

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

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ПРУТІАН ТЕТЯНА ЛЕОНІДІВНА

УДК 616.12-008.331.1-06:616-056.257]-008.93-07-036-08

ДИСЕРТАЦІЯ

ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ, ЛІКУВАННЯ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ
ПОРУШЕНЬ СИСТЕМИ ОСТЕОКЛАСТОГЕНЕЗУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ
АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА ОЖИРІННЯМ

222 – Медицина

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

_____ Т. Л. Прутіян

Науковий керівник: **Ігнат'єв Олександр Михайлович**, заслужений діяч науки та техніки України, доктор медичних наук, професор

Одеса – 2020

АНОТАЦІЯ

Прутіян Т. Л. Оптимізація діагностики, лікування та прогнозування порушень системи остеокластогенезу у пацієнтів із артеріальною гіпертензією та ожирінням. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – «Медицина» (22 – «Охорона здоров'я»). – Одеський національний медичний університет МОЗ України, Одеса, 2020.

Одеський національний медичний університет МОЗ України, Одеса, 2020.

Дисертаційна робота присвячена удосконаленню методів прогнозування, ранньої діагностики та підвищення ефективності лікування структурно-функціональних порушень кісткової тканини в постменопаузі у жінок з артеріальною гіпертензією та ожирінням, які працюють у шкідливих умовах виробництва.

Для досягнення поставленої мети роботу виконували в два етапи. На першому етапі проведено клініко-інструментальне обстеження 170 жінок (середній вік – $(56,80 \pm 3,02)$ року) у постменопаузі (тривалість постменопаузи – $(7,4 \pm 2,4)$ року), із них 140 мали артеріальну гіпертензію I–II стадії, 1–2-го ступеня та ожиріння I–II ступеня: I група – 80 жінок, які працювали в умовах дії шкідливих факторів виробництва, до II групи увійшло 60 робітниць, праця яких не пов'язана з дією шкідливих факторів виробництва. Контрольна група (III) – 30 практично здорових жінок у постменопаузі. У відповідності до «Переліку загальних медичних протипоказань до роботи з шкідливими та небезпечними факторами виробничого середовища і трудового процесу» п. 2.15 додатку 6 Наказу МОЗ України № 246 «Порядок проведення медичних оглядів працівників певних категорій» від 21 травня 2007 р., артеріальна гіпертензія I–II стадії, 1–2-го ступеня не є протипоказанням до роботи на виробництві зі шкідливими факторами.

У результаті дослідження було встановлено, що інтенсивність больового синдрому за даними ВАШ у жінок I групи становила $(5,42 \pm 0,70)$ бала проти

(4,27±0,76) бала у жінок II групи ($p<0,05$). Аналіз отриманих даних показав зв'язок між стажем роботи та інтенсивністю больового синдрому в обстежених жінок, які працюють на шкідливому виробництві ($r=0,708$; $p=0,016$).

За даними ультразвукової денситометрії, зареєстровано достовірно вищу ($p<0,05$) частоту зниженої мінеральної щільності кісткової тканини (остеопороз та остеопенія) у робітниць I групи (35 і 40 %) порівняно з II групою (18,3 та 35 %). Середнє значення показника Т-критерію у жінок I групи становило (-2,14±0,31) SD ($p<0,05$), у II групі – (-1,51±0,2) SD ($p<0,05$), у групі контролю – (-0,54±0,11) SD.

Аналіз показав зв'язок між Т-критерієм та основними клінічними факторами ризику остеопорозу: Т-критерієм і переломами в анамнезі ($r=-0,519$; $p=0,032$), Т-критерієм і переломами у матері ($r=-0,604$; $p=0,017$), Т-критерієм і курінням ($r=-0,346$; $p=0,012$).

Встановлено, що у робітниць в постменопаузі з артеріальною гіпертензією та ожирінням стан мінеральної щільності кісткової тканини достовірно корелює зі шкідливими факторами виробництва ($r=-0,456$; $p=0,011$), стажем роботи у шкідливих умовах виробництва ($r=-0,724$; $p=0,024$), тривалістю артеріальної гіпертензії ($r=-0,531$; $p=0,008$) та індексом маси тіла ($r=-0,592$; $p=0,014$) і свідчить про високий ризик розвитку остеопоротичних переломів. Показано, що артеріальна гіпертензія, ожиріння та шкідливі умови виробництва є незалежними факторами ризику у зниженні мінеральної щільності кісткової тканини.

