

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ІНСТИТУТ ГЕРОНТОЛОГІЇ
ІМЕНІ Д. Ф. ЧЕБОТАРЬОВА НАМН УКРАЇНИ»

МУСІЄНКО АННА СЕРГІЇВНА

УДК: 612.75-055.1:612.67

**ВІКОВІ ЗМІНИ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ ТА ЇХ МЕХАНІЗМИ В ЧОЛОВІКІВ
ПРИ ФІЗІОЛОГІЧНОМУ СТАРІННІ**

14.03.03 – нормальна фізіологія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2020

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Державній установі «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України».

Науковий керівник

доктор медичних наук, професор, заслужений діяч науки і техніки України **Поворознюк Владислав Володимирович**, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату Державної установи «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України».

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН України **Гжегоцький Мечислав Романович**, перший проректор з науково-педагогічної роботи Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, професор кафедри нормальної фізіології ЛНМУ;

доктор медичних наук, старший науковий співробітник **Левашов Михайло Іванович**, завідувач відділу клінічної фізіології сполучної тканини Інституту фізіології імені О. О. Богомольця НАН України.

Захист відбудеться « 22 » грудня 2020 року об 11 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.551.01 ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України» за адресою 04114, м. Київ, вул. Вишгородська, 67.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України» (04114, м. Київ, вул. Вишгородська, 67).

Автореферат розісланий « 20 » листопада 2020 року.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради Д 26.551.01
доктор медичних наук

І. А. Антонюк-Щеглова

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. Старіння кісткової тканини є природним фізіологічним процесом, який, незважаючи на численні дослідження, вивчений недостатньо. Кісткова тканина зазнає змін протягом усього життя, її резорбція й формування відбуваються постійно. В старості рівень кісткової маси визначають дві основні детермінанти: максимальна кількість кісткової маси, що досягається в період формування скелета (пік кісткової маси), та швидкість подальшої втрати кісткової тканини. За даними ультразвукової денситометрії, чоловіче населення України досягає піку кісткової маси в 25-26 років (*Поворознюк В. В., 1998*), при цьому в чоловіків формується більш високий пік кісткової маси, який перевищує показники у осіб жіночої статі на 8-10% (*Amin S., Khosla S., 2012*), що зумовлює менший ризик майбутніх переломів.

Вплив жирової маси на приріст мінеральної щільності кісткової тканини й досягнення піку кісткової маси є спірним (*Song C., Zhu M., Zheng R. et al, 2019*). Як правило, підвищена маса тіла посилює механічне навантаження на кістку (*Hetherington-Rauth M. et al, 2018*), але жирова інфільтрація м'язів і кісткового мозку мають негативний вплив на кісткову тканину (*Kelley J.C. et al, 2017*).

За старіння циклічність ремоделювання та фазність змінюється внаслідок підвищення резорбції, що призводить до зниження обсягу кістки, втрати кісткової маси й структурного пошкодження кісткової тканини. Процес кісткової резорбції починає переважати над процесом формування, кісткова маса починає поступово зменшуватися за рахунок витончення трабекул без змін їх кількості та відстані між ними (*Carlos J. Padilla Colón et al., 2018*), і до 80 років втрачається 25-30 % кортикальної та до 20 % трабекулярної кістки від її пікової маси. Проте міцність кістки залежить не лише від мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ), а й від макроегеометрії кістки, мікроархітектури трабекулярної кісткової тканини, мікропошкодження, мінералізації й метаболізму кісткової тканини (*Yerramshetty J., Akkus O., 2012*).

Відомо, що статеві стероїди мають доведений вплив на кісткову тканину, а її втрата більшою мірою пов'язана зі зниженням біодоступного тестостерону та естрадіолу (*Pegah JafariNasabia et al., 2017*). У зниженні МЩКТ у людей літнього віку, поряд з гормональними змінами організму, велику роль відіграє знижена фізична активність і частий ліжковий режим, що впливає на якість життя, генетичні порушення в генах, поліморфізм гена рецептора вітаміну D, а також шкідливі звички: куріння та зловживання алкоголем.

На сьогоднішній день поодинокими є дослідження щодо вікових змін кісткової тканини (показників мінеральної щільності, якості та метаболізму кісткової тканини) в чоловіків при фізіологічному старінні. Недостатньо даних щодо впливу показників гормонального статусу, тілобудови на структурно-функціональний стан кісткової тканини та якість кісткової тканини, не встановлено зв'язок між маркерами метаболізму кісткової тканини та показниками мінеральної щільності й якості кісткової тканини в чоловіків. Вищезазначене зумовило актуальність виконання даного дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана згідно плану науково-дослідних робіт відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату Державної установи «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова Національної академії медичних наук України»: «Розробка комплексної програми діагностики, профілактики та лікування дефіциту й недостатності вітаміну D у хворих старших вікових груп з патологією кістково-м'язової системи» 2012-2014 рр. (шифр 56.09, № державної реєстрації 0112U000526), «Розробка та впровадження комплексної системи діагностики, лікування й профілактики системного остеопорозу та його ускладнень у населення України на різних рівнях надання медичної допомоги» 2015-2017 рр. (шифр 56.09, № державної реєстрації 0115U000613) та «10-річний ризик та частота остеопоротичних переломів у населення України: вікові та регіональні особливості» 2018-2020 рр. (шифр 56.09, № державної реєстрації 0118U100273).

Мета дослідження: встановити вікові зміни кісткової тканини та їх механізми в чоловіків при фізіологічному старінні.

Завдання дослідження:

1. Визначити вікові особливості мінеральної щільності кісткової тканини в практично здорових чоловіків.
2. Вивчити особливості якості трабекулярної кісткової тканини в чоловіків різного віку.
3. Проаналізувати механізми вікових змін кісткової тканини (статеві гормони, рівень вітаміну D, маркери метаболізму кісткової тканини) в практично здорових чоловіків.
4. Дослідити вплив тілобудови на показники якості кісткової тканини та її мінеральної щільності в чоловіків різного віку.
5. Оцінити 10-річну ймовірність основних остеопоротичних переломів у чоловіків при фізіологічному старінні.

Об'єкт дослідження: кісткова тканина в практично здорових чоловіків.

Предмет дослідження: мінеральна щільність, якість та показники метаболізму кісткової тканин, статеві гормони, показники тілобудови, 10-річна ймовірність остеопоротичних переломів у практично здорових чоловіків різного віку.

Методи дослідження: Проводили загальне клінічне обстеження, анкетування для оцінки ризику основних остеопоротичних переломів і переломів стегнової кістки. Методом двохфотонної рентгенівської абсорбціометрії визначали МЩКТ та показники тілобудови (жирова, знежирена маса). Якість трабекулярної кісткової тканини оцінювали за допомогою методики TBS iNsight®. Маркери кісткового метаболізму та рівні статевих гормонів визначали електрохемілюмінесцентним методом. 10-річну ймовірність остеопоротичних переломів встановлювали із застосуванням інструменту FRAX. Статистичний аналіз проводили з використанням програм Statistica 10 та MEDCALC®.

Наукова новизна отриманих результатів. В роботі вперше продемонстровані вік-асоційовані зміни показників мінеральної щільності та якості кісткової тканини в практично здорових чоловіків.

За умов фізіологічного старіння втрата кісткової маси переважає на рівні шийки стегнової кістки й складає 10,0%.

Отримані нові дані щодо вікових змін показника якості трабекулярної кісткової тканини в практично здорових чоловіків та відсутності вірогідних зв'язків із МЦКТ.

Вперше в Україні виявлено залежність показників МЦКТ від показників тілобудови (жирова та знежирена маса) в практично здорових чоловіків. Також продемонстровано зв'язок між якістю трабекулярної кісткової тканини та показниками жирової маси.

Отримані нові дані щодо вік-асоційованих змін біохімічних маркерів ремоделювання в практично здорових чоловіків і продемонстровано їх зв'язок з показниками мінеральної щільності та якості кісткової тканини.

Вперше в Україні визначені межі діагностичного та терапевтичного втручання з метою профілактики остеопоротичних переломів на підставі визначення 10-річної ймовірності основних остеопоротичних переломів у чоловіків та встановлена потреба в денситометричному обстеженні в практично здорових чоловіків.

Практична значимість одержаних результатів. Для системи охорони здоров'я визначено нормативні показники мінеральної щільності, якості та метаболізму кісткової тканини в чоловіків, що покращує діагностичні підходи до встановлення діагнозу остеопорозу. Розроблені референтні дані щодо нижньої межі 10-річної ймовірності основних остеопоротичних переломів та переломів шийки стегнової кістки для практично здорових чоловіків різного віку, згідно української моделі FRAX, що дозволить виділити контингент чоловіків, які потребують діагностики стану кісткової тканини.

Впровадження результатів дослідження в практику. Результати дослідження впроваджені в навчальний процес та наукову роботу кафедри терапії і геріатрії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, кафедри травматології та ВПХ Донецького національного медичного університету, кафедри сімейної медицини та АПД Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, в роботу Науково-дослідного інституту травматології та ортопедії Донецького національного медичного університету, ревматологічного відділення КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня», відділення вікових змін опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України».

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею, виконаною у відділі клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату Державної установи «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України». Постановка мети та завдань, обговорення результатів проведено разом з науковим керівником. Внесок автора є основним і полягає в проведенні патентно-інформаційного пошуку за темою роботи для визначення її актуальності, формуванні основних груп спостереження та розробці комплексу інструментальних і лабораторних обстежень. Автором особисто проаналізовані та узагальнені дані сучасних джерел вітчизняної та світової наукової літератури з даної проблеми. Претендентом було особисто проведено відбір

пацієнтів і денситометричне дослідження, опрацьовано первинну документацію, дані лабораторних досліджень. Дисертантом самостійно проведена систематизація й статистична обробка даних, проаналізовані отримані результати, проведений аналіз даних та їх узагальнення й формування положень і висновків роботи.

