-Danlos syndrome, dermatosparaxis type. *Genet. Med.* 2016. 18. 882-891. doi: 10.1038/gim.2015.188.
18. Olubajo F., Kaliaperumal C., Choudhari K.A. Vascular Ehlers-Danlos Syndrome: Literature review and surgical management of intracranial vascular complications. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2020 Jun. 193. 105775. doi: 10.1016/j.clineuro.2020.105775.
19. Malfait F. Vascular aspects of the Ehlers-Danlos Syndromes. *Matrix Biol.* 2018 Oct. 71-72. 380-395. doi: 10.1016/j.matbio.2018.04.013. Epub 2018 Apr 27.
20. Colige A., Nuytinck L., Hausser I. et al. Novel Types of Mutation Responsible for the Dermatosparactic Type of Ehlers-Danlos Syndrome (Type VIIC) and Common Polymorphisms in the ADAMTS2 Gene. *Journal of Investigative Dermatology.* 2004. 123(4). 656-663. doi: 10.1111/j.0022-202X.2004.23406.x.

Отримано/Received 25.07.2023

Рецензовано/Revised 01.09.2023

Прийнято до друку/Accepted 05.09.2023 ■

**Information about authors**

N.I. Balatska, MD, PhD, Professor of the Pediatrics Department 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: n.balatska@nmu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-5084-1268>.  
 O.A. Stroi, MD, PhD, Associate Professor of the Pediatrics Department 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: elena8012@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-6987-9178>.  
 I.V. Grynevych, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatrics, Private Higher Educational Institution "Kyiv Medical University", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-6535-7356>.  
 P.V. Husynin, intern student of State Institution "Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery National Academy of Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine  
 O.P. Medvedieva, Head of the pediatric department 1 of the consultative and diagnostic polyclinic, National Children's Specialized Hospital "Okhmatdyt" of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine  
 K.Yu. Kyrylchuk, Head of the pediatric department 2 of the consultative and diagnostic polyclinic, National Children's Specialized Hospital "Okhmatdyt" of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

**Conflicts of interests.** Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

**Author's contribution.** *Balatska N.I.* — the idea of the article, obtaining informed consent from parents for publication, photo of the patient, correction of the article; *Stroi O.A., Husynin P.V.* — description of the clinical case; *Grynevych I.V.* — analysis of family history, interpretation results of genetic testing, writing the introduction and discussion of the article; *Medvedieva O.P., Kyrylchuk K.Yu.* — a collection of objective research data, life and disease history, and additional laboratory and instrumental results.

**N.I. Balatska<sup>1</sup>, O.A. Stroi<sup>1</sup>, I.V. Grynevych<sup>2</sup>, P.V. Husynin<sup>3</sup>, O.P. Medvedieva<sup>4</sup>, K.Yu. Kyrylchuk<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>*Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine*

<sup>2</sup>*Kyiv Medical University, Kyiv, Ukraine*

<sup>3</sup>*Amosov National Institute of Cardio-Vascular Surgery National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine*

<sup>4</sup>*Consultative and Diagnostic Clinic of National Specialized Children's Hospital "Okhmatdyt" Health Ministry of Ukraine, Kyiv, Ukraine*

## Dermatosparaxis type of Ehlers-Danlos syndrome: case report

**Abstract. Background.** The dermatosparaxial type of Ehlers-Danlos syndrome (EDSDERMS, VIIC, dEDS) is an extremely rare disorder. To date, 15 patients with this type of Ehlers-Danlos syndrome are known worldwide. The purpose was to improve knowledge and spread data about the orphan connective tissue disease — dEDS — on the example of a patient from a family in which the father and two sons have the same type of lesions. **Materials and methods.** We report a 6-year-old patient as well as his father and sibling with clinical symptoms of the dEDS, which we diagnosed based on the main diagnostic criteria: extreme skin fragility, craniofacial features, superficial skin trauma, wrinkling of the palms, especially when they are exposed to water for a long time, and a tendency to ecchymosis with a risk of subcutaneous hematomas and bleeding. Secondary diagnostic criteria were represented by atrophic scars, refractive errors (myopia), gingival marginal dysplasia, hypermobility of the finger and knee joints. The informed consent of the patient's parents was obtained for the ex-

amination and publication of information, and the parents agreed to the publication of clinical photographs. **Results.** After laboratory and instrumental studies and consultations with related specialists (hematologist, geneticist, cardiologist, pediatrician, orthopedist, dermatologist), we excluded such diseases as Marfan syndrome, MASS-phenotype, congenital coagulopathies and thrombocytopathies, hemophilia, isolated vascular pathologies, as well as other types of Ehlers-Danlos syndrome and identified dEDS in the patient only clinically. Genetic testing did not reveal any pathological mutations or exonic deletions/duplications. The negative result of genetic testing in dEDS is due to the fact that certain types of mutations (e.g., deep intronic mutations) cannot always be detected by standard diagnostic genetic methods. **Conclusions.** It is possible to establish a diagnosis based on clinical symptoms, but an extended mutation search is mandatory for the entire family.

**Keywords:** orphan disease; Ehlers-Danlos syndrome; dermatosparaxis type; hemorrhagic syndrome; case report

Мостбауер Г.В.<sup>1</sup>, Карасевська Т.А.<sup>1</sup>, Антоненко Л.П.<sup>2</sup>, Руденко Ю.В.<sup>1</sup>, Безродний А.Б.<sup>1</sup><sup>1</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна<sup>2</sup>КНП «Олександрівська клінічна лікарня м. Києва», м. Київ, Україна

## Вплив пероральних антикоагулянтів на стан кісткової тканини (систематичний огляд літератури)

**Резюме. Актуальність.** Остеопороз є актуальним питанням сьогодення, оскільки впливає на якість і тривалість життя хворих, підвищує ризик низькоенергетичних переломів, що призводить до значних медичних, соціальних і економічних проблем. Однією з причин розвитку вторинного остеопорозу є застосування антагоністів вітаміну К і нових пероральних антикоагулянтів, використання яких зростає. **Метою** цього систематичного огляду був аналіз літературних даних стосовно впливу пероральних антикоагулянтів на стан кісткової тканини, ризик розвитку остеопорозу та його ускладнень з метою поліпшення поінформованості лікарів різного фаху. **Матеріали та методи.** Огляд наукової літератури проводили на основі аналізу міжнародних електронних наукометричних баз даних PubMed, Google Scholar, Scopus за період 2013–2023 рр., але з нього не виключали основні роботи, опубліковані раніше. Пошук здійснювали два незалежні автори. Для аналізу було відібрано 160 джерел, з них використано 53, які відповідали критеріям пошуку. **Результати.** Аналіз наукових робіт продемонстрував, що вплив антагоністів вітаміну К і нових пероральних антикоагулянтів на кісткову тканину та ризик розвитку низькоенергетичних переломів суперечливий. При порівнянні антагоністів вітаміну К і нових пероральних антикоагулянтів показано, що при використанні останніх спостерігали менший ризик розвитку малотравматичних переломів. **Висновки.** Більшість досліджень продемонстрували несприятливий вплив антагоністів вітаміну К на стан кісткової тканини. При прийомі нових пероральних антикоагулянтів спостерігали нижчий ризик переломів, ніж при використанні антагоністів вітаміну К, зокрема варфарину. З огляду на проаналізовані дані літератури рекомендовано при призначенні антагоністів вітаміну К чи нових пероральних антикоагулянтів також оцінювати ризик виникнення низькоенергетичних переломів.

**Ключові слова:** антагоністи вітаміну К; варфарин; остеопороз; низькоенергетичні переломи; нові пероральні антикоагулянти; систематичний літературний огляд

### Вступ

Остеопороз є серйозною проблемою для здоров'я, оскільки впливає на якість і тривалість життя та призводить до значних медичних, соціальних і економічних збитків [1, 2]. Захворювання характеризується порушенням мікроархітекtonіки кісткової тканини зі зменшенням кількості та/або якості трабекул і зниженням мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) [3]. Розрізняють первинний (інволюційний/постменопаузальний) і вторинний остеопороз, який розвивається внаслідок прийому лікарських препаратів, хвороб ендокринної системи, захворювань крові, нирок, шлунково-кишкового тракту тощо [4]. Вторинний остеопороз, викликаний прийомом ліків, не є рідкістю [3]. Як відомо, за умови остеопорозу підвищується

ризик низькоенергетичних переломів [1], які все частіше спостерігаються через значне постаріння населення [2], вони є причиною інвалідності й погіршення якості життя [3], призводять до зростання захворюваності та смертності (особливо в осіб літнього віку), що є значним соціально-економічним тягарем [5]. Варто підкреслити, що зменшити частоту виникнення атравматичних переломів можливо, але лише невелика частка осіб з групи ризику обстежується й отримує антиостеопоротичне лікування [1].

Однією з причин розвитку вторинного остеопорозу та зростання ризику низькоенергетичних переломів є прийом антагоністів вітаміну К (АВК), зокрема варфарину й нових пероральних антикоагулянтів (НПАК) [6, 7]. Ці препарати широко використовують для профі-



лактики й лікування тромбоемболічних ускладнень [8, 9], а збільшення їх застосування зумовлює важливість оцінки безпеки їх прийому [9]. Незважаючи на вивчення протягом тривалого часу впливу антикоагулянтів на кісткову тканину, основні механізми досі залишаються до кінця не з'ясованими [8]. Оскільки ці препарати зазвичай призначають літнім пацієнтам, уразливим як до фібриляції передсердь (ФП), так і до малотравматичних переломів, знання можливих наслідків прийому АВК, зокрема варфарину й НПАК, щодо ризику розвитку остеопорозу надзвичайно важливе [10].

**Мета нашого огляду** — систематичний аналіз літературних даних стосовно впливу пероральних антикоагулянтів на стан кісткової тканини, ризик розвитку остеопорозу та його ускладнень з метою поліпшення поінформованості лікарів різних спеціальностей.

## Матеріали та методи

Огляд наукової літератури проводили на ґрунті аналізу міжнародних електронних наукометричних баз даних PubMed, Google Scholar, Scopus за ключовими словами «антагоністи вітаміну К»; «варфарин»; «остеопороз»; «низькоенергетичні переломи»; «нові пероральні антикоагулянти»; «систематичний огляд». Він охоплював 2013–2023 рр., але з нього не виключали основні роботи, які були опубліковані раніше. Пошук здійснювали два незалежні автори. Для аналізу було відібрано 160 джерел, з них використано 53, які відповідали критеріям пошуку.