На основі аналізу клінічних факторів ризику остеопорозу розроблена математична модель оцінки ступеня тяжкості остеопорозу ($\phi_{\text{тяж}}$), яка дозволяє з урахуванням додаткових факторів ризику своєчасно проводити діагностику зниженої мінеральної щільності кісткової тканини і моніторинг ефективності лікування та профілактики.

У робітниць з артеріальною гіпертензією та ожирінням у постменопаузі виявлені метаболічні зміни у вигляді порушення ліпідного обміну, що проявляється дисліпідемією, і вуглеводного обміну – гіперінсулінемією та

інсулінорезистентністю. Причому більш виражені зміни реєструвалися у жінок, що працюють під впливом шкідливих факторів виробничого середовища ($p < 0,05$).

Визначення маркерів кісткового метаболізму у жінок з артеріальною гіпертензією та ожирінням показало наявність дисбалансу між процесами кісткового ремоделювання з переважанням кісткової резорбції на тлі сповільненого формування кісткової тканини ($p < 0,05$). Достовірно ($p < 0,05$) виражені зміни кісткового ремоделювання виявлені у робітниць I групи.

У робітниць I групи дефіцит вітаміну D був виявлений у 73 (91,2 %) жінок, недостатність вітаміну D – у 6 (7,5 %) жінок, оптимальний рівень вітаміну D – 1 (1,3 %) жінки, у II групі дефіцит вітаміну D мали 46 (76,6 %) жінок, недостатність вітаміну D – 12 (20 %) жінок, оптимальний рівень вітаміну D – 2 (3,3 %) жінки.

Аналіз чинників, що впливають на рівень забезпеченості вітаміном D у обстежених жінок показав достовірну залежність від рівня вітаміну D та стажу роботи у шкідливих умовах виробництва ($r = -0,687$; $p = 0,01$), рівня вітаміну D та тривалості артеріальної гіпертензії ($r = -0,719$; $p = 0,021$), рівня вітаміну D та тривалості постменопаузи ($r = -0,436$; $p = 0,018$), рівня вітаміну D та індексу маси тіла ($r = -0,702$; $p = 0,014$).

Середній рівень остеопротегерину у жінок в постменопаузі з артеріальною гіпертензією та ожирінням був достовірно нижчим порівняно з практично здоровими жінками: у I групі на 36,6 %, у II – на 19,04 % ($p < 0,05$).

Виявлений зв'язок між рівнем остеопротегерину та стажем роботи у шкідливих умовах виробництва ($r = -0,695$; $p = 0,001$), рівнем остеопротегерину та тривалістю артеріальної гіпертензії ($r = -0,679$; $p = 0,014$), рівнем остеопротегерину та тривалістю постменопаузи ($r = -0,435$; $p = 0,003$), рівнем остеопротегерину та індексом маси тіла ($r = -0,504$; $p = 0,012$).

Встановлено, що рівень остеопротегерину достовірно корелює з показниками ліпідного обміну: рівень остеопротегерину та рівень загального холестерину ($r = -0,653$; $p = 0,011$), рівень остеопротегерину та рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності ($r = -0,533$; $p = 0,004$) і показниками вуглеводного

обміну: рівень остеопротегерину та рівень інсуліну натще ($r=-0,328$; $p=0,019$), рівень остеопротегерину та індекс інсулінорезистентності ($r=-0,366$; $p=0,006$).

У робітниць з артеріальною гіпертензією та ожирінням встановлений достовірний зв'язок між рівнем остеопротегерину та маркером кісткової резорбції СТх ($r=-0,773$; $p=0,001$), рівнем остеопротегерину та рівнем 25-гідроксिवітаміну D ($r=0,674$; $p=0,025$), рівнем остеопротегерину та Т-критерієм ($r=0,601$; $p=0,012$).

Доведено, що знижений рівень остеопротегерину є предиктором втрати кісткової маси, порушень кісткового ремоделювання, ліпідного та вуглеводного обміну.

На другому етапі оцінювали ефективність комбінованої терапії метаболітами вітаміну D на мінеральну щільність кісткової тканини і маркери кісткового ремоделювання, показники ліпідного та вуглеводного обміну у 79 жінок в постменопаузі з артеріальною гіпертензією, ожирінням та дефіцитом або недостатністю вітаміну D, що працюють під впливом шкідливих факторів виробничого середовища.