За участю колег проведено низку діагностичних процедур, досліджень, розрахунків, результати яких показані в спільних публікаціях. Співавторами наукових праць є науковий керівник та науковці, спільно з якими проведені дослідження. У друкованих роботах, опублікованих у співавторстві, дисертанту належить фактичний матеріал і основний творчий доробок: результати досліджень, участь у аналізі та узагальненні отриманих даних, підготовка та оформлення статті до друку.

Апробація результатів дисертації. Основні положення та результати дисертаційної роботи були представлені та обговорені на: науково-практичній конференції «Вікові аспекти захворювань кістково-м'язової системи» (м. Харків, 2014 р.), «Актуальні проблеми геріатричної ревмоортопедії» (м. Київ, 2014 р.), щорічному мітингу із клінічної денситометрії (ISCD Annual meeting 2015) м. Чикаго, 2015 р., Міжнародному конгресі з медико-соціальних наслідків остеопорозу та остеоартрозу (WCO-IOF-ESCEO World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases) м. Мілан, Італія, 2015 р., «XI congreso de la Sociedad Iberoamericana de Osteologia y Metabolizmo Mineral» у м. Лісабон, Португалія, 2015 р., 6-му Центрально Європейському конгресі з остеопорозу та остеоартрозу (the 6th Central European Congress on Osteoporosis and Osteoarthritis) м. Краків, Польща 2015 р., науково-практичній конференції «Променева діагностика в остеології» (м. Харків, 2015 р.), науково-практичній конференції «Гендерна медицина: погляд кардіолога, терапевта та гінеколога. Update рекомендації із ЗГТ» (м. Київ, 2015 р.), II Міжнародному симпозиумі «Захворювання кістково-м'язової системи та вік» (м. Львів, 2016 р.), 19-ій Міжнародній конференції з ожиріння в м. Лондон, Велика Британія, 2017 р., III International symposium Bone&Joint diseases and age, Dedicated to the 60th anniversary of the foundation of the D.F. Chebotarev Institute of Gerontology NAMS of Ukraine (м. Львів, 2018 р.), Науково-практичній конференції молодих учених, присвяченій 25-річчю Національної академії медичних наук України (м. Київ, 23 березня 2018 року), де усна доповідь Мусієнко А. С. посіла III місце за кращу представлену наукову роботу та нагороджена дипломом, Міжнародному конгресі з медико-соціальних наслідків остеопорозу та остеоартрозу «WCO-IOF-ESCEO, Paris, 2019» у м. Париж, Франція, Українсько-Австрійському саміті (м. Київ, 2019 р.), Міжнародному конгресі з медико-соціальних наслідків остеопорозу та остеоартрозу «WCO IOF ESCEO, 2020», м. Барселона (virtual congress).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 26 наукових праць, а саме: 11 статей (з них 4 у фахових виданнях, які рекомендовані ДАК МОН України для опублікування результатів дисертаційних досліджень, 3 статті в закордонних виданнях (2 – періодичних наукових виданнях інших держав, які входять до Організації економічного співробітництва та розвитку та/або Європейського Союзу)), один огляд літератури, 12 тез доповідей у збірниках і матеріалах науково-

практичних конференцій, три інформаційні листи.

Структура та обсяг дисертаційної роботи. Дисертація викладена українською мовою на 170 сторінках друкарського тексту (основного тексту – 151 сторінка), складається з анотації, вступу, аналітичного огляду літератури, розділу «Матеріали та методи дослідження», 6 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів дослідження, загальних висновків, списку використаних джерел літератури, який налічує 164 наукові праці та додатків. Робота ілюстрована 40 таблицями та 27 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріал та методи дослідження. Дослідження було проведено на базі відділення вікових змін опорно-рухового апарату Державної установи «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», із залученням 342 практично здорових чоловіків у віці від 20 до 89 років без остеопорозу й остеопоротичних переломів, без патології з доведеним впливом на кісткову тканину (ревматологічні захворювання, спадкові захворювання сполучної тканини, ендокринні порушення, онкологічні захворювання, запальні захворювання кишечника, баріатричні операції в анамнезі, ВІЛ/СНІД, алкоголізм, хронічні обструктивні захворювання легень, ниркова недостатність, приймання глюкокортикостероїдів), а також соматичної патології в суб- та декомпенсованому стані.

Методи дослідження. Використовували загальноприйняті методи обстеження: опитування, клінічне та антропометричне обстеження, анкетування, лабораторні та інструментальні дослідження. Клінічне обстеження проводили з метою виключення захворювань і станів з доведеним впливом на кісткову тканину. МЩКТ визначали на рівні всього тіла, поперекового відділу хребта (L₁-L₄), проксимального відділу та шийки стегнової кістки, дистального та ультрадистального відділу кісток передпліччя методом двохфотонної рентгенівської абсорбціометрії (ДРА) на приладі «Prodigy, GENC Lunar», Медісон, США, 2005.

Оцінку МЩКТ у чоловіків 50 років і старше проводили згідно із критеріями ВООЗ за значенням Т-показника на рівні поперекового відділу хребта, проксимального відділу стегнової кістки або шийки стегнової кістки (найнижчий показник). Значення Т-показника менше ніж - 2,5 відповідає остеопорозу, в межах - 2,5 і < -1 – низькій мінеральній щільності кісткової тканини (остеопенії), більше ніж -1 відповідає нормальній мінеральній щільності кісткової тканини. У чоловіків, молодших за 50 років, оцінку МЩКТ здійснювали за значенням Z-показника на рівні поперекового відділу хребта, проксимального відділу стегнової кістки або шийки стегнової кістки (найнижчий показник) згідно з рекомендаціями Міжнародного товариства клінічної денситометрії. Z-показник > -2 відповідає МЩКТ у межах референтних значень для відповідного віку, Z-показник < -2 відповідає низькій мінеральній щільності кісткової тканини (МЩКТ нижче референтних значень для відповідного віку).

Показник якості трабекулярної кісткової тканини (TBS (Trabecular Bone Score)) на рівні поперекового відділу хребта (L₁-L₄) оцінювали за допомогою методики TBS iNsite® («Med-Imaps», Pessac, Франція).

Показники тілобудови (кісткова, жирова, знежирена маса) визначали за допомогою ДРА на приладі «Prodigy, GENC Lunar» (Медісон, США, 2005). Оцінювали кісткову, жирову та знежирену масу всього тіла та окремих ділянок, виражену в кг; розраховували вміст жирової маси (жирова маса / маса тіла, %), індекс жирової маси (жирова маса / зріст², ІЖМ, кг/м²), індекс знежиреної маси (знежирена маса / зріст², ІЗМ, кг/м²), апендикулярну знежирену масу (знежирену масу кінцівок) та індекс апендикулярної знежиреної маси (знежирена маса кінцівок / зріст², ІАЗМ, кг/м²).

Визначення рівня вітаміну D (25(OH)D), маркерів ремоделювання кісткової тканини (пропептидів проколагену I типу (P1NP) та С-телепептидів зшивок колагену I типу (β-СТх)), загального тестостерону та глобуліну, що зв'язує статеві гормони, виконувалося за допомогою електрохемілюмінесцентного методу на аналізаторі Elecsys 2010 (Roche Diagnostics, Німеччина) за допомогою тест-систем cobas.

Ризик виникнення переломів оцінювали із застосуванням української версії методики FRAX® – алгоритму визначення 10-річної ймовірності основних остеопоротичних переломів (переломи стегнової, променевої та плечової кісток, клінічно значущі переломи тіл хребців) та переломів стегнової кістки, розроблений на підставі використання показників віку, ІМТ і клінічних факторів ризику переломів з визначенням або без МЩКТ на рівні шийки стегнової кістки в чоловіків і жінок, старших за 40 років (<https://www.sheffield.ac.uk/FRAX>).

Статистичний аналіз проводили з використанням програм Statistica 10 (*Serial Number: STA999K347150-W*) та MEDCALC® (*інтернет ресурс з відкритим доступом, <https://www.medcalc.org/calc/>*). Нормальність розподілу визначали за критерієм Шапіро-Вілка. Різницю показників між групами встановлювали за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу ANOVA, t критерію Ст'юдента для незалежних вибірок, критерію Мана-Вітні. Кореляційний аналіз показників виконаний із застосуванням кореляції Пірсона при параметричному та Спірмена - при непараметричному розподілі даних. Проводили квартильний аналіз. Відмінності розподілу вибірок оцінювали за допомогою критерію χ^2 тест. Залежність показників визначали із застосуванням множинної регресії. Результати подані як середні величини та їх стандартне відхилення (M±SD) та медіану й квантілі при параметричному й непараметричному розподілі відповідно. Відмінності між показниками вважали вірогідними за p < 0,05.

Результати дослідження та їх обговорення.

Мінеральна щільність кісткової тканини в практично здорових чоловіків. Мінеральна щільність кісткової тканини різних ділянок скелета з віком змінювалася по-різному. На рівні шийки та проксимального відділу стегнової кістки максимальні значення показника МЩКТ у практично здорових чоловіків встановлені у віковій групі 20-29 років. Найнижчі значення МЩКТ на рівні шийки стегнової кістки були зареєстровані у віковій групі 80-89 років – $0,869 \pm 0,134$ г/см², порівняно з віковою

групою 20-29 років ($p < 0,001$), 30-39 років ($p < 0,001$) та 40-49 років ($p = 0,01$). Вірогідне зниження МЩКТ на рівні проксимального відділу стегнової кістки встановлено в чоловіків віком 70-79 років – $1,030 \pm 0,156 \text{ г/см}^2$ у порівнянні з віковою групою 20-29 років ($p = 0,005$) та у віці 80-89 років – $0,979 \pm 0,173 \text{ г/см}^2$ у порівнянні з віковою групою 20-29 років ($p = 0,004$) та 30-39 років ($p = 0,03$).

Максимальні значення показника МЩКТ всього скелета встановлено у віковій групі 30-39 років. Достовірне зниження МЩКТ було виявлено лише у віковій групі 80-89 років в порівнянні з віковою групою 20-29 років ($p = 0,05$) та 30-39 років ($p = 0,008$).