## Результати

### **Вплив антагоністів вітаміну К на стан кісткової тканини**

Варфарин і НПАК широко використовуються з метою профілактики тромбоемболічних ускладнень, зокрема, й при фібриляції передсердь (ФП) [11, 12], і для лікування тромбоемболічних подій [8]. Відомо, що варфарин та інші АВК пригнічують утворення вітамін-К-залежних факторів згортання крові, а вітамін К є важливим кофактором, необхідним для  $\gamma$ -карбоксілювання вітамін-К-залежних білків, включно з факторами згортання крові, остеокальцином (Bone Gla Protein, BGP, ключовий фактор формування кісткової матриці), матричним Gla-білком (MGP, інгібітор кальцифікації м'яких тканин у стінці судин) і білком Gas6 (запобігає апоптозу гладком'язових клітин судин) [13–16]. АВК перешкоджають  $\gamma$ -карбоксілюванню вітамін-К-залежних білків, тому спричиняють пригнічення активації білків кісткової тканини, зокрема остеокальцину, основного білка неколагенового кісткового матриксу [13]. Відомо, що остеокальцин зазнає посттрансляційного  $\gamma$ -карбоксілювання для активації кальцій-зв'язувальної функції білка, якому властива значна спорідненість із гідроксиапатитом і кальцієм. Остеокальцин діє як стимулятор диференціації та мінералізації кістки завдяки підвищенню активності фактора транскрипції родини Runx2 і лужної фосфатази. У разі недостатності вітаміну К або зниження активності ферменту вітамін-К-залежної карбокси-

лази остеокальцин може бути недокарбоксілюваним (ucOC) і мати нижчу спорідненість із гідроксиапатитом і спроможність зв'язуватися з кальцієм [14]. Окрім того, остеокальцин вважається маркером активності остеобластів, формування кісткової тканини й загальом її метаболізму [17]. Роль остеокальцину в кістковому матриксі є складною та залишається до кінця не з'ясованою [18].

Встановлено, що АВК підвищують циркулюючі рівні ucOC [12, 19], що може призводити до погіршення кількості та якості кісткової тканини, зниження МЩКТ і збільшення ризику переломів [13, 20]. До того ж зміна рівня вітамін-К-залежного матричного білка MGP (відомий як потужний інгібітор кальцифікації артерій і остеопорозу) під впливом терапії варфарином, ймовірно, може впливати на мінеральний метаболізм кістки, кальцифікацію судин і дисфункцію їх ендотелію. Таким чином, зниження рівня вітаміну К у крові може призводити до розвитку остеопорозу, кальцифікації судин і пригнічення ангиогенезу [12].

Окрім наведених вище білків наразі відомі й інші вітамін-К-залежні протеїни, серед яких білки, що впливають на стан кісткової тканини, як-от: специфічний білок блокування росту-6 (growth arrest-specific protein 6, Gas6), білок, багатий на Gla (GRP), який бере участь у ремоделюванні кісткової тканини й мінералізації судин; періостин і періостиноподібний фактор, два багаті на пролін білки Gla та два трансмембранні білки Gla, кістковий Gla-білок [21]. Дані літератури свідчать про те, що вітамін К також сприяє формуванню кістки та пригнічує її резорбцію [22], отже, впливає на кісткову тканину не тільки через зміну рівня Gla-білків. До того ж вітамін К позитивно впливає на формування кісткової тканини шляхом збільшення диференціації остеобластів і зниження апоптозу остеоцитів [23]. Крім того, вітамін К регулює позаклітинну мінералізацію матриці через  $\gamma$ -глутамілкарбоксілювання [24] та зменшує резорбцію кісткової тканини шляхом пригнічення диференціації остеокластів [23].

Відомо також, що варфарин не тільки погіршує вітамін-К-залежний баланс кальцію, але й порушує синергізм дії з вітаміном D у процесі формування кісткової тканини [25]. Однак питання про те, чи впливають такі зміни в синтезі білків кісткового матриксу при прийомі АВК на ризик переломів чи МЩКТ, залишається відкритим [8, 11, 26]. При порівнянні даних пацієнтів, які приймали варфарин, з тими, хто його не застосовував, отримані протилежні результати щодо впливу на кісткову тканину та частоту переломів. Одні науковці не продемонстрували зв'язку між прийомом варфарину й розвитком остеопорозу та низькоенергетичних переломів [27, 28], і навпаки, інші дослідники таку асоціацію встановили [29–31].

У дослідженні, проведеному В.Ф. Gage та співавт. за участі 4461 пацієнта із ФП (тривалість прийому варфарину > 1 року), скориговане відношення шансів (ВШ) переломів становило 1,25 (95% довірчий інтервал (ДІ): 1,06–1,48) порівняно з даними осіб, які не приймали варфарин. Незалежними предикторами низькоенер-

гетичних переломів були: збільшення віку (ВШ = 1,63; 95% ДІ: 1,47–1,80) на десятиліття; високий ризик падіння (ВШ = 1,78; 95% ДІ: 1,42–2,21); гіпертиреоз (ВШ = 1,77; 95% ДІ: 1,16–2,70); нервово-психічні захворювання (ВШ = 1,51; 95% ДІ: 1,28–1,78); зловживання алкоголем (ВШ = 1,50; 95% ДІ: 1,01–2,24). Фактори, для яких виявлений знижений ризик низькоенергетичних переломів, включали: афроамериканську расу (ВШ = 0,30; 95% ДІ: 0,18–0,51); чоловічу стать (ВШ = 0,54; 95% ДІ: 0,46–0,62) і застосування  $\beta$ -адреноблокаторів (ВШ = 0,84; 95% ДІ: 0,70–1,00) [30]. Ці дані підтверджують результати популяційного фармакоепідеміологічного дослідження типу «випадок — контроль». Після коригування поточне використання АВК асоціювалося з підвищеним ризиком будь-якого перелому (ВШ = 1,10; 95% ДІ: 1,03–1,18) [29]. А.Н. Abdulameer та співавт. встановили, що пацієнти, які приймали варфарин, вдвічі частіше мали вищий ризик остеопорузу порівняно з контрольною групою (КГ). Також встановлена негативна кореляція МЩКТ з віком та прийомом більшої дози варфарину й позитивна — з індексом маси тіла [31], що узгоджується з даними S. Yokoama та співавт.: за умови застосування варфарину встановлено вірогідний зв'язок з остеопорозом незалежно від статі [2]. За даними іншого дослідження, довгострокова терапія варфарином пов'язана із втратою МЩКТ і кальцифікацією судин у пацієнтів віком 60–80 років з артеріальною гіпертензією. Як маркери кісткового метаболізму визначали кісткову лужну фосфатазу (VAP), ucOC і ліганд рецепторного активатора ядерного фактора каппа В (RANKL). У групі пацієнтів, які приймали варфарин протягом принаймні 12 місяців, рівні ucOC ( $10,3 \pm 0,8$  проти  $3,4 \pm 0,9$  нг/мл;  $p < 0,01$ ), RANKL ( $0,60 \pm 0,06$  проти  $0,37 \pm 0,05$  нг/мл;  $p = 0,007$ ) були вірогідно вищими, ніж у КГ. Окрім того, індекс реактивної гіперемії, що відображає функцію ендотелію, був значно нижчим у пацієнтів, які приймали варфарин ( $1,48 \pm 0,11$  проти  $1,88 \pm 0,12$ ;  $p = 0,017$ ) [12]. Метою іншого перехресного дослідження було вивчення впливу довгострокового (у середньому 10 років) використання аценокумаролу на МЩКТ. Встановлено, що довгострокова антикоагуляція аценокумаролом вірогідно знижувала концентрацію остеокальцину порівняно з показниками в КГ ( $4,94 \pm 2,22$  проти  $10,68 \pm 4,5$  нг/мл;  $p < 0,001$ ), але не впливала на інші маркери кісткового метаболізму чи МЩКТ [32].

Протилежні результати були отримані N. Veronese та співавт. [33]. Відповідно до результатів цього дослідження АВК не підвищували проспективно оцінений ризик переломів (після коригування) порівняно з групою медичного контролю (із захворюваннями) і не знижували МЩКТ. Результати дослідження, проведеного D. Misra та співавт. за участі понад 20 000 пацієнтів із ФП, показали, що тривале застосування варфарину літніми людьми ( $\geq 65$  років) не пов'язане з підвищеним ризиком низькоенергетичних переломів стегнової кістки, тіл хребців і кісток передпліччя: при застосуванні варфарину  $\geq 1$  року відносний ризик (ВР) = 0,92

(95 % ДІ: 0,77–1,10), а при прийомі  $\geq 3$  років ВР = 1,12 (95 % ДІ: 0,88–1,43) [28]. Також за даними метааналізу [27] 23 досліджень не отримано підвищення ризику переломів у пацієнтів, які приймали АВК порівняно з КГ (об'єднане ВШ = 1,01; 95% ДІ: 0,89–1,14) або з тими пацієнтами, які застосовували НПАК (об'єднане ВШ = 0,95; 95% ДІ: 0,78–1,15). Однак при прийомі АВК порівняно з КГ ризик переломів був незначно підвищений у жінок (об'єднане ВШ = 1,11; 95% ДІ: 1,02–1,21) і у осіб  $\geq 65$  років (об'єднане ВШ = 1,07; 95% ДІ: 1,01–1,14).

Варто зазначити, що клінічні дослідження мали певні обмеження, як-от: різна тривалість лікування варфарином, відмінності досліджуваних популяцій, оцінка МЩКТ і переломів у різних ділянках скелета [26].

### **Вплив нових пероральних антикоагулянтів на стан кісткової тканини**

Застосування НПАК значно розширило можливості антикоагулянтної терапії [34]. НПАК, включно з інгібіторами тромбіну або інгібіторами фактора Ха (дабігатран, апіксабан, ривароксабан і едоксабан), рекомендовані, зокрема, як препарати першої лінії для тромбопрофілактики у хворих на ФП [25]. До того ж прийом НПАК асоціювався з меншим ризиком ішемічного інсульту/системної емболії та великої кровотечі порівняно з варфарином [35]. З часу широкого використання НПАК у людей літнього віку дослідження ризику переломів при їх прийомі стало важливою клінічною проблемою [36]. Проте механізми впливу НПАК на кістковий метаболізм не з'ясовані [11]. Оскільки НПАК не впливають на метаболізм вітаміну К [15], зокрема й на остеокальцин, чи підвищують вони ризик переломів, остаточно ще не визначено [25].