В залежності від проведеного лікування пацієнтки були поділені на 3 групи: група А ($n=30$) отримувала додатково до стандартної антигіпертензивної терапії холекальциферол у дозі 4000 МО на добу до нормалізації оптимального рівня 25(OH)D з подальшою підтримуючою дозою 1000–2000 МО та альфакальцидол по 1 мкг 1 раз на добу протягом року; група В ($n=30$) – стандартну антигіпертензивну терапію та холекальциферол у дозі 4000 МО на добу до нормалізації оптимального рівня 25(OH)D з подальшою підтримуючою дозою 1000–2000 МО протягом року; III група С ($n=19$) – стандартну антигіпертензивну терапію.

Запропонована та апробована комбінована терапія метаболітами вітаміну D з додатковим включенням до стандартної антигіпертензивної терапії холекальциферолу й альфакальцидолу протягом 12 міс. сприяла ($p<0,05$) зниженню кількості скарг, зменшенню інтенсивності больового синдрому за даними ВАШ; позитивно впливала на стан мінеральної щільності кісткової тканини та структуру кісткової тканини, сприяла ефективному зниженню маркера

резорбції кісткової тканини на 30,7 % ($p < 0,05$), зростанню рівня остеопротегерину на 72,1 % ($p < 0,05$) та приросту мінеральної щільності кісткової тканини на 3,8 % ($p < 0,05$).

Аналіз показників ліпідного та вуглеводного обміну, на тлі проведеної терапії, продемонстрував нормалізацію показників загального холестерину ($p < 0,05$), холестерину ліпопротеїнів високої щільності ($p < 0,05$), холестерину ліпопротеїнів низької щільності ($p < 0,05$) та індексу інсулінорезистентності ($p < 0,05$) у жінок групи А через 6 міс. та 12 міс., а у жінок групи В – через 12 міс.

Таким чином, отримані результати дослідження дозволили створити математичні моделі значення остеопротегерину та Т-критерію, які дадуть змогу з високим ступенем достовірності, за допомогою доступних лабораторних показників, швидко та без спеціального обладнання і значних економічних витрат оцінювати структурно-функціональний стан кісткової тканини у жінок в постменопаузі з артеріальною гіпертензією та ожирінням при проходженні медичних оглядів.

Комбінована терапія метаболітами вітаміну D є ефективною ($p < 0,05$) і безпечною в лікуванні дефіциту та недостатності вітаміну D і структурно-функціональних порушень кісткової тканини, позитивно впливає на параметри клінічного перебігу, стан ліпідного і вуглеводного обміну у жінок в постменопаузі з артеріальною гіпертензією та ожирінням, що працюють у шкідливих умовах виробничого середовища.

Відсутність корекції дефіциту та недостатності вітаміну D у робітниць з артеріальною гіпертензією та ожирінням у постменопаузі сприяє прогресивному зниженню ($p < 0,05$) мінеральної щільності кісткової тканини, погіршенню показників ліпідного ($p < 0,05$) та вуглеводного обміну ($p < 0,05$).

Наукова новизна отриманих результатів.

Вперше вивчено частоту та фактори ризику розвитку остеопорозу у жінок в постменопаузі з артеріальною гіпертензією та ожирінням, що працюють під впливом шкідливих факторів виробництва.

Вперше вивчено частоту дефіциту та недостатності вітаміну D у жінок в постменопаузі з артеріальною гіпертензією та ожирінням, що працюють під впливом шкідливих факторів виробничого середовища.

Вперше досліджено особливості кісткового ремоделювання (рівень остеопротегерину, вітаміну D, остеокальцину та С-телопептиду колагену I типу) у постменопаузальних жінок з артеріальною гіпертензією та ожирінням, що працюють під впливом шкідливих факторів виробничого середовища.

Вперше досліджено і виявлено клініко-функціональні взаємозв'язки між показниками кісткового ремоделювання, мінеральною щільністю кісткової тканини, тривалістю артеріальної гіпертензії та ожирінням, індексом маси тіла, показниками ліпідного обміну та показником інсулінорезистентності, тривалістю постменопаузи, стажем роботи у робітниць з артеріальною гіпертензією та ожирінням, що працюють під впливом шкідливих факторів виробництва.

Вперше визначені критерії прогнозування і ранньої діагностики структурно-функціональних порушень кісткової тканини у жінок з артеріальною гіпертензією та ожирінням в постменопаузі, що працюють в умовах дії шкідливих факторів виробничого середовища.