Зниження МЩКТ на рівні шийки стегнової кістки становило у віці 40-49 років – 11,8 %, 50–59 років – 13,8 %, 60–69 років – 14,8 %, 70–79 років – 20,0 % та 80–89 років – 24,1 % у порівнянні зі значеннями чоловіків 20–29 років. На рівні проксимального відділу стегнової кістки вірогідне зниження МЩКТ склало 11,2 % у віковій групі 70-79 років та 15,6 % у віковій групі 80-89 років у порівнянні із чоловіками 20–29 років. Проте на рівні поперекового відділу хребта зміни МЩКТ були не вірогідними. Достовірне зниження МЩКТ усього скелета було зареєстроване лише у віковій групі 80-89 років на 8,7 % у порівнянні з віковою групою 20-29 років та на 10,0 % у порівнянні із чоловіками 30-39 років.

Відповідно до критеріїв ВООЗ у обстежених чоловіків була визначена частка остеопорозу та остеопенії. Так у вікових групах 20-29 та 30-39 років не було зареєстровано низької МЩКТ (Z -показник $\leq -2,0 \text{ SD}$ на рівні поперекового відділу хребта або шийки стегнової кістки, або проксимального відділу стегнової кістки), а у віковій групі 40-49 років була встановлена в 4,7 % обстежених. При розподілі обстежених чоловіків за станом кісткової тканини (норма, остеопенія, остеопороз) у віковій групі 50-59 років остеопороз (T -показник $-2,5 \text{ SD}$ та нижче) на рівні поперекового відділу хребта або шийки або проксимального відділу стегнової кістки) діагностовано в 1,3 %, у групі 60-69 років – у 3,4 %, в групі 70-79 років – у 17,0 %, в групі 80-89 років – у 11,8 %. Остеопороз у чоловіків діагностувався вірогідно частіше у вікових групах 70-79 років ([ДІ: 5,98-27,9], $\chi^2 = 10,6$, $p = 0,001$) та 80-89 років ([ДІ: 0,20-33,1], $\chi^2 = 4,82$, $p = 0,02$), ніж у осіб у віковій групі 50-59 років.

З метою вивчення вікових змін кісткової тканини в чоловіків при фізіологічному старінні в наступний етап дослідження були включені чоловіки, що за даними ДРА мали показники МЩКТ у межах вікової норми. При аналізі показників МЩКТ на рівні поперекового відділу хребта виявлений вірогідний приріст зазначеного показника з віком ($F = 5,58$; $p < 0,001$). Максимальні показники були встановлені у віковій групі 70-79 років – $1,440 \pm 0,183 \text{ г/см}^2$ ($p = 0,02$) у порівнянні з віковою групою 20-29 років – $1,296 \pm 0,132$. У чоловіків при фізіологічному старінні встановлено зростання мінеральної щільності на рівні поперекового відділу хребта у віці 40-49 років на 2,2%, 50–59 років на 4,3 %, 60–69 років на 9,4 %, 70–79 років на 11,1 %, 80-89 років на 13,3 % у порівнянні із чоловіками 20–29 років. Отриманий нами приріст МЩКТ на рівні поперекового відділу хребта може бути пов'язаний із дегенеративно-дистрофічними змінами хребта, які прогресують з віком. Наявність подібних змін у хребті знижує чутливість методу

стосовно даного відділу скелета, тому в чоловіків старших вікових груп необхідно орієнтуватися на показники МЩКТ на рівні шийки або проксимального відділу стегнової кістки.

Виявлено достовірне зниження МЩКТ на рівні шийки стегнової кістки у віці 60-69 років – $1,063 \pm 0,095$ г/см² ($p = 0,04$) та 70-79 років – $1,040 \pm 0,086$ г/см² ($p = 0,01$) та 80-89 років – $1,035 \pm 0,114$ г/см² ($p = 0,01$) у порівнянні з показниками вікової групи 20-29 років – $1,151 \pm 0,105$ г/см²; проте відмінностей МЩКТ проксимального відділу стегнової кістки з віком не встановлено (рис. 1).

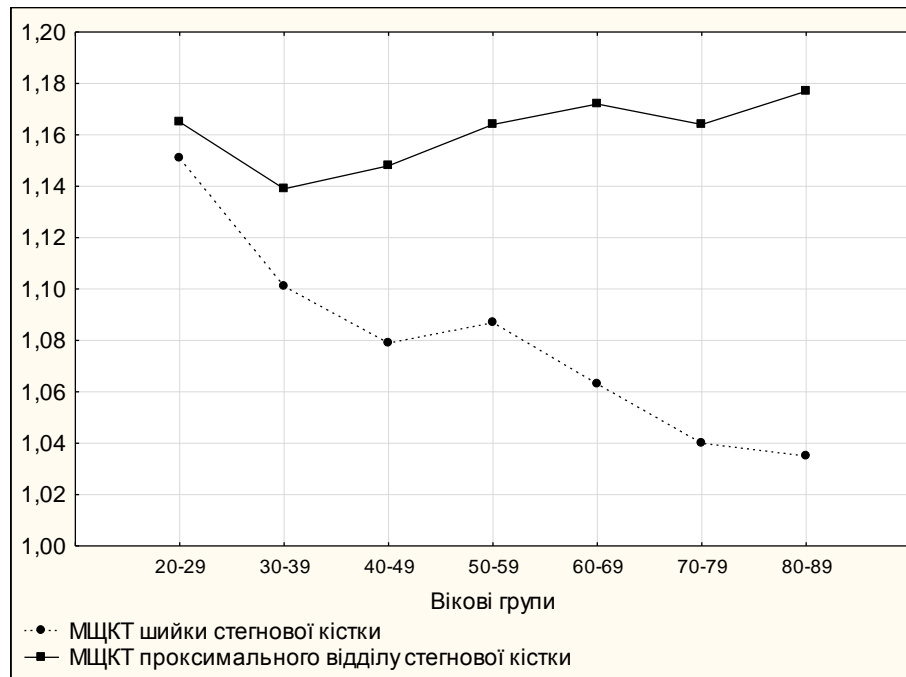


Рис. 1. Мінеральна щільність кісткової тканини на рівні шийки та проксимального відділу стегнової кістки в обстежених чоловіків.

У чоловіків при фізіологічному старінні зареєстровано вірогідне зниження МЩКТ на рівні шийки стегнової кістки на 7,7 % у групі 60-69 років, 9,7 % – 70-79 років, 10,0 % – 80-89 років у порівнянні з показником чоловіків 20-29 років.

При проведенні кореляційного аналізу отримано достовірний негативний зв'язок між показниками віку та МЩКТ на рівні шийки ($r = -0,47$; $p < 0,05$) та проксимального відділу стегнової кістки ($r = -0,26$; $p < 0,05$), всього скелета ($r = -0,21$; $p < 0,05$).

Встановлено, що чоловіки з надлишковою масою тіла та ожирінням мають значно вищу МЩКТ порівняно з чоловіками з нормальною масою тіла на рівні поперекового відділу хребта ($p < 0,001$), шийки стегнової кістки ($p = 0,001$), всього скелета ($p < 0,001$) і кісток передпліччя ($p < 0,001$). Показники МЩКТ у чоловіків з нормальною масою тіла вірогідно не відрізнялися від показників в загальній групі, що підтверджує, що основним фактором впливу на кісткову тканину є вік.

Отже, отримані дані свідчать, що в практично здорових чоловіків при фізіологічному старінні спочатку розвиваються зміни МЩКТ на рівні шийки

стегнової кістки, а далі поширюються на інші регіони скелета.

Якість трабекулярної кісткової тканини в чоловіків різного віку. При аналізі отриманих результатів встановлено вірогідні відмінності показника якості трабекулярної кісткової тканини в чоловіків різних вікових груп ($F = 7,46$, $p < 0,001$). У чоловіків за фізіологічного старіння встановлено достовірно нижчі показники TBS L_1-L_4 у віці 50-59 років – $1,226 \pm 0,169$ ($p = 0,003$), 60-69 років – $1,162 \pm 0,146$ ($p < 0,001$) та 70-79 років – $1,194 \pm 0,165$ ($p = 0,001$) порівняно із чоловіками вікової групи 20-29 років, які мали найвищі значення показника TBS – $1,373 \pm 0,105$. Зниження показника якості трабекулярної кісткової тканини склало 10,8 % у віці 50-59 років, 15,4% – у 60-69 років, 13,0% – у 70-79 років у порівнянні з показниками чоловіків вікової групи 20-29 років.

В той час як МЦКТ на рівні поперекового відділу хребта у обстежених чоловіків вірогідно зростала з 50 років, показник якості трабекулярної кісткової тканини вірогідно знижувався з віком (рис. 2).

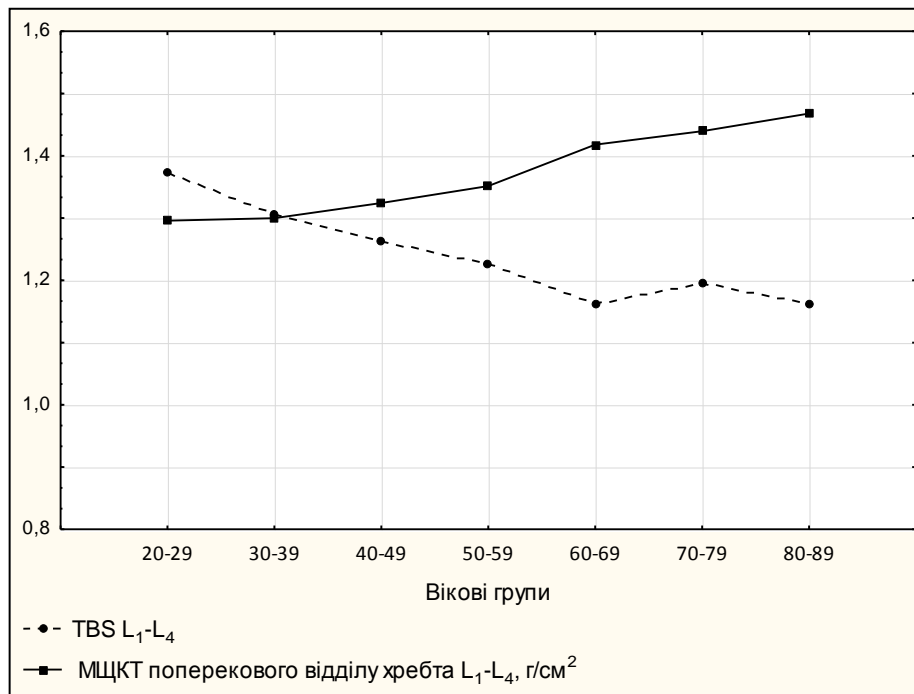


Рис. 2. Показники якості трабекулярної кісткової тканини та мінеральної щільності на рівні поперекового відділу хребта в чоловіків з нормальною кістковою тканиною.