Варто відзначити, що власне ФП визначається як самостійний фактор ризику низькоенергетичних переломів і смерті після перелому. Протягом періоду спостереження (у середньому 48 міс.) частота переломів була вищою у пацієнтів з ФП порівняно з хворими без ФП (3,20 проти 2,18 на 100 людино-років відповідно). У багатфакторному регресійному аналізі Кокса ФП асоціювалася з переломом незалежно від інших факторів ризику (скориговане ВР = 1,21; 95% ДІ: 1,0–1,41;  $p = 0,03$ ). Рівень смертності після перелому був значно вищим у пацієнтів з ФП, ніж у хворих без ФП (скориговане ВР = 1,92; 95% ДІ: 1,35–3,27;  $p = 0,016$ ). У пацієнтів з ФП літній вік, жіноча стать, недостатня маса тіла (індекс маси тіла  $< 18,5$  кг/м<sup>2</sup>), знижена фізична активність (вправи  $< 3$  разів на тиждень), інсульт або транзиторна ішемічна атака в анамнезі, застосування тiazидних діуретиків, седативних засобів та вищі показники за шкалою CHA2DS2-VASc ( $\geq 2$  бали) були пов'язані з більшою частотою переломів [37].

Деякі дослідження продемонстрували, що НПАК не впливають на кістковий метаболізм, зокрема, й на збільшення ризику переломів кісток порівняно з варфарином [6, 7, 36, 38, 39] і не спричиняють розвитку остеопорузу [38]. Ці дані підтверджені результатами мультиметодологічного аналізу, відповідно до якого ви-

користання варфарину, а не НПАК вірогідно пов'язане з розвитком остеопорозу незалежно від статі [2]. Водночас існують дослідження, які не виявили вірогідної різниці у ризику виникнення переломів при прийомі варфарину і НОАК [35, 40, 41].

У табл. 1 наведені результати досліджень щодо впливу на стан кісткової тканини й ризик низькоенергетичних переломів при застосуванні АВК і НПАК.

Дослідження на тваринах зв'язку НПАК з розвитком остеопорозу показали, що НПАК чинять менший негативний вплив на стан кісткової тканини, ніж варфарин [15, 19, 46]. Експериментальне дослідження на щурах продемонструвало перевагу дабігатрану над варфарином щодо маркерів ремоделювання кісткової тканини. Гістоморфометричний аналіз стегнової кістки та хребців показав вірогідне зменшення об'єму кістки

**Таблиця 1. Порівняння впливу АВК і НПАК на стан кісткової тканини й ризик низькоенергетичних переломів**

Автори дослідження, рік публікації	Тип дослідження	Кількість пацієнтів	Антикоагулянти	Результати
Lucenteforte E. та співавт., 2017 [41]	Когортне дослідження	16 850 хворих з ФП	14,5 % пацієнтів приймали прямі інгібітори фактора Ха, 7,6 % — дабігатран і 77,7 % — варфарин	Не виявлено вірогідних відмінностей щодо зв'язку з переломами при порівнянні НПАК з варфарином. Однак при прийомі варфарину частота переломів була значно вищою у жінок і осіб віком $\geq 75$ років
Bengtson L.G. та співавт., 2017 [40]	Аналіз даних бази MarketScan, США, 2009–2012 рр.	145 666 хворих із ФП	32 918 пацієнтів приймали дабігатран, 3301 — ривароксабан, 109 447 — варфарин	Після багатофакторного коригування не виявлено відмінностей ризику переломів стегнової кістки/таза (скориговане ВР = 1,02; 95% ДІ: 0,80–1,30) у пацієнтів, які приймали дабігатран порівняно з варфарином
Gu Z.C. та співавт., 2018 [36]	Систематичний огляд і метааналіз 12 рандомізованих контрольованих досліджень	89 549 хворих з ФП і венозною тромбоемболією	44 816 пацієнтів отримували НПАК, 44 733 — варфарин	Застосування НПАК асоційовано з меншим ризиком переломів порівняно з варфарином, але з відносно низьким абсолютним зниженням ризику (ВР = 0,82; 95% ДІ: 0,73–0,93, $p = 0,001$ )
Wu X. та співавт., 2021 [25]	Метааналіз 10 досліджень	474 249 хворих з ФП	НПАК і АВК	У пацієнтів, які приймали НПАК, порівняно з тими, хто використовував АВК, спостерігали зниження ризику будь-яких переломів (ВР = 0,80; 95% ДІ: 0,70–0,91) незалежно від статі. При прийомі НПАК відмічали зниження ризику остеопоротичних переломів (ВР = 0,63; 95% ДІ: 0,47–0,84) порівняно з тими, хто отримував АВК
Khanra D. та співавт., 2021 [7]	Метааналіз 10 досліджень	321 844 хворі з ФП	148 751 пацієнт приймав АВК, 173 093 — НПАК	При прийомі НПАК порівняно з АВК спостерігали значно менший ризик остеопоротичних переломів (ВШ = 0,77; 95% ДІ: 0,70–0,86). Ймовірність їх розвитку була найвищою для АВК і найнижчою для апіксабану
H.K. Huang та співавт., 2020 [43]	Ретроспективне когортне дослідження	17 008 хворих із ФП	8504 пацієнти приймали НПАК (дабігатран, ривароксабан, апіксабан), 8504 — варфарин	Порівняно з варфарином прийом НПАК асоціювався зі зниженням ризику остеопорозу (скориговане ВР = 0,82; 95% ДІ: 0,68–0,97)
Huang H.K. та співавт., 2021 [44]	Систематичний огляд і метааналіз 29 досліджень	388 209 хворих	НПАК, варфарин	Пацієнти, які отримували НПАК, мали нижчий ризик переломів, ніж ті, хто приймав варфарин (об'єднаний ВР = 0,84; 95% ДІ: 0,77–0,91; $p < 0,001$ ), з низькою гетерогенністю ( $I^2 = 38,9\%$ )
Tsai S.H.L. та співавт., 2022 [45]	Метааналіз 31 дослідження	455 343 хворі з ФП і венозною тромбоемболією	НПАК, варфарин	Порівняно з варфарином ризик будь-яких переломів був найнижчим при застосуванні апіксабану (ВР = 0,59; 95% ДІ: 0,48–0,73), надалі за зростанням: ривароксабану (ВР = 0,72; 95% ДІ: 0,60–0,86), едоксабану (ВР = 0,88; 95% ДІ: 0,62–1,23) і дабігатрану (ВР = 0,90; 95% ДІ: 0,75–1,07)
Xie X. та співавт., 2022 [6]	Метааналіз 6 досліджень	351 208 хворих з ФП	НПАК, варфарин	Пацієнти, які отримували НПАК, мали нижчий ризик будь-яких переломів порівняно з пацієнтами, які отримували варфарин (ВР = 0,82; 95% ДІ: 0,74–0,91). Аналіз щодо кожного окремого НПАК показав, що апіксабан і ривароксабан пов'язані з меншим ризиком будь-яких переломів порівняно з варфарином (ВР = 0,75; 95% ДІ: 0,60–0,92, і ВР = 0,79; 95% ДІ: 0,71–0,88 відповідно)

та значне розділення трабекул у шурів, які отримували варфарин. При аналізі кісткової тканини хребців трабекулярне число було вищим у шурів, які отримували дабігатран. Активність остеобластів і параметри резорбції були подібними у групах, за винятком глибини максимальної ерозії, яка була більшою у шурів, які отримували варфарин, що може свідчити про вищу активність остеокластів. Лікування варфарином також асоціювалося з підвищеною швидкістю формування кісткової тканини/кісткової поверхні, при цьому посилення обміну кісткової тканини характеризувалося збільшенням циклів ремоделювання з підвищеною активністю остеокластів. Ці результати свідчать про те, що дабігатран має кращий профіль безпеки щодо стану кісткової тканини порівняно з варфарином, оскільки останній призводить до зменшення розміру та структури трабекул, посилення швидкості обміну кісткової тканини та зменшення мінералізації. Потенційно такі відмінності можуть зумовлювати меншу частоту переломів у пацієнтів, які приймають дабігатран. Окрім того, не було виявлено відмінностей між експериментальними групами щодо відкладення кальцію в аорті чи клубових артеріях [15].

Результати іншого експериментального дослідження показали, що ривароксабан не погіршував консолідацію переломів стегнових кісток у шурів. У групі лікування ривароксабаном у зоні перелому реєстрували більшу кісткову мозоль і незначне підвищення крайової МЩКТ порівняно з КГ [46]. Також встановлено, що едоксабан не впливав на продукцію Glacosteocalcin у шурів [19].

Цікавими є результати деяких клінічних досліджень, що порівнювали вплив НПАК і варфарину на біохімічні показники ремоделювання кісткової тканини. Зміна варфарину на ривароксабан була пов'язана зі збільшенням рівня маркерів формування кісткової тканини та зниженням рівня маркерів кісткової резорбції у пацієнтів з ФП. Також спостерігали значне підвищення рівня ВАР у сироватці порівняно з вихідним рівнем (від  $12,5 \pm 4,6$  до  $13,4 \pm 4,1$  ОД/л,  $p < 0,01$ ) і навпаки — значне зниження рівня ucOC у сироватці крові (від  $9,5 \pm 5,0$  до  $2,7 \pm 1,3$  нг/мл,  $p < 0,01$ ). Окрім того, отримано вірогідну негативну кореляцію між базовими значеннями та 6-місячними змінами рівня ucOC у групі з високим ucOC ( $r = -0,97$ ,  $p < 0,01$ ). Також продемонстровано зниження сироваткового рівня остеопонтину (з  $268,3 \pm 46,8$  до  $253,4 \pm 47,1$  нг/мл,  $p < 0,01$ ), індексу аугментації та швидкості поширення пульсової хвилі після 6 місяців лікування ривароксабаном (з  $33,9 \pm 18,4$  до  $24,7 \pm 18,4$  %,  $p = 0,04$ ; з  $1638,8 \pm 223,0$  до  $1613,0 \pm 250,1$  м/с,  $p = 0,03$  відповідно) [16]. У дослідженні С. Тресесо-Lobato та співавт. встановлено зв'язок із прийомом АВК (особливо аценокумаролу) і остеопорозом, чого не знайдено при застосуванні НПАК (коефіцієнт помилкових результатів,  $FDR < 0,001$ ) [38]. Ці дані підтверджують результати ретроспективного когортного дослідження, проведеного на Тайвані. Продемонстровано, що прийом НПАК асоційований з нижчим ризиком остео-

порозу, ніж при застосуванні варфарину. Окрім того, значно нижчий ризик розвитку остеопорозу спостерігали у підгрупах, які отримували ривароксабан (скориговане ВР = 0,68; 95% ДІ 0,55–0,83) та апіксабан (скориговане ВР = 0,38; 95% ДІ 0,22–0,66), але не в підгрупі дабігатрану (скориговане ВР = 1,04; 95% ДІ 0,85–1,27) [43].