Практичне значення отриманих результатів. Розроблено критерії прогнозування та ранньої діагностики структурно-функціональних порушень кісткової тканини у жінок з артеріальною гіпертензією та ожирінням в постменопаузі, що працюють під впливом шкідливих факторів виробництва.

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

Для прогнозування, раннього виявлення і профілактики структурно-функціональних порушень кісткової тканини у жінок в постменопаузі з артеріальною гіпертензією та ожирінням, що працюють в умовах дії шкідливих факторів виробництва, запропоновані методи математичного моделювання, що

дозволяють визначати значення остеопротегерину та Т-критерій через показники ліпідного, вуглеводного обміну, маркери кісткового ремоделювання та рівень вітаміну D.

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

Впровадження результатів дослідження. Результати дослідження впроваджено в клінічну практику медико-санітарної частини ДП «Одеський морський торговельний порт», медичного центру ПАТ «Одеський припортовий завод», КУ «Одеський обласний клінічний медичний центр», відділення неврології та реабілітації лікувально-оздоровчого комплексу «Біла Акація», центру міжрейсової реабілітації та професійного відбору моряків лікувально-оздоровчого комплексу «Біла Акація», ДУ «Інститут медицини праці імені Ю. І. Кундієва НАМН», кафедри професійних хвороб ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України».

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, ожиріння, постменопауза, шкідливі фактори виробництва, остеопороз, остеопенія, остеопротегерин, вітамін D.

ANNOTATION

Prutiian T. L. Optimization of diagnosis, treatment and prognosis of osteoclastogenesis disorders in patients with arterial hypertension and obesity. – Qualifying scientific work as a manuscript.

PhD thesis in specialty 222 “Medicine” (22 “Health Care”). – The Odessa National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Odessa, 2020.

The Odessa National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Odessa, 2020.

The thesis is devoted to the improvement of methods of prognosis, early diagnosis and increasing the effectiveness of treatment of structural and functional disorders of bone tissue in postmenopausal women with arterial hypertension and obesity, who work at harmful working conditions.

In order to solve this goal, the work was performed in two stages. At the first stage, 170 women had a clinical and instrumental examination of (the mean age – 56.8 ± 3.02 years) in postmenopause (duration of postmenopause – 7.4 ± 2.4 years), 140 women of them had I–II stage arterial hypertension, 1–2 degree and I–II stage obesity.

Group I included 80 women who worked under the influence of harmful factors, Group II included 60 workers who were not exposed to the effects of harmful factors at their work. The control group (III) consisted of 30 healthy postmenopausal women. In accordance with the “The list of general medical contraindications to work with harmful and dangerous factors of the working environment and labor process” paragraph 2.15 of Annex 6 to the Order of the Ministry of Health of Ukraine No 246 “Procedure for medical examinations of certain categories workers” of May 21, 2007 – arterial hypertension I–II stage, 1–2 degree is not a contraindication to work under harmful factors exposure.

As a result of the study it was found that the intensity of pain according to VAS in women of group I was (5.42 ± 0.7) points versus (4.27 ± 0.76) points in women of group II ($p < 0.05$). The analysis of the obtained data showed a relationship between working experience and pain intensity in the examined women working at hazardous industry ($r = 0.708$; $p = 0.016$).

According to ultrasonic densitometry data, a significantly higher ($p < 0.05$) rate of reduced bone mineral density (osteoporosis and osteopenia) was registered in female workers of group I (35 and 40 %) compared to group II (18.3 and 35 %). The average T-criterion in women of group I was (-2.14 ± 0.31) SD, ($p < 0.05$), in group II – (-1.51 ± 0.2) SD, ($p < 0.05$), in the control group – (-0.54 ± 0.11) SD.

The analysis revealed a relationship between the T-criterion and the main clinical factors for osteoporosis risk: T-criterion and history of fractures ($r = -0.519$; $p = 0.032$),

T-criterium and fractures in the mother ($r=-0.604$; $p=0.017$), T-criterium and smoking ($r=-0.346$; $p=0.012$).

It was found that in postmenopausal workers with arterial hypertension and obesity, the state of bone mineral density significantly correlates with harmful factors of working ($r=-0.456$; $p=0.011$), a working experience at harmful conditions ($r=-0.724$; $p=0.024$), the duration of arterial hypertension ($r=-0.531$; $p=0.008$) and body mass index ($r=-0.592$; $p=0.014$) and indicates a high risk of osteoporotic fractures. It has been shown that arterial hypertension, obesity and harmful working conditions are independent risk factors in reducing bone mineral density.