Проведений кореляційний аналіз встановив, що показник TBS практично здорових чоловіків має негативний вірогідний зв'язок з віком ($TBS L_1-L_4 = 1,395 - 0,003 \cdot \text{вік}$; $r = -0,29$; $p = 0,00000$; $r^2 = 0,08$). Нами встановлено, що показник якості трабекулярної кісткової тканини має негативний вірогідний зв'язок із масою тіла ($TBS L_1-L_4 = 1,558 - 0,003 \cdot \text{маса тіла}$; $r = -0,32$; $p = 0,00000$; $r^2 = 0,10$), проте зв'язку зі зростом не виявлено. Нами не отримано вірогідного кореляційного зв'язку між показниками якості трабекулярної кісткової тканини та мінеральної щільності на різних ділянках.

При розподілі обстежених чоловіків згідно ІМТ зареєстровано, що показник

TBS був вірогідно нижчим у чоловіків з ожирінням – $1,151 \pm 0,168$ порівняно із чоловіками з нормальною масою тіла – $1,315 \pm 0,118$ ($F=15,36$; $p < 0,001$).

Показник якості трабекулярної кісткової тканини в чоловіків без ожиріння вірогідно знижувався з віком ($F = 6,88$; $p < 0,001$), та у віці 20-29 років становив $1,382 \pm 0,098$, 30-39 років – $1,306 \pm 0,107$, 40-49 років – $1,303 \pm 0,110$, 50-59 років – $1,272 \pm 0,126$, 60-69 років – $1,219 \pm 0,102$, 70-79 років – $1,234 \pm 0,151$, 80-89 років – $1,296 \pm 0,176$. Подальший аналіз виявив достовірно нижчі показники якості кісткової тканини у вікових групах 50-59 років ($p = 0,02$), 60-69 років ($p < 0,001$) та 70-79 років ($p < 0,001$) у порівнянні з віковою групою 20-29 років. Як і в загальній групі обстежених, так і в групі чоловіків без ожиріння виявлено вірогідний кореляційний зв'язок між показниками якості трабекулярної кісткової тканини з віком та масою тіла (описано рівняннями лінійної регресії: $TBS (L_1-L_4) = 1,405 - 0,002 * \text{вік (роки)}$; $r = -0,31$; $r^2 = 0,09$; $p < 0,001$; $TBS (L_1-L_4) = 1,516 - 0,003 * \text{маса тіла (кг)}$; $r = -0,21$; $r^2 = 0,05$; $p < 0,001$).

При порівнянні отриманих даних із запропонованими групою дослідників (Povoroznyuk VV., Del Rio L, Di Gregorio S et al.) нормативними даними показника якості трабекулярної кісткової тканини для європеїдної раси не було встановлено достовірних відмінностей показника якості трабекулярної кісткової тканини та її мінеральної щільності на рівні поперекового відділу хребта в українських чоловіків у порівнянні з референтними даними європеїдної раси у віковій категорії 40-89 років.

При розподілі обстежених за рівнем показника якості трабекулярної кісткової тканини (норма, часткове та значне порушення мікроархітектури) з частковими або значними порушеннями мікроархітектури трабекулярної кістки були вірогідно старшого віку ніж чоловіки з показниками в межах норми. У віковій групі 20-29 років нормальні показники мікроархітектури трабекулярної кісткової тканини мали 59,5 % обстежених чоловіків, у 35,1 % – були часткові порушення мікроархітектури, в 5,4 % виявлено значне порушення. В інших вікових групах значна деструкція мікроархітектури трабекулярної кісткової тканини ($TBS < 1,200$) зареєстрована в більшій кількості осіб: у віковій групі – у 24,3 %, 40-49 років – у 32,8 %, 50-59 років – у 42,7 %, 60-69 років – у 54,2 %, 70-79 років – у 43,4,0 %, 80-89 років – у 41,2 %

Отже, враховуючи отримані результати, можна зробити висновок, що показник TBS є незалежним від МЦКТ. На якість кісткової тканини не впливають дегенеративно-дистрофічні зміни хребта з віком, які згідно сучасних теорій, призводять до підвищення МЦКТ на рівні поперекового відділу хребта в чоловіків старших вікових груп. Саме тому визначення показника якості кісткової тканини повинно відігравати провідну роль в оцінці стану кісткової тканини на рівні поперекового відділу хребта.

Особливості тілобудови в чоловіків різного віку. Аналізуючи антропометричні показники чоловіків різних вікових груп, ми виявили, що найбільший зріст зареєстровано в групі 20-39 років. Виявлено достовірну різницю в зрості чоловіків старших вікових груп (60-69, 70-79 та 80-89 років) у порівнянні із чоловіками від 20 до 59 років ($F = 15,96$; $p < 0,001$). Максимальні показники маси

тіла відзначені в чоловіків у віці 50-59 та 60-69 років у порівнянні із 20-29 річними ($F = 3,28$; $p = 0,003$).

Встановлено достовірне зростання жирової маси всього тіла з віком ($F = 4,47$; $p < 0,001$). Найнижчі значення жирової маси всього тіла в обстежених чоловіків встановлено у віковій групі 20-29 років, а вірогідно вищі показники – у вікових групах 50-59 років ($p = 0,004$) та 60-69 років ($p = 0,01$).

Показник жирової маси всього тіла зростає переважно за рахунок підвищення показників жирової маси в ділянці тулуба у вікових групах 40-49 років ($p = 0,02$), 50-59 років ($p < 0,001$), 60-69 років ($p < 0,001$) та 70-79 років ($p = 0,005$) порівняно зі значеннями вікової групи 20-29 років. Вірогідні відмінності показника жирової маси верхніх кінцівок виявлені лише у віковій групі 50-59 років ($p = 0,02$) порівняно з віковою групою 20-29 років. Відмінностей показника жирової маси нижніх кінцівок залежно від віку не виявлено.

Аналізуючи особливості жирової маси виявлено, що обстежені чоловіки мали андроїдний тип розподілу жирової тканини, а показник співвідношення андроїдного / геноїдного типу вірогідно зростає з віком ($F = 21,63$; $p < 0,001$), що свідчить про переважно абдомінальне розташування жирової тканини у осіб старших вікових груп.

З віком встановлено достовірне зниження знежиреної маси всього тіла ($F = 8,56$; $p < 0,001$). Максимальні значення в обстежених чоловіків встановлено у віковій групі 30-39 років. Достовірно нижчі показники знежиреної маси зареєстровані у вікових групах 70-79 років ($p = 0,01$) та 80-89 років ($p = 0,004$) порівняно зі значеннями у осіб вікової групи 30-39 років.

Після досягнення 30-39 років показники знежиреної маси тіла починали поступово знижуватися, а її втрата у віці 40-49 років становила $-2,6\%$, 50-59 років – $-4,3\%$, 60-69 років – $-4,1\%$, 70-79 років – $-11,4\%$, 80-89 років – $-16,0\%$.

У зв'язку з тим, що групи не були співставні за зростом для нівелювання його впливу в оцінці показників тілобудови були використані індекси жирової, знежиреної маси та апендикулярної знежиреної маси. У чоловіків ІЖМ (жирова маса (кг)/зріст²(м)) вірогідно зростає з віком ($F = 6,66$; $p < 0,001$) і був достовірно вищим у вікових групах 40-49 років – $7,5 \pm 2,9$ кг/м² ($p = 0,04$), 50-59 років – $8,2 \pm 3,0$ кг/м² ($p < 0,001$), 60-69 років – $8,3 \pm 2,7$ кг/м² ($p < 0,001$), 70-79 років – $8,1 \pm 2,8$ кг/м² ($p = 0,004$) у порівнянні з показником групи 20-29 років – $5,4 \pm 2,5$ кг/м². Нами було встановлено, що чоловіки у віці 80-89 років мали найнижчі показники ІЗМ (знежирена маса (кг)/зріст²(м)) у порівнянні з віковими групами 30-39 років ($p = 0,03$), 40-49 років ($p = 0,05$), 50-59 років ($p = 0,01$) та 60-69 років ($p = 0,002$).

Показник апендикулярної знежиреної маси досягав максимальних значень у чоловіків 20-39 років і вірогідно зменшувався з віком ($F = 18,43$; $p < 0,001$), зниження у групі 40-49 років становило $-5,2\%$, 50-59 років – $-8,1\%$, 60-69 років – $-9,3\%$, 70-79 років – $-18,5\%$, 80-89 років – $-22,1\%$. Проте вірогідно нижчі показники зареєстровані у вікових групах 70-79 років ($p = 0,006$) та 80-89 років ($p = 0,003$) порівняно зі значеннями у осіб вікової групи 30-39 років.

Вірогідно нижчий ІАЗМ (знежирена маса кінцівок (кг)/зріст²(м)) виявлено у віковій групі 70-79 років – $7,9 \pm 0,8$ кг/м² та 80-89 років – $7,7 \pm 1,1$ кг/м² у порівнянні

з віковою групою 20-29 років – $8,8 \pm 0,9$ кг/м² та 30-39 років – $8,8 \pm 0,6$ кг/м². Зниження ІАЗМ в чоловіків вікової групи 50-59 років склало 3,1 %, 60-69 років – 2,0 %, 70-79 років – 9,8 %, 80-89 років – 12,7 %.