За даними рандомізованого контрольованого дослідження *The Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial fibrillation—Thrombolysis in Myocardial Infarction 48 (ENGAGE AF-TIMI 48)*, при прийомі високих доз едоксабану порівняно з варфарином спостерігали зниження ризику переломів (ВР = 0,88; 95% ДІ: 0,75–1,03) у пацієнтів з ФП та підвищенням ризиком падіння [47]. Результати іншого випробування показали зниження ризику переломів при лікуванні дабігатраном, ривароксабаном і апіксабаном порівняно з варфарином [10].

У когортному дослідженні вивчали вплив варфарину й НОАК (дабігатрану етексилат, ривароксабан і апіксабан) у 167 275 пацієнтів із ФП. При використанні регресійної моделі пропорційних ризиків Кокса, скоригованої за багатьма параметрами, встановлено, що пацієнти, які перебували на прийомі НПАК, порівняно з тими, хто приймав варфарин, мали менший ризик переломів, що потребували госпіталізації (ВР = 0,87; 95% ДІ: 0,79–0,96), і всіх клінічних переломів (ВР = 0,93; 95% ДІ: 0,88–0,98), тоді як зв'язок із переломами стегнової кістки (ВР = 0,91; 95% ДІ: 0,78–1,07) не був статистично значущим. При порівнянні окремих НПАК із варфарином кращі результати були отримані для апіксабану (для переломів стегнової кістки: ВР = 0,67; 95% ДІ: 0,45–0,98; для переломів, що потребували госпіталізації: ВР = 0,60; 95% ДІ: 0,47–0,78; для всіх переломів: ВР = 0,86; 95% ДІ: 0,75–0,98). Таким чином, використання НОАК, зокрема апіксабану, порівняно з варфарином було пов'язане з меншим ризиком переломів. Необхідно зазначити, що цей зв'язок був більш виражений у хворих з остеопорозом. Враховуючи потенційний несприятливий вплив варфарину на здоров'я кісток, такі результати свідчать про те, що слід з обережністю призначати варфарин пацієнтам з ФП та високим ризиком переломів [11]. Ці висновки про те, що варфарин пов'язаний із більшим ризиком переломів порівняно з НПАК, узгоджуються з даними ретроспективного когортного дослідження, проведеного в Гонконзі, які продемонстрували вищий ризик переломів при застосуванні варфарину, ніж дабігатрану, у пацієнтів з ФП. Результати регресійного аналізу Пуассона показали, що застосування дабігатрану було пов'язане зі значно нижчим ризиком низькоенергетичних переломів порівняно з варфарином (0,7 проти 1,1 на 100 людино-років; різниця абсолютних ризиків (*absolute risk difference, ARD*) на 100 людино-років –0,68 (95% ДІ: від –0,38 до –0,86); коефіцієнт частоти захворюваності 0,38 (95% ДІ: 0,22–0,66)). Зв'язок із нижчим ризиком переломів був статистично значущим в осіб з падіннями, переломами або обома в анамнезі (дабігатран проти варфарину, 1,6 проти 3,6 на 100 людино-ро-

ків; ARD на 100 людино-років  $-3,15$  (95% ДІ: від  $-2,40$  до  $-3,45$ ); коефіцієнт частоти захворюваності  $0,12$  (95% ДІ:  $0,04-0,33$ ) [39].

При порівнянні різних НПАК у популяційному когортному дослідженні після 2-річного спостереження не отримано вірогідних відмінностей частоти остеопору, переломів тіл хребців чи стегнової кістки серед тих пацієнтів із ФП, хто отримував дабігатран, ривароксабан або апіксабан. Проте аналіз у підгрупах показав, що хворі, які приймали дабігатран, мали вищу частоту остеопору та переломів стегнової кістки порівняно тими, хто застосовував ривароксабан і апіксабан (у випадках супутнього захворювання периферичних артерій або перелому стегнової кістки в анамнезі,  $p$  для взаємодії:  $0,004$  та  $0,03$  відповідно) [48]. Дані інших досліджень і метааналізів підтверджують нижчий ризик будь-яких переломів та низькоенергетичних переломів при застосуванні НПАК порівняно з варфарином у пацієнтів з ФП [49–51]. Проте P. Mongkhone та співавт. при порівнянні НПАК не спостерігали жодних відмінностей щодо ризику переломів [49]. Цікаві результати отримали науковці, які показали сприятливий вплив НПАК на остеогенез і ендотеліальну функцію. L. Dalle Carbonare та співавт. продемонстровано суттєве підвищення експресії остеогенних генів RUNX2 (5,5-кратне збільшення,  $p < 0,05$ ) і SPARC (2,6-кратне збільшення,  $p < 0,05$ ) через три місяці після початку терапії НПАК [52].

Протилежні результати отримані у перехресному обсерваційному дослідженні, у якому показано, що АВК та НПАК негативно впливають на кісткову тканину. Пацієнти, які приймали ці антикоагулянти, мали нижчу МЩКТ і показник якості кісткової тканини (*trabecular bone score* — TBS) порівняно з КГ. Цей негативний вплив на кісткову тканину був більш виражений при застосуванні варфарину, але також спостерігався і при прийомі НПАК. Середній показник TBS прогресивно знижувався від КГ до групи пацієнтів, які приймали НПАК, і до тих, хто використовував варфарин ( $1,32 \pm 0,112$ ,  $1,264 \pm 0,138$  і  $1,203 \pm 0,112$  од. відповідно;  $p < 0,001$ ) [42].

Слід відзначити, що у випадках, коли призначення інших антикоагулянтів є можливим варіантом, докази щодо впливу варфарину на стан кісткової тканини, хоч і суперечливі, можуть бути використані при виборі антикоагулянту: варфарин чи НПАК. Як зазначено вище, вплив варфарину на кісткову тканину пов'язаний зі зниженням МЩКТ і підвищеним ризиком переломів, але питання, чи різні антикоагулянти негативно впливають на кісткову тканину, залишаються зоною невизначеності [15, 26, 34, 46]. Відсутність суттєвого впливу НПАК на розвиток остеопору дає підстави вважати їх безпечнішими, ніж АВК [12, 38]. Наведені вище результати зумовлюють необхідність проведення рандомізованих контрольованих досліджень для подальшого з'ясування впливу НПАК (при порівнянні з АВК) на стан кісткової тканини, оскільки наразі неможливо зробити висновок через розрізнені докази й обмеження досліджень [53]. Окрім того, слід мати на увазі, що

кожний НПАК може чинити свій власний вплив на процеси ремоделювання кісткової тканини, а не тільки не мати АВК-негативного ефекту [43].

## Висновки

Дані літератури щодо впливу АВК і НПАК на метаболізм кісткової тканини, ризик виникнення остеопору та низькоенергетичних переломів суперечливі. Більшість досліджень продемонстрували несприятливий вплив АВК на стан кісткової тканини. Так, АВК знижують МЩКТ і підвищують ризик переломів. При прийомі НПАК спостерігали нижчий ризик переломів, ніж при використанні варфарину. На сьогодні НПАК є безпечнішими щодо впливу на стан кісткової тканини порівняно з АВК, зокрема варфарином. При призначенні антикоагулянтної терапії вибір препарату повинен базуватися й на оцінці ризику низькоенергетичних переломів. Для пацієнтів, у яких високий ризик переломів і необхідне тривале лікування антикоагулянтами, НПАК є кращою альтернативою варфарину. Однак необхідні подальші дослідження щодо впливу АВК і НПАК на кістковий метаболізм, розвиток остеопору та його ускладнень.

**Конфлікт інтересів та фінансування.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

**Інформація про внесок кожного автора.** *Мостбайер Г.В.* — концепція і дизайн огляду, збір і аналіз отриманих даних, написання і редагування статті; *Карасевська Т.А.* — збір і аналіз отриманих даних, редагування статті; *Антоненко Л.П.* — аналіз отриманих даних та інтерпретація; *Руденко Ю.В.* — аналіз отриманих даних і редагування статті; *Безродний А.Б.* — оформлення і редагування статті.

## Список літератури

1. Camacho P.M., Petak S.M., Binkley N. et al. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis-2020 Update. *Endocrine Practice*. 2020 May. 26 (Suppl 1). 1-46. doi: 10.4158/GL-2020-0524SUPPL.
2. Yokoyama S., Ieda S., Nagano M. et al. Association between oral anticoagulants and osteoporosis: Real-world data mining using a multi-methodological approach. *Int. J. Med. Sci.* 2020 Feb 4. 17(4). 471-479. doi: 10.7150/ijms.39523.
3. Sobh M.M., Abdalbary M., Elnagar S. et al. Secondary Osteoporosis and Metabolic Bone Diseases. *J. Clin. Med.* 2022 Apr 24. 11(9). 2382. doi: 10.3390/jcm11092382.
4. Вторинний остеопороз: монографія. Під ред. Поворознюка В.В., Григор'євої Н.В., Дедух Н.В. Кропивницький: Поліум, 2021. 524 с.
5. Bliuc D., Alarkawi D., Nguyen T.V., Eisman J.A., Center J.R. Risk of subsequent fractures and mortality in elderly women and men with fragility fractures with and without osteoporotic bone density: the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. *J. Bone Miner. Res.* 2015 Apr. 30(4). 637-646. doi: 10.1002/jbmr.2393.