Частота пресаркопенії (індекс апендикулярної знежиреної маси $< 7,0$ кг/м²) серед обстежених чоловіків вірогідно зростала з віком та у віковій групі 50-59 років становила 5,3 %, 60-69 років – 5,1 %, 70-79 років – 15,1 %, 80-89 років – 41,0 %.

Вплив особливостей тілобудови на показники мінеральної щільності та якості кісткової тканини. При квартильному розподілі обстежених чоловіків залежно від показника жирової маси були виявлені вірогідні відмінності показників МЩКТ та її якості. У практично здорових чоловіків з найнижчими показниками жирової маси зареєстровано найвищі показники якості трабекулярної кісткової тканини ($1,352 \pm 0,104$, $p < 0,001$). МЩКТ на рівні поперекового відділу хребта, проксимального відділу стегнової кістки та всього скелета вірогідно зростала зі збільшенням показника жирової маси. Встановлено вірогідний зв'язок між показниками жирової маси з МЩКТ на рівні хребта ($r = 0,34$; $p < 0,001$), шийки стегнової кістки ($r = 0,19$; $p < 0,001$), проксимального відділу стегнової кістки ($r = 0,30$; $p < 0,001$), всього скелета ($r = 0,37$; $p < 0,001$) та дистального відділу кісток передпліччя ($r = 0,26$; $p < 0,001$) у чоловіків. Проте, між показником жирової маси й якістю трабекулярної кісткової тканини встановлено вірогідний негативний зв'язок (якість трабекулярної кісткової тканини (L_1-L_4) = $1,428 - 0,007 * \text{жирова маса (кг)}$; $r = -0,45$; $p < 0,001$).

За результатами квартильного аналізу встановлено, що чим нижчі показники знежиреної маси обстежених чоловіків, тим нижчими є показники МЩКТ на рівні поперекового відділу хребта ($1,201 \pm 0,206$ проти $1,319 \pm 0,163$, $p < 0,001$), шийки стегнової кістки ($0,921 \pm 0,142$ проти $1,150 \pm 0,119$, $p = 0,001$), проксимального відділу стегнової кістки ($1,007 \pm 0,158$ проти $1,082 \pm 0,122$, $p < 0,001$), всього скелета ($1,187 \pm 0,111$ проти $1,322 \pm 0,090$, $p < 0,001$) та кісток передпліччя ($0,851 \pm 0,137$ проти $0,925 \pm 0,127$, $p = 0,002$). Проте нами не було виявлено відмінностей показника якості трабекулярної кісткової тканини залежно від квартильного розподілу показника знежиреної маси. Встановлено позитивний кореляційний зв'язок між показниками знежиреної маси та МЩКТ на рівні хребта ($r = 0,24$; $p < 0,001$), шийки стегнової кістки ($r = 0,43$; $p < 0,001$), проксимального відділу стегнової кістки ($r = 0,39$; $p < 0,001$), всього скелета ($r = 0,47$; $p < 0,001$) та дистального відділу кісток передпліччя ($r = 0,24$; $p < 0,001$) у чоловіків. Проте, між знежиреною масою і якістю трабекулярної кісткової тканини вірогідного зв'язку не було встановлено (знежирена маса (кг) = $66,53 - 4,22 * \text{якість трабекулярної кісткової тканини (L}_1\text{-L}_4)$; $r = -0,09$; $p = 0,15$).

При проведенні квартильного аналізу не виявлено відмінностей показника якості трабекулярної кісткової тканини ($p = 0,432$), мінеральної щільності на рівні поперекового відділу хребта ($p = 0,087$) та ультрадистального відділу кісток передпліччя ($p = 0,084$) у обстежених чоловіків з нормальною масою тіла залежно від показника знежиреної маси. Проте мінеральна щільність на рівні всього скелета, шийки та проксимального відділу стегнової кістки вірогідно збільшувалася зі зростанням знежиреної маси.

Встановлено вірогідний кореляційний зв'язок між показниками апендикулярної знежиреної маси й МЩКТ на рівні поперекового відділу хребта та

шийки стегнової кістки (апендикулярна знежирена маса (кг) = $21,48 + 3,86 * \text{МЦКТ}$ на рівні поперекового відділу хребта ($\text{г}/\text{см}^2$); $r = 0,19$; $p = 0,004$; апендикулярна знежирена маса (кг) = $14,26 + 12,05 * \text{МЦКТ}$ на рівні шийки стегнової кістки ($\text{г}/\text{см}^2$); $r = 0,47$; $p < 0,001$)

Проте, між показниками апендикулярної знежиреної маси й якістю трабекулярної кісткової тканини вірогідного зв'язку не було встановлено ($p = 0,83$).

Метаболізм кісткової тканини в чоловіків різного віку. Вивчення впливу віку на показники метаболізму кісткової тканини в практично здорових чоловіків показало вірогідний негативний зв'язок (β -СТХ ($\text{нг}/\text{мл}$) = $0,587 - 0,002 * \text{вік}$ (років), $r = -0,18$, $p = 0,03$; P1NP ($\text{нг}/\text{мл}$) = $74,28 - 0,49 * \text{вік}$ (років), $r = -0,32$, $p < 0,001$), що свідчить про зниження їх концентрації з віком. У осіб чоловічої статі віком 20-29 років рівень β -СТХ був найвищим, показники в інших вікових групах були вірогідно нижчими: 30-39 років ($0,52 \pm 0,19$, $p = 0,03$), 40-49 роки ($0,47 \pm 0,17$, $p < 0,001$), 50-59 роки ($0,47 \pm 0,19$, $p < 0,001$), 60-69 роки ($0,42 \pm 0,21$, $p < 0,001$) без вірогідних відмінностей між собою. Отже, з досягненням піку кісткової маси вміст маркера резорбції вірогідно зменшується і в подальшому вірогідно не відрізняється в практично здорових чоловіків віком 30-89 років (рис. 3).

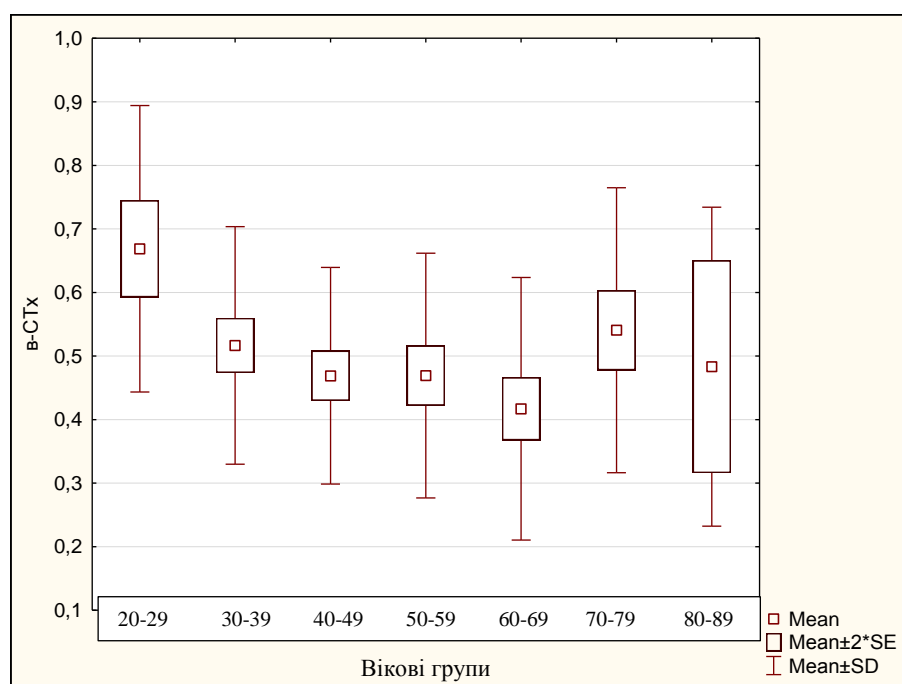


Рис. 3. Рівень карбокситермінального телопептиду колагену I типу (β -СТХ) в чоловіків різних вікових груп.

При оцінюванні рівня P1NP виявили вірогідне зниження зазначеного показника у віковій групі 40-49 років ($45,42 \pm 13,94$, $p = 0,02$), 50-59 років ($47,45 \pm 5,47$, $p = 0,05$), 60-69 років ($38,26 \pm 20,11$, $p < 0,001$) та 80-89 років ($39,16 \pm 12,46$, $p = 0,03$) у порівнянні із чоловіками 20-29 років (рис. 4).

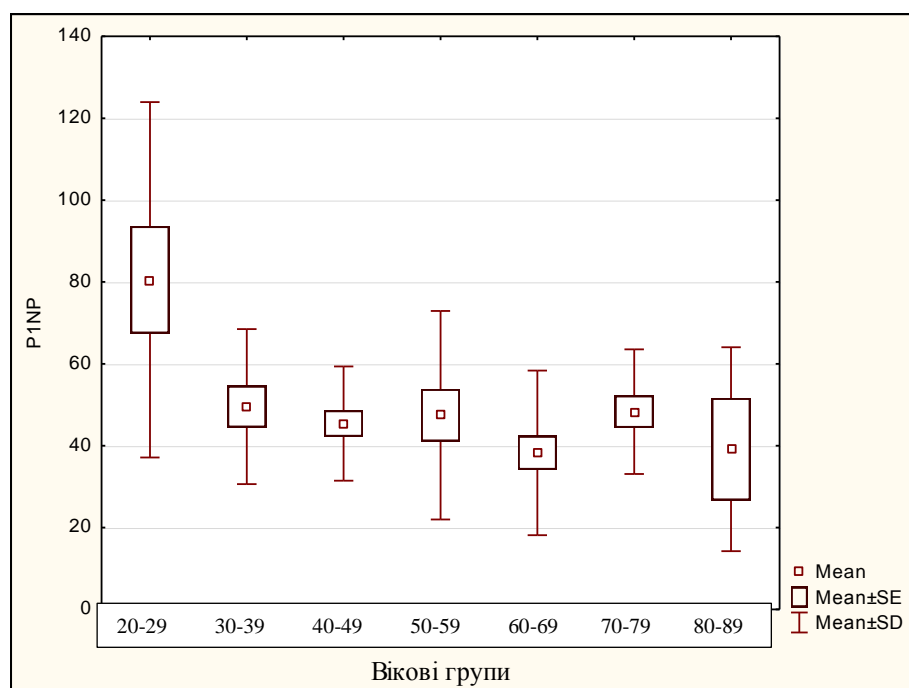


Рис. 4. Рівень N-термінального пропептиду проколагену I типу (P1NP) в чоловіків різних вікових груп.

Для маркеру резорбції кісткової тканини зареєстровано вірогідний позитивний зв'язок між значенням β -СТХ та показником якості кісткової тканини ($r = 0,30$, $p = 0,04$), проте не МЦКТ ($r = 0,27$, $p = 0,08$). Для маркеру формування кісткової тканини отримані протилежні результати. Виявлено позитивний зв'язок P1NP із МЦКТ ($r = 0,56$, $p = 0,0003$), але не з показником якості. Отримані результати з найбільшою ймовірністю обумовлені впливом віку. Оскільки при застосуванні множинної регресії з урахуванням віку вірогідних зв'язків між показником якості, мінеральної щільності та вмістом маркерів ремоделювання кісткової тканини не отримано.

Результати дослідження вітаміну D показали, що нормальний рівень 25(OH)D мали 35,2 % обстежених чоловіків, у 31,8% встановлено недостатність, а у 33,0 % – дефіцит вітаміну D. Лише чоловіки молодого віку мали оптимальний рівень ($30,3 \pm 14,6$) вітаміну D, а чоловіки середнього ($27,6 \pm 9,9$), літнього ($23,3 \pm 11,3$) та старечого віку ($23,2 \pm 12,1$) – недостатність вітаміну D. При проведенні регресійного аналізу в чоловіків встановлено вірогідний позитивний зв'язок між рівнем вітаміну D та показниками якості трабекулярної кісткової тканини ($r = 0,21$; $p = 0,05$). Зв'язку між рівнем вітаміну D та показниками МЦКТ різних ділянок скелета виявлено не було. Встановлено вірогідний кореляційний зв'язок між рівнем вітаміну D та показниками жирової маси ($r = -0,22$; $p = 0,04$), але не з показниками знежиреної маси.

Аналіз показників гормонального статусу показав, що чоловіки старші 75 років у порівнянні із чоловіками молодого віку мали нижчий рівень загального ($11,3 \pm 3,9$ та $18,3 \pm 4,5$, $p = 0,03$), вільного ($0,3 \pm 0,2$ та $0,6 \pm 0,2$, $p = 0,01$) і біологічно доступного тестостерону ($7,2 \pm 3,7$ та $14,6 \pm 3,7$, $p < 0,001$), проте вікових відмінностей рівня глобуліну, що зв'язує статеві гормони, не виявлено. Серед обстежених чоловіків низький рівень тестостерону був зареєстрований у

14 пацієнтів: у 1 чоловіка молодого віку (до 44 років), 4 чоловіків середнього віку (45-59 років), 4 чоловіків літнього віку (60-74 років) та 5 осіб старечого віку. В обстежених чоловіків встановлено вірогідний негативний зв'язок між рівнем вільного й біологічно доступного тестостерону та віком ($r = -0,29$; $p = 0,03$ та $r = -0,36$; $p = 0,01$), але вірогідного впливу віку на рівень загального тестостерону в обстежених чоловіків не виявлено. Проте між рівнем глобуліну, що зв'язує статеві гормони, та віком встановлено позитивний вірогідний кореляційний зв'язок ($r = 0,29$; $p = 0,02$).

Виявлені вірогідно нижчі показники якості трабекулярної кісткової тканини в чоловіків з рівнем тестостерону $<12,1$ нмоль/л ($1,245 \pm 0,095$ та $1,336 \pm 0,124$, $p = 0,01$) у порівнянні з особами з нормальним вмістом тестостерону, проте це може бути пов'язаним із впливом віку. Серед чоловіків з низьким рівнем загального тестостерону 35,7 % мали значну деструкцію мікроархітектури трабекулярної кісткової тканини (TBS $< 1,200$), 50,0 % – часткові порушення мікроархітектури трабекулярної кісткової тканини (TBS 1,200-1,350) та лише 14,3 % чоловіків мали нормальну структуру кісткової тканини (TBS $> 1,350$). В групі осіб з нормальним вмістом тестостерону ці показники склали 17,8; 31,1 та 51,1 % відповідно.

Вивчення впливу тестостерону на тілобудову чоловіків різного віку виявило різноспрямовані зв'язки між тестостероном і жировою та знежиреною масою. Виявлено вірогідний зв'язок помірної сили між показниками жирової маси й загальним тестостероном ($r = -0,44$; $p < 0,001$), вільним ($r = -0,38$; $p = 0,003$) та біологічно доступним тестостероном ($r = -0,38$; $p = 0,003$). Для знежиреної маси вірогідний зв'язок знайдено лише для глобуліну, який зв'язує статеві гормони ($r = -0,29$; $p = 0,03$).

Залежність жирової та знежиреної маси від вмісту тестостерону має вікові відмінності. Так, у пацієнтів всієї групи отримано тільки вірогідний зв'язок між ІЖМ та вмістом вільного тестостерону ($r = -0,4$, $p < 0,05$) та між вмістом біологічно доступного тестостерону й АЗМ і ІАЗМ ($r = 0,3$, $p < 0,05$ та $r = 0,3$, $p < 0,05$). Отже жирова маса більшою мірою залежить від загального тестостерону, а знежирена маса – від біологічно доступного. У чоловіків молодого віку (20-44 роки) жодних зв'язків не виявлено, у віковій групі 45-60 років отримано зв'язок помірної сили між ІЖМ та рівнем вільного тестостерону ($r = 0,5$, $p < 0,05$), зв'язків знежиреної маси не одержано. Натомість у чоловіків літнього віку виявлено тісний вірогідний зв'язок між рівнем біологічно доступного тестостерону та ІАЗМ ($r = 0,7$, $p < 0,05$).

Розподіл пацієнтів залежно від рівня тестостерону виявив достовірно вищі показники жирової маси як у відсотках ($34,5 \pm 4,3$ та $26,1 \pm 5,7$ %, $p < 0,01$), так і в абсолютних цифрах ($31,5 \pm 8,3$ та $22,3 \pm 7,6$ кг, $p < 0,01$) у чоловіків з низьким вмістом тестостерону порівняно із особами з вмістом тестостерону в межах норми. Відмінності знежиреної маси ($55,3 \pm 7,3$ та $57,7 \pm 6,6$ кг, $p > 0,05$) були не достовірними. У чоловіків з низьким рівнем загального тестостерону показник апендикулярної знежиреної маси був достовірно нижчим ($23,5 \pm 3,6$ та $25,8 \pm 3,2$ кг, $p < 0,05$) у порівнянні з особами з нормальним вмістом тестостерону й пресаркопенією (індекс апендикулярної знежиреної маси $< 7,0$ кг/м²) реєстрували вірогідно частіше, у 21,4 та 4,4 % відповідно, $\chi^2 = 3,93$ [ДІ -0,29 – 43,36], $p = 0,047$.

10-ти річна ймовірність основних остеопоротичних переломів та переломів стегнової кістки в чоловіків різного віку. Показник 10-річної ймовірності основних остеопоротичних переломів та переломів стегнової кістки в чоловіків без урахування МЩКТ вірогідно зростає із віком ($F = 6,06$; $p < 0,001$ та $F = 77,3$; $p < 0,001$).

Виявлено вірогідне збільшення з віком нижньої межі оцінки із 2,1 % у 40 років до 3,1 % у чоловіків віком 85 років. Пацієнти, у яких 10-річна ймовірність основних остеопоротичних переломів менша нижньої межі, не потребують ні лікування, ні додаткового обстеження на ДРА, а ті, в яких ймовірність знаходилася між нижньою та верхньою межею оцінки, потребували проведення ДРА та повторної переоцінки ризику із врахуванням показників МЩКТ та TBS.

Аналізуючи отримані результати, встановили, що наявність перелому в анамнезі збільшує 10-річну ймовірність основних остеопоротичних переломів у 2,2 рази, а стегнової кістки – в 4,0 рази у 40-річних чоловіків. У той самий час у віці 85 років наявність низькотравматичного перелому збільшить 10-річну ймовірність у 1,6 рази як для основних переломів, так і для стегнової кістки.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі на основі аналізу наукової літератури та результатів власних досліджень досягнуто сучасне вирішення актуального завдання в галузі клінічної медицини, а саме нормальної фізіології, щодо вікових змін кісткової тканини та їх механізмів у практично здорових чоловіків.

1. За фізіологічного старіння в чоловіків встановлено вірогідне зниження МЩКТ шийки стегнової кістки у віці 60-69 років на 7,7 %, 70-79 років на 9,7 %, 80-89 років на 10,0 % порівняно з показниками осіб віком 20–29 років, тоді як на рівні поперекового відділу хребта виявлено її збільшення на 9,4 %, 11,1 % та 13,3 %, відповідно.

2. У практично здорових чоловіків показник якості трабекулярної кісткової тканини достовірно знижується з віком (на 10,8 % у віці 50-59 років, 15,4 % – у 60-69 років, 13 % – у 70-79 років у порівнянні з показниками чоловіків вікової групи 20-29 років) і не пов'язаний з мінеральною щільністю кісткової тканини.

3. На тлі вірогідного зниження рівнів вільного та біологічно доступного тестостерону з віком встановлено достовірно нижчі показники якості кісткової тканини у осіб з низьким рівнем загального тестостерону (< 12 нмоль/л). За відсутності вікових змін біохімічних маркерів кісткового ремоделювання в чоловіків старше 30 років виявлено вірогідний зв'язок між маркером формування (P1NP) та мінеральною щільністю кісткової тканини ($p = 0,0003$), а також між рівнем 25(OH)D та її якістю ($p < 0,05$).