6. Xie X., Liu Y., Li J. et al. Fracture risks in patients with atrial fibrillation treated with different oral anticoagulants: a meta-analysis and systematic review. *Age Ageing*. 2022 Jan 6. 51(1). afab264. doi: 10.1093/ageing/afab264.
7. Khanra D., Mukherjee A., Deshpande S. et al. A Network Meta-Analysis Comparing Osteoporotic Fracture among Different Direct Oral Anticoagulants and Vitamin K Antagonists in Patients with Atrial Fibrillation. *J. Bone Metab.* 2021 May. 28(2). 139-150. doi: 10.11005/jbm.2021.28.2.139.
8. Signorelli S.S., Scuto S., Marino E., Giusti M., Xourafa A., Gaudio A. Anticoagulants and Osteoporosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2019 Oct 24. 20(21). 5275. doi: 10.3390/ijms20215275.
9. Franchini M., Liumbruno G.M., Bonfanti C., Lippi G. The evolution of anticoagulant therapy. *Blood Transfus.* 2016 Mar. 14(2). 175-84. doi: 10.2450/2015.0096-15.
10. Huang H.K., Liu P.P., Hsu J.Y. et al. Fracture risks among patients with atrial fibrillation receiving different oral anticoagulants: a real-world nationwide cohort study. *Eur. Heart J.* 2020 Mar 7. 41(10). 1100-1108. doi: 10.1093/eurheartj/ehz952.
11. Lutsey P.L., Norby F.L., Ensrud K.E. et al. Association of Anticoagulant Therapy With Risk of Fracture Among Patients With Atrial Fibrillation. *JAMA Intern. Med.* 2020 Feb 1. 180(2). 245-253. doi: 10.1001/jamainternmed.2019.5679.
12. Namba S., Yamaoka-Tojo M., Hashikata T. et al. Long-term warfarin therapy and biomarkers for osteoporosis and atherosclerosis. *BBA Clin.* 2015 Aug 12. 4. 76-80. doi: 10.1016/j.bbacli.2015.08.002.
13. Watts N.B. Adverse bone effects of medications used to treat non-skeletal disorders. *Osteoporos Int.* 2017 Oct. 28(10). 2741-2746. doi: 10.1007/s00198-017-4171-4.
14. Нішкунмай О.І., Мостбауер Г.В., Алексеєнко О.О., Москаленко К.І., Лазарєв П.О., Шевчук М.І. Артеріальна жорсткість, кальцифікація судин та остеопороз — спільні механізми взаємодії. *Біль. Суглоби. Хребет.* 2022. 12(2). 81-91. doi: 0.22141/pjs.12.2.2022.333.
15. Fusaro M., Dalle Carbonare L., Dusso A. et al. Differential Effects of Dabigatran and Warfarin on Bone Volume and Structure in Rats with Normal Renal Function. *PLoS One.* 2015 Aug 4. 10(8). e0133847. doi: 10.1371/journal.pone.0133847.
16. Namba S., Yamaoka-Tojo M., Kakizaki R. et al. Effects on bone metabolism markers and arterial stiffness by switching to rivaroxaban from warfarin in patients with atrial fibrillation. *Heart Vessels.* 2017 Aug. 32(8). 977-982. doi: 10.1007/s00380-017-0950-2.
17. Shetty S., Kapoor N., Bondu J.D., Thomas N., Paul T.V. Bone turnover markers: Emerging tool in the management of osteoporosis. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2016 Nov-Dec. 20(6). 846-852. doi: 10.4103/2230-8210.192914.
18. Zoch M.L., Clemens T.L., Riddle R.C. New insights into the biology of osteocalcin. *Bone.* 2016 Jan. 82. 42-9. doi: 10.1016/j.bone.2015.05.046.
19. Morishima Y., Kamisato C., Honda Y., Furuogohri T., Shibano T. The effects of warfarin and edoxaban, an oral direct factor Xa inhibitor, on gammacarcinoma-related osteocalcin and undercarboxylated osteocalcin (uc-osteocalcin) in rats. *Thromb. Res.* 2013 Jan. 131(1). 59-63. doi: 10.1016/j.thromres.2012.08.304.
20. Azuma K., Shiba S., Hasegawa T. et al. Osteoblast-Specific  $\gamma$ -Glutamyl Carboxylase-Deficient Mice Display Enhanced Bone Formation With Aberrant Mineralization. *J. Bone Miner. Res.* 2015 Jul. 30(7). 1245-54. doi: 10.1002/jbmr.2463.
21. Fusaro M., Cianciolo G., Brandi M.L. et al. Vitamin K and Osteoporosis. *Nutrients.* 2020 Nov 25. 12(12). 3625. doi: 10.3390/nu12123625.
22. Akbari S., Rasouli-Ghahroudi A.A. Vitamin K and Bone Metabolism: A Review of the Latest Evidence in Preclinical Studies. *Biomed Res. Int.* 2018 Jun 27. 2018. 4629383. doi: 10.1155/2018/4629383.
23. Villa J.K.D., Diaz M.A.N., Pizziolo V.R., Martino H.S.D. Effect of vitamin K in bone metabolism and vascular calcification: A review of mechanisms of action and evidences. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2017 Dec 12. 57(18). 3959-3970. doi: 10.1080/10408398.2016.1211616.
24. Lombardi G., Perego S., Luzi L., Banfi G. A four-season molecule: osteocalcin. Updates in its physiological roles. *Endocrine.* 2015 Mar. 48(2). 394-404. doi: 10.1007/s12020-014-0401-0.
25. Wu X., Hu L., Liu J., Gu Q. Association of Direct Oral Anticoagulants vs. Vitamin K Antagonists With Fractures in Atrial Fibrillation Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Cardiovasc. Med.* 2021 Jul 22. 8. 713187. doi: 10.3389/fcvm.2021.713187.
26. Trost S., Tesfaye N., Harindhanavudhi T. The interplay between bone and heart health as reflected in medication effects: A narrative review. *Womens Health (Lond).* 2023 Jan-Dec. 19. 17455057231165549. doi: 10.1177/17455057231165549.
27. Fiordellisi W., White K., Schweizer M. A Systematic Review and Meta-analysis of the Association Between Vitamin K Antagonist Use and Fracture. *J. Gen. Intern. Med.* 2019 Feb. 34(2). 304-311. doi: 10.1007/s11606-018-4758-2.
28. Misra D., Zhang Y., Peloquin C., Choi H.K., Kiel D.P., Neogi T. Incident long-term warfarin use and risk of osteoporotic fractures: propensity-score matched cohort of elders with new onset atrial fibrillation. *Osteoporos. Int.* 2014 Jun. 25(6). 1677-84. doi: 10.1007/s00198-014-2662-0.
29. Rejnmark L., Vestergaard P., Mosekilde L. Fracture risk in users of oral anticoagulants: a nationwide case-control study. *Int. J. Cardiol.* 2007 Jun 12. 118(3). 338-44. doi: 10.1016/j.ijcard.2006.07.022.
30. Gage B.F., Birman-Deych E., Radford M.J., Nilase-na D.S., Binder E.F. Risk of osteoporotic fracture in elderly patients taking warfarin: results from the National Registry of Atrial Fibrillation 2. *Arch. Intern. Med.* 2006 Jan 23. 166(2). 241-6. doi: 10.1001/archinte.166.2.241.
31. Abdulameer A.H., Sulaiman S.A.B.S., Kader M.B.S.A. An Assessment of Osteoporotic Conditions