4. Вік-асоційовані зміни тілобудови полягають у зменшенні знежиреної маси, що проявлялося в зростанні частоти пресаркопенії з 5,3 % у віковій групі 50-59 років до 41,0 % у віці 80-89 років. Зі збільшенням жирової та знежиреної маси мінеральна щільність кісткової тканини вірогідно зростала, тоді як показник якості

трабекулярної кісткової тканини був пов'язаний лише зі змінами жирової маси ($r=-0,45$, $p < 0,001$).

5. За умови фізіологічного старіння межа потреби денситометричного обстеження згідно 10-річної ймовірності основних остеопоротичних переломів української версії FRAX збільшувалася із 2,1% у 40 років до 3,1% у чоловіків віком 85 років, а частка осіб, що його потребують, зростала з 5,0% у 40 річному віці до 63,6% у 80 років.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. **Мусієнко А.С.** (2014). Сучасні принципи діагностики та лікування системного остеопорозу у чоловіків. *Проблеми остеології*, 2, 52-58.

2. Povoroznyuk V., **Musiienko A.**, Dzerovych N. (2014). Trabecular bone score, bone mineral density and 10-year fracture probability in Ukrainian men of different ages. *Gerontologija*, XV(1), 7-12. *Особистий внесок автора полягає в проведенні клінічного, інструментального обстеження пацієнтів (двохфотонна рентгенівська абсорбціометрія), аналізу отриманого матеріалу.*

3. Поворознюк В.В., Дель Рио Л., Ди Грегорио С., Мишле Ф., Дзерович Н.И., **Мусієнко А.С.**, Винзенриет Р. (2014). Отличается ли показатель качества трабекулярной костной ткани у практически здоровых мужчин и женщин европеоидной расы? Создание нормативной базы данных показателя качества трабекулярной костной ткани (TBS) для мужчин. *Біль. Суглоби. Хребет*, 3 (15), 20-23. *Особистий внесок автора полягає в проведенні клінічного та інструментального обстеження пацієнтів (двохфотонна рентгенівська абсорбціометрія).*

4. Поворознюк В. В., **Мусієнко А. С.**, Дзерович Н. І. (2015). Вікові особливості мінеральної щільності та якості кісткової тканини в чоловіків. *Ортопедія, травматологія і протезування*, 3(600), 66-70. *Особистий внесок автора полягає в підборі, клінічному та інструментальному обстеженні пацієнтів, обробці та аналізі результатів, участі в підготовці тексту статті.*

5. Поворознюк В. В., **Мусієнко А. С.** (2016). Качество костной ткани и ее минеральная плотность у мужчин с низкоэнергетическими переломами тел позвонков, *Проблеми остеології*, 1, 3-7. *Особистий внесок автора полягає в підборі, клінічному та інструментальному обстеженні пацієнтів, обробці та аналізі результатів, аналізі отриманого матеріалу.*

6. Поворознюк В. В., **Мусієнко А. С.** (2016). Зв'язок жирової маси й кісткової тканини в чоловіків. *Проблеми остеології*, 3-4, 35-43. *Особистий внесок автора полягає в підборі, обстеженні пацієнтів, обробці та аналізі отриманого матеріалу.*

7. Povoroznyuk V., **Musiienko A.**, Dzerovych N., Povoroznyuk R. (2017). Bone mineral density and trabecular bone score in Ukrainian men with obesity, *International Journal of Medical and Health Sciences*, 11(5), 206-210. *Особистий внесок автора полягає в підборі, обстеженні пацієнтів, обробці та аналізі отриманого матеріалу.*

8. Поворознюк В. В., **Мусієнко А. С.** (2017). Мінеральна щільність кісткової тканини в чоловіків з ожирінням. *Міжнародний ендокринологічний журнал*, 13(1), 4-

12. *Особистий внесок здобувача полягає в написанні статті. Співавтор Поворознюк В. В. надавав консультативну допомогу.*

9. Поворознюк В. В., **Мусієнко А. С.** (2018). Вплив тестостерону на якість та мінеральну щільність кісткової тканини в чоловіків. *Міжнародний ендокринологічний журнал*, 14 (2), 119-125. doi: 10.22141/2224-0721.14.2.2018.130554. *Особистий внесок здобувача полягає в написанні статті. Співавтор Поворознюк В. В. надавав консультативну допомогу.*

10. Бистрицька М. А., Балацька Н. І., **Мусієнко А. С.**, Климчук Л. Ф. (2018). Зв'язок між показниками тілобудови і мінеральної щільності кісткової тканини у практично здорових чоловіків та пацієнтів із травмою хребта й спинного мозку. *World Science*, 9 (37), 42-50. doi: 10.31435/rsglobal_ws/30092018/6133. *Особисто автором проведено обстеження та аналіз результатів у практично здорових чоловіків.*

11. Поворознюк В.В., Заверуха Н.В, Солоненко Т.Ю., **Мусієнко А.С.** (2020). Вивчення впливу статі та віку на концентрацію β -термінального телопептиду колагену I-го типу в сироватці крові. *Біль. Суглоби. Хребет*, 10(2), 15-23. *Особисто автором надавала допомогу в зборі первинної документації.*

12. Поворознюк В.В., **Мусієнко А.С.**, Креслов Е.А. (2014). Якість кісткової тканини, її мінеральна щільність та їх зв'язок з пізнім гіпогонадізмом. *Матеріали конференції «Современные аспекты геронтологии и гериатрии: от теории к практике»*, 73-74. *Особистий внесок автора полягає в проведенні обстеження пацієнтів (двохфотонна рентгенівська абсорбціометрія) та аналізі отриманого матеріалу.*

13. **Мусієнко А.С.** (2014). Мінеральна щільність та якість кісткової тканини, 10-річний ризик остеопоротичних переломів в українських чоловіків. *Ліки України*, 1(18), 22.

14. Povoroznyuk V., **Musiienko A.**, Kreslov Y. (2014). Trabecular Bone Score, bone mineral density and late-onset hypogonadism in Ukrainian men of various ages. *Chinese journal of osteoporosis (12th International Conference on Bone and Mineral Research & 14th International Osteoporosis Symposium, Program & Abstract, 18-21 April 2014, Hangzhou, China)*, 20(1), 21. *Особистий внесок автора полягає в аналізі та узагальненні результатів показників гормонального статусу та кісткової тканини.*

15. Povoroznyuk V.V., **Musiienko A.S.**, Povoroznyuk R.V., Dzerovych N.I., Hans D. (2014). Trabecular bone score, bone mineral density and body composition in men of different ages. *Osteoporosis International (WCO-IOF-ESCEO World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases, 2-5 Apr 2014, Seville, Spain)*, 25 (suppl. 2), 535. *Особистий внесок автора полягає в проведенні клінічного, інструментального обстеження пацієнтів (двохфотонна рентгенівська абсорбціометрія).*

16. Povoroznyuk V., **Musiienko A.**, Dzerovych N. (2014). Trabecular bone score, bone mineral density and 10-year probability of fracture in Ukrainian men of different ages. *Osteoporosis International (IOF-ISCN Skeletal health Orlando 2014, 20-22 February 2014, Orlando, Florida, USA)*, 25 (suppl. 1), 33-34 (P. 127). *Особистий внесок автора полягає в проведенні клінічного, інструментального обстеження пацієнтів*

(двохфотонна рентгенівська абсорбціометрія), аналізу отриманого матеріалу.

17. Povoroznyuk V., Balatska N., **Musiienko A.**, Solonenko T. (2015). Influence of vitamin D deficiency on bone turnover markers in men. *Portuguese journal of endocrinology, diabetes and metabolism* (додаток до конгресу «XI congreso de la Sociedad Iberoamericana de Osteologia y Metabolismo Mineral», 27-29 August 2015, Lisbon, Portugal), P. 6. Особистий внесок автора полягає в проведенні клінічного, інструментального обстеження пацієнтів (двохфотонна рентгенівська абсорбціометрія), аналізу отриманого матеріалу.

18. Povoroznyuk V. V., Del Rio L., Di Gregorio S., Michelet F., Dzerovych N.I., **Musiienko A.S.** (2015). Is TBS different in healthy european caucasian men and women? creation of normative spine TBS data for men. *Osteoporosis International (WCO-IOF-ESCEO World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases, 26-29 March 2015, Milan, Italy)*, 26 (Suppl. 1), P. 526. Особистий внесок автора полягає в проведенні інструментального обстеження пацієнтів (двохфотонна рентгенівська абсорбціометрія), аналізу отриманого матеріалу.

19. Povoroznyuk V.V., **Musiienko A.S.**, Kreslov Y.O., Karasevska T.A. (2015). Trabecular bone score, bone mineral density and late-onset hypogonadism in ukrainian men of various ages. *Osteoporosis International (WCO-IOF-ESCEO World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases, 26-29 March 2015, Milan, Italy)*, 26 (Suppl. 1), P. 672. Особистий внесок автора полягає в проведенні клінічного, інструментального обстеження пацієнтів (двохфотонна рентгенівська абсорбціометрія), аналізу отриманого матеріалу.

20. Povoroznyuk V., **Musiienko A.**, Dzerovych N. (2016). Osteoporosis in men. *Portuguese journal of endocrinology, diabetes and metabolism (X Congresso Português de Osteoporose. – 21-22 June 2016, Lisboa, Portugal)*, 11(1), 2, (PP04).

21. Povoroznyuk V., **Musiienko A.** (2017). Bone mineral density and trabecular bone score in Ukrainian men with obesity. *Abstract book (EMAS2017, 22-24 May 2017, Amsterdam, The Netherlands)*, O37, P. 76.

22. **Мусієнко А. С.** (2018). Мінеральна щільність та якість кісткової тканини у чоловіків з вертебральними переломами. *Журнал Національної академії медичних наук України (Матеріали конференції. Спеціальний випуск, 2018)*, 51. Особисто автором проведено обстеження кісткової тканини пацієнтів, узагальнення та статистична обробка результатів.

23. Povoroznyuk V., **Musiienko A.** (2019). Sex hormones interaction with trabecular bone score and mineral density in men. *Osteoporos Int (WCO-IOF-ESCEO World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases.. April 4-7, 2019. Paris, France)*, P1038. Особисто автором проведено обстеження кісткової тканини пацієнтів, узагальнення та статистична обробка результатів.

24. Поворознюк В. В., Григор'єва Н. В., Дзерович Н. І., Орлик Т. В., Бистрицька М. А., Поворознюк Вас. В., Мусієнко А. С., Іваник О. С. (2018). Інформаційний лист. Про нововведення в системі охорони здоров'я. Спосіб оцінки ризику остеопорозу та його ускладнень на первинному рівні медичної допомоги. Біль. Суглоби. Хребет, 8(1), 52-53. Особисто автором проведено аналіз клінічного матеріалу.

25. Поворознюк В. В., Григор'єва Н. В., Дзерович Н. І., Бистрицька М. А., Поворознюк Вас. В., Мусієнко А. С., Солоненко Т. Ю. (2018). Інформаційний лист. Про нововведення в системі охорони здоров'я. Диференційований підхід до оцінки структурно-функціонального стану кісткової тканини в пацієнтів старших вікових груп з високим ризиком остеопоротичних переломів на третинному (високоспеціалізованому) рівні медичної допомоги. Біль. Суглоби. Хребет, 8(1), 54-55. *Особисто автором проведено аналіз клінічного матеріалу.*

26. Поворознюк В. В., Григор'єва Н. В., Дзерович Н. І., Балацька Н. І., Бистрицька М. А., Поворознюк Вас. В., Мусієнко А. С., Іваник О. С. (2018). Інформаційний лист. Про нововведення в системі охорони здоров'я. Алгоритм діагностики остеопорозу та його ускладнень на вторинному (спеціалізованому) рівні медичної допомоги. Біль. Суглоби. Хребет, 8(1), 55-56. *Особисто автором проведено аналіз клінічного матеріалу.*

АНОТАЦІЯ

Мусієнко А. С. Вікові зміни кісткової тканини та їх механізми в чоловіків при фізіологічному старінні. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.03 – нормальна фізіологія (14 – медичні науки). – Державна установа «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України». Київ, 2020.

За умов фізіологічного старіння втрата кісткової маси переважає на рівні шийки стегнової кістки і складає 10,0%. Отримані нові дані, щодо вікових змін показника якості трабекулярної кісткової тканини в практично здорових чоловіків та відсутності вірогідних зв'язків із МЩКТ. Виявлено залежність показників МЩКТ від показників тілобудови (жирова та знежирена маса) в практично здорових чоловіків. Також продемонстровано зв'язок між якістю трабекулярної кісткової тканини та показниками жирової маси. Отримані нові дані щодо вік-асоційованих змін біохімічних маркерів ремоделювання в практично здорових чоловіків і продемонстровано їх зв'язок з показниками мінеральної щільності та якості кісткової тканини. Визначені межі діагностичного та терапевтичного втручання з метою профілактики остеопоротичних переломів на підставі визначення 10-річної ймовірності основних остеопоротичних переломів у чоловіків та встановлена потреба в денситрометричному обстеженні в практично здорових чоловіків.

Ключові слова: мінеральна щільність кісткової тканини, якість трабекулярної кісткової тканини, маркери метаболізму кісткової тканини, вітамін D, тестостерон, жирова маса, знежирена маса, FRAX.

АННОТАЦИЯ

Мусиенко А. С. Возрастные изменения костной ткани и их механизмы у мужчин при физиологическом старении. – Квалификационный научный труд на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – нормальная физиология (14 – медицинские науки). –

Государственное учреждение «Институт геронтологии имени Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины». Киев, 2020.

В условиях физиологического старения потеря костной массы преобладает на уровне шейки бедренной кости и составляет 10,0%. Получены новые данные относительно возрастных изменений показателя качества трабекулярной костной ткани у практически здоровых мужчин и отсутствия достоверных связей с МПКТ. Выявлена зависимость показателей МПКТ от показателей телосложения (жировая и обезжиренная масса) у практически здоровых мужчин. Также продемонстрирована связь между качеством трабекулярной костной ткани и показателями жировой массы. Получены новые данные по возраст-ассоциированным изменениям биохимических маркеров ремоделирования у практически здоровых мужчин и продемонстрирована их связь с показателями минеральной плотности и качеством костной ткани. Определены границы диагностического и терапевтического вмешательства с целью профилактики остеопоротических переломов на основании определения 10-летней вероятности основных остеопоротических переломов у мужчин и установлена потребность в денситометрическом обследовании у практически здоровых мужчин.

Ключевые слова: минеральная плотность костной ткани, качество трабекулярной костной ткани, маркеры метаболизма костной ткани, витамин D, тестостерон, жировая масса, обезжиренная масса, FRAX.

ANNOTATION

Musiienko A.S. Age-related changes in bone tissue and their mechanisms in men with physiological aging – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for the degree of the Candidate of Medical Sciences in the specialty 14.03.03 – normal physiology (14 – medical sciences). – State Institution "D. F. Chebotarev Institute of Gerontology by the National Academy of Medical Sciences of Ukraine". Kyiv, 2020.

The thesis is devoted to determining the age-related changes in bone tissue (parameters of bone mineral density (BMD), trabecular bone score (TBS) and bone metabolism) and mechanisms of their development in men during physiological aging.

We have examined 342 men, aged 20-89 years without osteoporosis and osteoporotic fractures and diseases with significant negative influence on bones using following research methods: clinical examination, clinical tests (anamnesis, objective examination), laboratory tests (bone turnover markers, sex hormones, vitamin D), dual-energy X-ray absorptiometry (DXA). Mathematical-statistical methods of analysis was used to evaluate the results of the study.

In men during physiological aging, it has been detected age-related changes in BMD. BMD in almost healthy men varies differently in different parts of the skeleton. It was detected a significant decrease of BMD of the femoral neck by 9.7% in the group of 70-79 years old men and 10.0% in the group of 80-89 years old compared to men aged 20-29 years. At the level of the lumbar spine it was detected the increases of BMD in the

group of 50-59 years old man by 4.3%, 60-69 years – 9.4%, 70-79 years – 11.1%, 80-89 years – 13.3% compared to 20-29 years old men.

It was detected age-related features of TBS in men during physiological aging. The highest level of TBS was found in the age group of 20-29 years. Significantly lower levels of TBS compared 20-29 years old men were revealed in persons aged 50-59 years by 10.8%, 60-69 years by 15.4%, 70-79, 80-89 years by 13.0% and 15.5%, respectively.

It was also detected significant effect of age on the bone turnover markers' variability: formation (N-terminal propeptide of type I procollagen (P1NP) – $r=-0.32$, $p<0.05$) and bone resorption (carboxy-terminal telopeptide of type I collagen (β -Ctx) – $r=-0.16$, $p<0.05$). The highest level was detected in persons aged 20-29 years (P1NP – 80.54 ± 43.40 and β -Ctx – 0.67 ± 0.23), compared to the persons of other age groups where they were significantly lower. There were detected no differences between the groups 30-39, 40-49, 50-59, 60-69, 70-79 and 80-89.

Age-related changes in body composition consist in a decrease of lean mass ($p<0.001$) on the background of a significant increase of fat mass ($p<0.001$). The incidence of presarcopenia significantly increased with age (appendicular lean mass index $<7.0 \text{ kg/m}^2$): in the age groups 50-59 years it was 5.3%, 60-69 years – 5.1%, 70-79 years – 15.1%, 80-89 years – 41.0%.

It was detected the significant influence of body composition on bone tissue parameters in men during physiological aging. Thus, BMD at the level of femoral neck, hip, distal part of the forearm and the whole skeleton significantly increased together with increasing of the fat mass ($p<0,001$), while the TBS – significantly decreased ($r=-0,45$, $p<0.001$). The lean mass and the appendicular lean mass also had a significant effect on BMD (for hip BMD $r=0.43$; $p<0.001$ and $r=0.47$; $p<0.001$, respectively), however the relationship of these parameters with TBS is not detected.

The study of the effecting factors on the bone tissue and body composition showed that the normal level of vitamin D was revealed in 35.2% of surveyed men, insufficiency in 31.8%, and deficiency in 33.0%. The optimal level of vitamin D was detected only in young men, however in middle-aged, elderly and senile age group men there were vitamin D deficiency. A significant positive relationship was detected between the level of 25(OH)D and the TBS ($r=0.27$; $p<0.05$), but there was no relationship with the parameters of bone mineral density of different parts of the skeleton. In addition, it was revealed a reverse effect of vitamin D levels and the parameters of fat mass ($r= -0.28$; $p<0.05$) and direct effect on the index of appendicular lean mass ($r=0.35$; $p<0.05$).

Another age-related factor affecting bone tissue and body constitution is testosterone. It was detected positive effect of testosterone on the trabecular bone score ($p<0.05$), but no effect on BMD of different regions of the skeleton. Among men with low total testosterone, 35.7% had significant destruction of the trabecular bone microarchitecture (TBS $<1,200$), while among men with normal testosterone – 17.8%.

It was shown age-related features of the effect of testosterone on parameters of body composition. In middle-aged men, was obtained a relationship of moderate strength between fat mass index and free testosterone levels ($r=0.5$, $p<0.05$), and in older men – relationship between bioavailable testosterone and appendicular lean mass index ($r=0.7$, $p<0.05$).

In men during the physiological aging, was detected an increase of the 10-year probability of major osteoporotic and hip fractures with age. In the age group of 40-49 years the risk of major osteoporotic fractures was 2.1%, and in the group of 80-89 years was significantly higher – 3.3%. Based on examination of the almost healthy men were defined the limits of diagnostic and therapeutic intervention for the purpose of prevention of osteoporotic fractures occurs. The lower limit of the 10-year probability of major osteoporotic fractures, which indicates the necessity for instrumental examination of bone tissue increased with age: in persons aged 40-45 years it was – 2.1%, in men over 85 years – 3.1%.

Key words: bone mineral density, trabecular bone score, bone turnover markers, vitamin D, testosterone, fat mass, lean mass, FRAX.