- among Users and Non-Users of Warfarin: A Case-Control Study. *J. Clin. Diagn. Res.* 2017 Mar. 11(3). OC21-OC24. doi: 10.7860/JCDR/2017/23829.9483.
32. Sawicka-Powierza J., Jablonska E., Ratajczak-Wrona W. et al. Bone Metabolism Markers and Bone Mineral Density in Patients on Long-Term Acenocoumarol Treatment: A Cross-Sectional Study. *J. Clin. Med.* 2018 Oct 20. 7(10). 372. doi: 10.3390/jcm7100372.
33. Veronese N., Bano G., Bertozzo G. et al. Vitamin K antagonists' use and fracture risk: results from a systematic review and meta-analysis. *J. Thromb. Haemost.* 2015 Sep. 13(9). 1665-75. doi: 10.1111/jth.13052.
34. Huisman M.V., Rothman K.J., Paquette M. et al. GLORIA-AF Investigators. The Changing Landscape for Stroke Prevention in AF: Findings From the GLORIA-AF Registry Phase 2. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017 Feb 21. 69(7). 777-785. doi: 10.1016/j.jacc.2016.11.061.
35. Chan Y.H., Lee H.F., See L.C. et al. Effectiveness and Safety of Four Direct Oral Anticoagulants in Asian Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Chest.* 2019 Sep. 156(3). 529-543. doi: 10.1016/j.chest.2019.04.108.
36. Gu Z.C., Zhou L.Y., Shen L. et al. Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants vs. Warfarin at Risk of Fractures: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Pharmacol.* 2018 Apr 10. 9. 348. doi: 10.3389/fphar.2018.00348.
37. Kim D., Yang P.S., Kim T.H. et al. Effect of Atrial Fibrillation on the Incidence and Outcome of Osteoporotic Fracture — A Nationwide Population-Based Study. *Circ. J.* 2018 Jul 25. 82(8). 1999-2006. doi: 10.1253/circj.CJ-17-1179.
38. Treceño-Lobato C., Jiménez-Serranía M.I., Martínez-García R., Corzo-Delibes F., Martín Arias L.H. New Anticoagulant Agents: Incidence of Adverse Drug Reactions and New Signals Thereof. *Semin. Thromb. Hemost.* 2019 Mar. 45(2). 196-204. doi: 10.1055/s-0038-1657783.
39. Lau W.C., Chan E.W., Cheung C.L. et al. Association Between Dabigatran vs Warfarin and Risk of Osteoporotic Fractures Among Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *JAMA.* 2017 Mar 21. 317(11). 1151-1158. doi: 10.1001/jama.2017.1363.
40. Bengtson L.G.S., Lutsey P.L., Chen L.Y., MacLennan R.F., Alonso A. Comparative effectiveness of dabigatran and rivaroxaban versus warfarin for the treatment of non-valvular atrial fibrillation. *J. Cardiol.* 2017 Jun. 69(6). 868-876. doi: 10.1016/j.jicc.2016.08.010.
41. Lucenteforte E., Bettiol A., Lombardi N., Mugelli A., Vannacci A. Risk of bone fractures among users of oral anticoagulants: An administrative database cohort study. *Eur. J. Intern. Med.* 2017 Oct. 44. e30-e31. doi: 10.1016/j.ejim.2017.07.022.
42. Nalevaiko J.Z., Marques J.V.O., Oliveira M.F. et al. Bone density and quality in patients treated with direct-acting oral anticoagulants versus warfarin. *Bone.* 2021 Sep. 150. 116000. doi: 10.1016/j.bone.2021.116000.
43. Huang H.K., Liu P.P., Hsu J.Y. et al. Risk of Osteoporosis in Patients With Atrial Fibrillation Using Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants or Warfarin. *J. Am. Heart Assoc.* 2020 Jan 21. 9(2). e013845. doi: 10.1161/JAHA.119.013845.
44. Huang H.K., Peng C.C., Lin S.M. et al. Fracture Risks in Patients Treated With Different Oral Anticoagulants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Am. Heart Assoc.* 2021 Apr 6. 10(7). e019618. doi: 10.1161/JAHA.120.019618.
45. Tsai S.H.L., Hu C.W., Shao S.C. et al. Comparative Risks of Fracture Among Direct Oral Anticoagulants and Warfarin: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022 May 23. 9. 896952. doi: 10.3389/fcvm.2022.896952.
46. Kluter T., Weuster M., Brüggemann S. et al. Rivaroxaban does not impair fracture healing in a rat femur fracture model: an experimental study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2015 Apr 9. 16. 79. doi: 10.1186/s12891-015-0502-9.
47. Steffel J., Giugliano R.P., Braunwald E. et al. Edoxaban Versus Warfarin in Atrial Fibrillation Patients at Risk of Falling: ENGAGE AF-TIMI 48 Analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016 Sep 13. 68(11). 1169-1178. doi: 10.1016/j.jacc.2016.06.034.
48. Kuo L.T., Lin S.J., Wu V.C., Chang J.J., Chu P.H., Lin Y.S. Direct oral anticoagulants and the risk of osteoporotic fractures in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.* 2021 Apr 27. 13. 1759720X211011374. doi: 10.1177/1759720X211011374.
49. Mongkhon P., Fanning L., Wong K.H.T.W., Man K.K.C., Wong I.C.K., Lau W.C.Y. Non-vitamin K oral anticoagulants and risk of fractures: a systematic review and meta-analysis. *Europace.* 2021 Jan 27. 23(1). 39-48. doi: 10.1093/europace/eaab242.
50. Yang N., Zhao Y., Bai Z. et al. The association of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants vs. warfarin and the risk of fractures for patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Acta Cardiol.* 2023 May. 78(3). 298-310. doi: 10.1080/00015385.2022.2030555.
51. Chen J., Lyu L., Shen J., Zeng C., Chen C., Wei T. The association of fracture risk in atrial fibrillation patients and long-term anticoagulant therapy category: a systematic review and meta-analysis. *PeerJ.* 2021 Jan 25. 9. e10683. doi: 10.7717/peerj.10683.
52. Dalle Carbonare L., Mottes M., Brunelli A. et al. Effects of Oral Anticoagulant Therapy on Gene Expression in Crosstalk between Osteogenic Progenitor Cells and Endothelial Cells. *J. Clin. Med.* 2019 Mar 8. 8(3). 329. doi: 10.3390/jcm8030329.
53. Rodríguez-Olleros Rodríguez C., Díaz Curiel M. Vitamin K and Bone Health: A Review on the Effects of Vitamin K Deficiency and Supplementation and the Effect of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants on Different Bone Parameters. *J. Osteoporos.* 2019 Dec 31. 2019. 2069176. doi: 10.1155/2019/2069176.

Отримано/Received 27.07.2023

Рецензовано/Revised 27.08.2023

Прийнято до друку/Accepted 31.08.2023 ■

**Information about authors**

H.V. Mostbauer, MD, PhD, Head of the Department of Internal Medicine 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: mostbauer@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0142-0416>

T.A. Karasevska, MD, PhD, Associate Professor of Department of Internal medicine 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: 11karat@ukr.net, <https://orcid.org/0000-0003-3687-6218>

L.P. Antonenko, MD, PhD, Head of MNE "Kyiv city Oleksandrivska Clinical Hospital", Kyiv, Ukraine; e-mail: kiev\_okl@ukr.net

Iu.V. Rudenko, MD, Professor of the Department of Internal Medicine 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: msjuliavr@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-7274-9043>

A.B. Bezrodnyi, MD, PhD, Associate Professor of Department of Internal medicine 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: andreybezrodny@hotmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5755-7545>

**Conflicts of interests.** Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

**Authors' contribution.** H.V. Mostbauer — concept and design of the review, collection and analysis of received data, writing of the article and editing the article; T.A. Karasevska — collection and analysis of received data, editing the article; L.P. Antonenko — analysis of received data and interpretation; Iu.V. Rudenko — analysis of received data and editing the article; A.B. Bezrodnyi — design and editing the article.

**H.V. Mostbauer<sup>1</sup>, T.A. Karasevska<sup>1</sup>, L.P. Antonenko<sup>2</sup>, Iu.V. Rudenko<sup>1</sup>, A.B. Bezrodnyi<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>*Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine*

<sup>2</sup>*MNE "Kyiv city Oleksandrivska Clinical Hospital", Kyiv, Ukraine*

## Effects of oral anticoagulants on bone health (systematic literature review)

**Abstract. Background.** Osteoporosis is actually today's problem, as it affects the quality and length of life, and increases the risk of fragility fractures, which leads to significant medical, social, and economic problems. One of the reasons for the development of secondary osteoporosis is the use of vitamin K and new oral anticoagulants, the use of which is increasing. The purpose of this review was to analyze of literature data regarding the impact of oral anticoagulants on the bone state, the risk of osteoporosis and its complications in order to improve the awareness of doctors of various specialties. **Materials and methods.** The literature review was carried out based on the analysis of scientometric databases PubMed, Google Scholar, and Scopus using the keywords "vitamin K antagonists"; "warfarin"; "osteoporosis"; "osteoporotic fracture"; "non-vitamin K antagonist oral anticoagulants"; "systematic review" for the period 2013-2023, but it did not exclude key works that were published earlier. The search was performed by two independent authors. 160 sources were selected for analysis, of

which 53 were used that met the search criteria. **Results.** The analysis of researches showed that the effects of vitamin K antagonists and new oral anticoagulants on bone and the risk of fragility fractures are controversial. Nevertheless, the new oral anticoagulants in comparison to vitamin K antagonists seem to have a less negative effect on bone and the lowest risk of fragility fractures. The mechanism of such influence is still under examination. **Conclusions.** Most studies have demonstrated the adverse effects of vitamin K antagonists on bone health. A lower risk of fractures was observed with new oral anticoagulants than with vitamin K antagonists, in particular, warfarin. Taking into account the analyzed data of the literature, it is recommended to also assess the risk of fragility fractures when prescribing vitamin K antagonists or new oral anticoagulants.

**Keywords:** vitamin K antagonists; warfarin; osteoporosis; osteoporotic fracture; non-vitamin K antagonist oral anticoagulants; systematic literature review



# **IOF-ESCEO World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases — 2023: the Ukrainian Association of Osteoporosis participation**

On May 4–7, 2023, the charming city of Barcelona, Spain, hosted one of the most prominent annual scientific medical events for specialists working with patients who have musculoskeletal disorders, such as osteoporosis, osteoarthritis and sarcopenia, at the CCIB Barcelona Convention Center — the IOF-ESCEO World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases. After three years, during which the congress was held online due to the COVID pandemic, more than 6,000 delegates from all continents gathered together again in person for four days this year to discuss pressing professional issues, share experiences and new achievements in diagnostics and treatment of osteoporosis and other musculoskeletal system diseases.

The Ukrainian Association of Osteoporosis has been an invariable participant of the IOF-ESCEO World Congress since the beginning of its existence, which is, in fact, more than 20 years; and this year, it hasn't been an exception, in spite of the severe war conditions which now Ukraine lives in and Ukrainian doctors work. Noteworthy, last year, in 2022, the Ukrainian Association of Osteoporosis was meant to hold a National Satellite Symposium within the framework of the IOF-ESCEO Congress — 2022 for the first time in all the years of its work, but, unfortunately, it must have been cancelled as a result of the full-scale Russian invasion of Ukraine, which placed Ukrainian scientists, along with Ukrainian doctors and other health care workers, in extremely formidable working conditions as well as their own survival.

As a matter of course, this invasion has become quite a challenge for the Ukrainian Association of Osteoporosis, so this year, in spite of the severe living and working conditions during the war, the members of the Association put maximum efforts into preparing a worthy representation of Ukraine at the IOF-ESCEO Congress — 2023. The main goal of Ukrainian specialists was not only to take part in scientific oral and poster sessions but also to highlight the work of the Ukrainian Association of Osteoporosis during the war, to familiarize the world medical community with the challenges that doctors in Ukraine must face for the second year in a row as well as to talk about the ways to overcome them.

In total, 23 poster presentations by scientists from different regions of Ukraine were presented at the IOF-ESCEO Congress — 2023, in which, especially, the activities of hospitals and regional osteoporosis centers in wartime were covered. Noteworthy, during the poster sessions, the Ukrainian report stands attracted special interest from the Congress participants. In addition to exchanging professional experience, the delegates from different parts of the world came by to express their support for Ukrainian scientists and our country.

Moreover, the President of the Ukrainian Association of Osteoporosis, MD, Professor Nataliia Grygorieva delivered an oral presentation dedicated to the development of criteria for establishing sarcopenic obesity in the Ukrainian population “Appendicular lean mass and fat percentages cutoff values to define sarcopenic obesity in Ukraine community-dwelling older adults” (authors of the report: N.V. Grygorieva, M.A. Bystrytska, A.S. Musienko) on May 6 at the plenary meeting of the Committee of National Societies. The report's inclusion into the program of the Congress plenary session highlights the scientific value and the role of Ukrainian scientists who, in spite of the war, carry out scientific research at a high methodological level.

Another special annual tradition of the IOF-ESCEO Congress is the organization of the CNS village — the platform of the Committee of National Osteoporosis Societies, located in the hall of the Convention Center, where different National Associations, which had previously applied for participation and received a Committee approval, place their representatives, and with the assistance of photo and promotional materials as well as communication with congress delegates, highlight the activities of their Association over the past year.

This year, the Ukrainian Association of Osteoporosis also submitted an application to participate in the work of CNS Village and received an invitation to place its representatives. With the mutual efforts of Professor Nataliia Grygorieva, the President of the Ukrainian Association of Osteoporosis, employees of The Ukrainian Scientific-Medical Center for Osteoporosis, the Department of Clinical Physiology and

Pathology of the Musculoskeletal System of the “D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine” managers and employees of regional osteoporosis centers from different regions of Ukraine developed poster photo reports, which helped to familiarize the Congress participants with the state of affairs regarding the medical care provision to patients with osteoporosis and other musculoskeletal diseases in Ukraine during the war with russia. Without exaggeration, among all representatives of national osteoporosis societies, which participated in CNS village as part of this year’s Congress, the platform of the Ukrainian Association of Osteoporosis was the most popular among congress participants.

The representatives from different countries that support Ukraine in the modern war with russia asked in detail about the activities of Ukrainian doctors, they looked at photos of hospitals and cities destroyed by Russian attackers with curiosity as well as photos of everyday life in Ukrainian medical institutions, the working conditions of Ukrainian doctors in the territories where active hostilities are taking place, expressed their admiration for the courage and dedication of Ukrainian doctors, spoke genuine words of support for Ukraine and wished the earliest possible Victory to our country.

Another significant event for the Ukrainian Association of Osteoporosis during the IOF-ESCEO World Congress — 2023 was the receipt of the award for the best organization of the Osteoporosis Day in Ukraine in 2022. As it is known, World Osteoporosis Day is celebrated every year on the 20<sup>th</sup> of October, but activities, which are aimed at raising public awareness of this problem are carried out throughout the whole month. In Ukraine, the annual Osteoporosis Day has been held since 2006. In 2021, the Ukrainian Association of Osteoporosis obtained a grant from the International Osteoporosis Foundation (IOF), which was used to develop the organization of work with patients in social networks and online, which, in fact, was primarily useful during the COVID pandemic; moreover, the Ukrainian Center for Osteoporosis Problems (Kyiv) received the IOF distinction as one of the best branches of the Fracture Care System (FLS). Then, the Ukrainian Association of Osteoporosis developed activity in social networks and the acquired experience of working in an online format became extremely useful, when, in relation to the russian full-scale invasion, beginning from February 24, 2022, the possibilities of counseling and providing medical care were limited, especially, in some regions where assistance to patients with osteoporosis in person disappeared.

In spite of the russian invasion of Ukraine in 2022, the Ukrainian Association of Osteoporosis and its branches in the regions, as part of World Osteoporosis Day in October 2022, held a large number of events both for patients (in-person examination and educational work; the dates and place of the events are not disclosed due to security issues in conditions of constant bombardment), and for the medical community (in particular, on the online platform Osteohub, two scientific webinars — October 5<sup>th</sup> “Autumn debate on vitamin D: should we resume its use?” and October 19<sup>th</sup> — the webinar “Osteoporosis: screening and management-2022”). After a scrutinized analysis of the work reports, the International Osteoporosis Foundation declared the organization of World Osteoporosis Day — 2022 events in Ukraine as the

best. The award was presented to the President of the Ukrainian Association of Osteoporosis, MD, Professor Nataliia Grygorieva at a meeting of the Committee of National Societies on May 6<sup>th</sup>, 2023. As a matter of course, the Ukrainian Association of Osteoporosis does not plan to stop on what has already been achieved and is actively working on organizing further events for this year’s Osteoporosis Day. Shortly, the list of events will be available on the website <https://www.worldosteoporosisday.org/events?country=UA&type=All&year=2023>. Using this opportunity, the Ukrainian Association of Osteoporosis invites all doctors who work with the relevant category of patients to get involved in the preparation of this project.

Coming back to the main event of the IOF-ESCEO Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases — 2023, noteworthy, the Ukrainian Association of Osteoporosis did not ignore the shameful fact that russia, an aggressor country, is a member of the Committee of National Osteoporosis Societies. President of the Association Professor Nataliia Grygorieva, with the support of other members of the Board, sent a letter to the International Osteoporosis Foundation for the second time (the first letter was sent immediately after the beginning of the full-scale military invasion of russia on the territory of Ukraine) regarding the exclusion of russia from the list of CNS member countries. During the congress, this letter was considered by the IOF management, and a commission was created to study this issue, so we hope to receive a positive decision shortly.

Wrapping this short review up, on behalf of the Ukrainian Association of Osteoporosis, we express our sincere gratitude to the International Osteoporosis Foundation for their support. During the last 10 years, the International Osteoporosis Foundation has annually provided the opportunity to participate in the IOF-ESCEO congress on osteoporosis, osteoarthritis and musculoskeletal diseases to 20 members of the Ukrainian Association, without charging a registration fee, i.e. free of charge. In 2022 and 2023, the International Osteoporosis Foundation provided an opportunity to participate in Congress, without paying the registration fee, to an unlimited number of participants from Ukraine. This is incredibly valuable for Ukrainian scientists and doctors in this war- and difficult time for us.

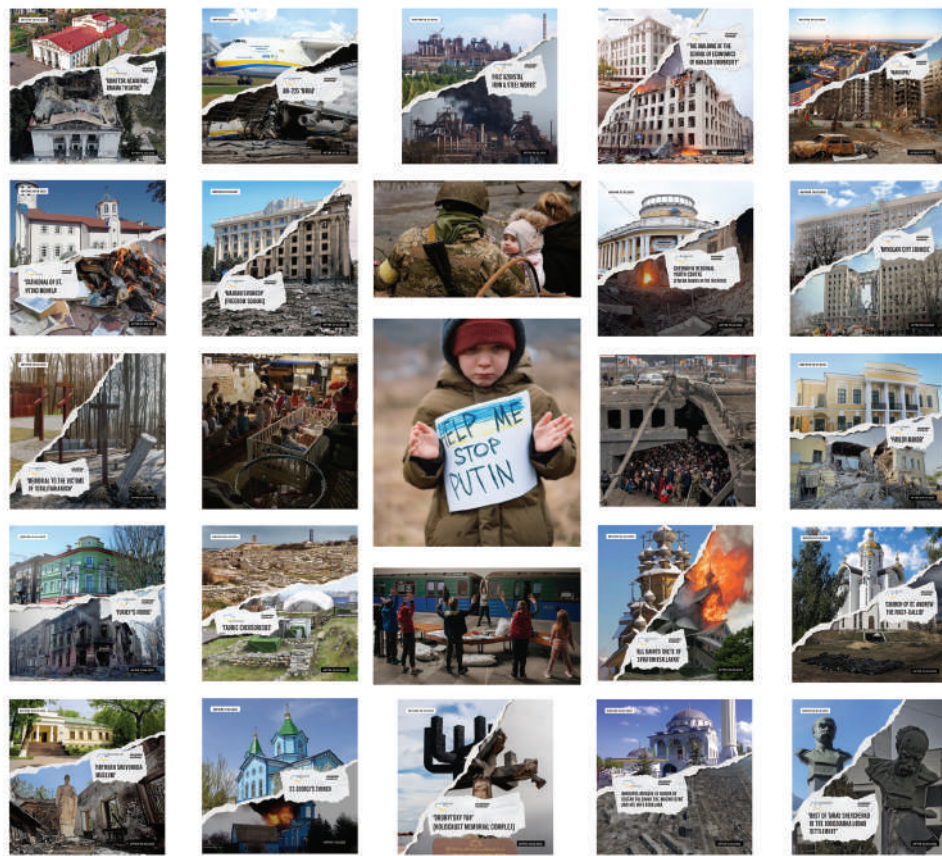
Summarizing the results of participation in this year’s IOF-ESCEO congress on osteoporosis, osteoarthritis and musculoskeletal diseases, I would like to congratulate once again the members of the Ukrainian Association of Osteoporosis, led by its president Professor Nataliia Grygorieva with a worthy representation of our country and Ukrainian medical science, which goes on functioning at a high level even during the russian-Ukrainian war. With deep gratitude to the Armed Forces of Ukraine and faith in Victory, the Ukrainian Association of Osteoporosis continues to support the image of our scientists in the international arena.

The next IOF-ESCEO World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases will be held in London on April 11–14, 2024, and we hope that more Ukrainian doctors and scientists will be able to participate actively in it after our VICTORY.

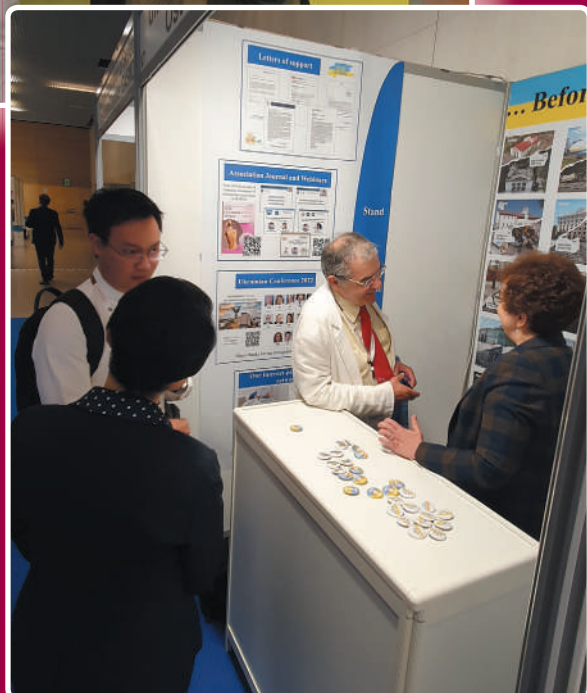
*Written by Nataliia Kuprinenko* ■



# ... Before 24 | 02 After ...







## Всесвітній конгрес IOF-ESCEO з остеопорозу, остеоартриту та м'язово-скелетних захворювань — 2023: участь Української асоціації остеопорозу

4–7 травня 2023 року чарівна Барселона (Іспанія) приймала у себе один із найважливіших щорічних наукових медичних заходів для фахівців, які працюють із пацієнтами з патологією опорно-рухового апарату, а саме з остеопорозом, остеоартритом і саркопенією, — у барселонському конгрес-центрі ССІВ відбувся Всесвітній конгрес IOF-ESCEO з остеопорозу, остеоартриту та м'язово-скелетних захворювань. Після трьох попередніх років, коли у зв'язку з пандемією COVID-19 конгрес проводився в онлайн-форматі, цього року більше ніж 6000 делегатів з усіх континентів знов зустрілися особисто, щоб протягом чотирьох днів обговорювати нагальні професійні питання, ділитися досвідом та новими досягненнями в діагностиці та лікуванні остеопорозу та інших захворювань опорно-рухового апарату.

Українська асоціація остеопорозу з початку свого існування, а це більше 20 років, є незмінним учасником Всесвітнього конгресу IOF-ESCEO, і цей рік не став винятком, незважаючи на складні воєнні умови, у яких живе зараз Україна та працюють українські лікарі.

Слід зазначити, що минулого, 2022 року Українська асоціація остеопорозу вперше за всі роки своєї діяльності мала проводити Національний сателітний симпозиум в рамках конгресу IOF-ESCEO — 2022, але, на жаль, його довелося скасувати через повномасштабне російське вторгнення в Україну, що поставило українських науковців, так само як і всіх українських лікарів та інших працівників охорони здоров'я, в надзвичайно складні умови праці та власного виживання. Звичайно, це стало неабияким викликом для Української асоціації остеопорозу, тому в цьому році, незважаючи на складні умови життя та роботи у воєнний час, члени асоціації доклали максимальних зусиль, щоб організувати гідне представлення України на конгресі IOF-ESCEO — 2023. Основною метою українських фахівців було не тільки взяти участь у наукових усних та портерних сесіях, а й висвітлити роботу Української асоціації остеопорозу під час війни, ознайомити світову медичну спільноту з викликами, з якими вже другий рік поспіль доводиться стикатися лікарям в Україні, і розповісти про шляхи їх подолання.

Усього на конгресі IOF-ESCEO — 2023 було подано 23 стендові доповіді від науковців із різних регіонів України, у яких, зокрема, було висвітлено діяльність лікарень та регіональних центрів остеопорозу в умовах війни. Треба зазначити, що під час постерних сесій стенди доповідей з України викликали особливу зацікавленість з боку учасників конгресу. Окрім обміну професійним досвідом, делегати з різних куточків світу підходили висловити підтримку українським науковцям та нашій країні.

Також 6 травня на пленарному засіданні Комітету національних товариств президент Української асоціації остеопорозу д.м.н., проф. Н.В. Григор'єва виступила з усною доповіддю, присвяченою розробці критеріїв для встановлення саркопенічного ожиріння в українській популяції “Appendicular lean mass and fat percentages cutoff values to define sarcopenic obesity in Ukraine community-dwelling older adults” (автори доповіді Н.В. Григор'єва, М.А. Бистрицька, А.С. Мусієнко). Включення цієї доповіді в програму пленарного засідання конгресу підкреслює її наукову цінність і роль українських науковців, які, незважаючи на війну, виконують наукові дослідження на високому методичному рівні.

Окремою щорічною традицією конгресу IOF-ESCEO є організація CNS village — майданчика Комітету національних товариств з остеопорозу, розташованого в холі конгрес-центру, на якому різні національні асоціації, які попередньо подали заявку на участь та отримали позитивне рішення від комітету, розташовують свої представництва, де за допомогою фото- та промоматеріалів та спілкування з делегатами конгресу висвітлюють діяльність своєї асоціації за останній рік. Цього року заявку на участь у роботі CNS village подала й Українська асоціація остеопорозу, яка отримала запрошення розмістити своє представництво. Спільними зусиллями президента Української асоціації остеопорозу проф. Н.В. Григор'євої, співробітників Українського науково-практичного центру остеопорозу, відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», керівників та співробітників регіональних центрів остеопорозу з різних областей України були підготовлені

стендові фотозвіти з роботи, які допомогли ознайомити учасників конгресу зі станом справ щодо надання медичної допомоги пацієнтам з остеопорозом та іншими м'язово-скелетними захворюваннями в Україні в умовах війни з росією. Без перебільшення слід зазначити, що серед усіх представництв національних товариств з остеопорозу, які брали участь у CNS village в рамках цьогорічного конгресу, майданчик Української асоціації остеопорозу користувався найбільшою популярністю серед учасників конгресу. Представники різних країн, які підтримують Україну в сучасних умовах війни з росією, детально розпитували про діяльність українських лікарів, із великою зацікавленістю роздивлялися фото лікарень та міст, зруйнованих російськими нападниками, фото з буденного життя українських медичних закладів, умов роботи українських лікарів на територіях, де ведуться активні бойові дії, висловлювали своє захоплення мужністю та самовідданістю українських лікарів, говорили щирі слова підтримки Україні та побажання якомога скорішої Перемоги нашій державі.

Ще однією визначною для Української асоціації остеопорозу подією під час Всесвітнього конгресу IOF-ESCEO — 2023 було отримання нагороди за кращу організацію дня остеопорозу в Україні у 2022 році. Як відомо, Всесвітній день остеопорозу відзначається щороку 20 жовтня, але заходи, спрямовані на підвищення інформованості населення щодо цієї проблеми, тривають протягом усього місяця. В Україні щорічний день остеопорозу проводиться з 2006 року. У 2021 році Українська асоціація остеопорозу отримала грант від Міжнародної асоціації остеопорозу (IOF), який використала на розвиток організації роботи з пацієнтами в соціальних мережах та онлайн, що перш за все було корисним під час пандемії COVID-19 і за що Український центр проблем остеопорозу (Київ) отримав відзнаку IOF як один із кращих філій Системи надання допомоги хворим з переломами (FLS). Потім розвинена діяльність Української асоціації остеопорозу в соціальних мережах та набутий досвід роботи у форматі онлайн стали корисними, починаючи з 24 лютого 2022 року, коли у зв'язку з російським повномасштабним вторгненням обмежилися, а в деяких регіонах зникли можливості консультування та надання медичної допомоги пацієнтам з остеопорозом в офлайн-форматі.

У жовтні 2022 року, незважаючи на російське вторгнення в Україну, Українська асоціація остеопорозу та її осередки у регіонах у рамках Всесвітнього дня остеопорозу провели численні заходи як для пацієнтів (офлайн-обстеження та просвітницька робота, дати та місце проведення заходів не розголошувались через питання безпеки в умовах постійних бомбардувань), так і для медичної спільноти (зокрема, на онлайн-платформі Osteoхаb відбулися два наукових вебіари — 5 жовтня «Осінні дебати щодо вітаміну D: чи ми повинні відновити його вживання?» та 19 жовтня «Остеопороз: скринінг і менеджмент-2022»). Після аналізу звітів з роботи Міжнародна асоціація остеопорозу відзначила організацію проведення заходів до Всесвітнього дня остеопорозу — 2022 в Україні як найкращу. Відповідну нагороду було вруче-

но президенту Української асоціації остеопорозу д.м.н., проф. Н.В. Григор'євій 6 травня 2023 року на засіданні Комітету національних товариств. Звичайно, Українська асоціація остеопорозу не планує зупинитися на тому, що вже досягнуто, і активно працює над організацією заходів до цьогорічного дня остеопорозу. Найближчим часом із переліком заходів можна буде ознайомитися на вебсторінці <https://www.worldosteoporosisday.org/events?country=UA&type=All&year=2023>. Користуючись нагодою, Українська асоціація остеопорозу запрошує всіх лікарів, які працюють з відповідною категорією пацієнтів, долучитися до підготовки цього проекту.

Повертаючись до основних подій конгресу IOF-ESCEO з остеопорозу, остеоартриту та м'язово-скелетних захворювань — 2023, слід зазначити, що Українська асоціація остеопорозу не залишила поза увагою ганебний факт членства росії, країни-агресора, в Комітеті національних товариств з остеопорозу. Президент асоціації проф. Н.В. Григор'єва за підтримки інших членів Правління вже вдруге направила до Міжнародної асоціації остеопорозу лист (перший лист було направлено одразу після початку повномасштабного військового вторгнення росії на територію України) щодо виключення росії з переліку країн — членів CNS. Під час проведення конгресу цей лист було розглянуто керівництвом IOF і була створена комісія з вивчення цього питання, то ж сподіваємось найближчим часом отримати позитивне рішення.

Закінчуючи цей короткий огляд, від імені Української асоціації остеопорозу висловлюємо щирі подяки Міжнародній асоціації остеопорозу за підтримку. Протягом останніх 10 років Міжнародна асоціація остеопорозу щорічно надавала можливість брати участь у конгресі IOF-ESCEO з остеопорозу, остеоартриту та м'язово-скелетних захворювань 20 членам української асоціації, не сплачуючи реєстраційний внесок, тобто безкоштовно. У 2022 та 2023 році Міжнародна асоціація остеопорозу надала можливість для участі у конгресі, не сплачуючи реєстраційний внесок, необмеженій кількості учасників від України. Це неймовірно цінно для українських науковців і лікарів у цей воєнний, тяжкий для нас час.

Підсумовуючи результати участі в цьогорічному конгресі IOF-ESCEO з остеопорозу, остеоартриту та м'язово-скелетних захворювань, хочеться ще раз привітати членів Української асоціації остеопорозу на чолі з її президентом проф. Н.В. Григор'євою з гідним представленням нашої країни та української медичної науки, яка продовжує функціонувати на високому рівні й під час російсько-української війни. З глибокою вдячністю Збройним силам України та з вірою в Перемогу Українська асоціація остеопорозу продовжує підтримувати імідж наших науковців на міжнародній арені.

Наступний Всесвітній конгрес IOF-ESCEO з остеопорозу, остеоартриту та м'язово-скелетних захворювань відбудеться в Лондоні 11–14 квітня 2024 року, і ми сподіваємось, що більша кількість українських лікарів та науковців зможуть взяти в ньому активну участь після нашої ПЕРЕМОГИ.

*Підготувала Наталія Купріненко* ■

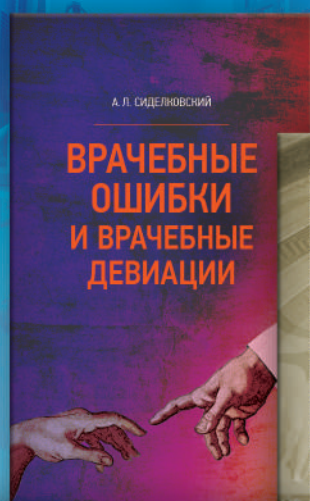






# АКСИМЕД

## НАУКОВИЙ ПОТЕНЦІАЛ, ВТІЛЕНИЙ В УСПІШНУ ПРАКТИЧНУ ДІЯЛЬНІСТЬ



**АКСИМЕД**  
КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