Based on the analysis of osteoporosis clinical risk factors, a mathematical model for assessing the severity of osteoporosis (ϕ_{sev}) has been developed, which allows taking into account additional risk factors for osteoporosis to reveal the decreased bone mineral density and monitor the effectiveness of treatment and prevention.

Metabolic changes as lipid metabolic disorders, manifested by dyslipidemia and carbohydrate metabolism – hyperinsulinemia and insulin resistance were detected in postmenopausal women with arterial hypertension and obesity. Besides, more pronounced changes were registered in women working under the influence of harmful factors of the working environment ($p<0.05$).

The bone metabolism markers determination in women with arterial hypertension and obesity indicated the imbalance between the bone modeling processes with a prevalence of osseous resorption on the background of delayed ossification ($p<0.05$). Significantly ($p<0.05$) pronounced changes of bone modeling were found in women of group I.

In group I workers, vitamin D deficiency was found in 73 (91.2 %) women, vitamin D insufficiency in 6 (7.5 %) women, the optimal level of vitamin D in 1 (1.3 %) women. In group II – 46 (76.6 %) women had vitamin D deficiency, 12 (20 %) women had vitamin D insufficiency, and (3.3 %) women had the optimal level of vitamin D.

Analysis of factors influencing the vitamin D level supply in the examined women showed a significant dependence on the level of vitamin D and working experience under hazardous conditions ($r=-0.687$; $p=0.01$), the level of vitamin D and

the duration of arterial hypertension ($r=-0.719$; $p=0.021$), the level of vitamin D and duration of postmenopause ($r=-0.436$; $p=0.018$), the level of vitamin D and body mass index ($r=-0.702$; $p=0.014$).

The average level of osteoprotegerin in the postmenopausal women with arterial hypertension and obesity was significantly lower compared to apparently healthy women: in group I by 36.6 %, in group II – by 19.04 % ($p<0.05$).

The connection between the level of osteoprotegerin and a working experience under hazardous conditions ($r=-0.695$; $p=0.001$), the level of osteoprotegerin and the duration of arterial hypertension ($r=-0.679$; $p=0.014$), the level of osteoprotegerin and the duration of postmenopause ($r=-0.435$; $p=0.003$), the level of osteoprotegerin and body mass index ($r=-0.504$; $p=0.012$) was established.

It was found that the level of osteoprotegerin significantly correlates with lipid metabolism indicators: the level of osteoprotegerin and the level of total cholesterol ($r=-0.653$; $p=0.011$), the level of osteoprotegerin and the level of low-density lipoproteins cholesterol ($r=-0.533$; $p=0.004$) and indicators of carbohydrate metabolism: the level of osteoprotegerin and the fasting insulin level ($r=-0.328$; $p=0.019$), the level of osteoprotegerin and insulin resistance index ($r=-0.366$; $p=0.006$).

In hypertensive and obese workers, a significant connection was found between level of osteoprotegerin and the bone resorption marker CTx ($r=-0.773$; $p=0.001$), the level of osteoprotegerin, and the level of 25-hydroxyvitamin D ($r=0.674$; $p=0.074$); the level of osteoprotegerin and T-criterion ($r=0.601$; $p=0.012$).

Decreased level of osteoprotegerin have been shown to be a predictor of bone loss, disorders of bone remodeling, lipid and carbohydrate metabolism.

At the second stage the effectiveness of combination therapy with vitamin D metabolites on bone mineral density and the bone remodeling markers, lipid and carbohydrate metabolism indicators was evaluated in 79 postmenopausal women with arterial hypertension, obesity and vitamin D deficiency who are working at the hazardous environment.

Depending on the conducted treatment, the patients were divided into 3 groups: group A ($n=30$) – received in addition to standard antihypertensive therapy

cholecalciferol at a dose of 4000 IU per day until normalization of the optimal level of 25 (OH) D followed by a maintenance dose 1000–2000 IU and alfacalcidol by 1 µg once a day during a year; group B (n=30) – a standard antihypertensive therapy and cholecalciferol at a dose 4000 IU per day until the normalization of the optimal level of 25 (OH) D with a subsequent maintaining dose 1000–2000 IU during the year; control group C (n=19) – a standard antihypertensive therapy.

The combination therapy with vitamin D metabolites with cholecalciferol and alfacalcidol addition to the standard antihypertensive therapy within 12 months has been proposed and tested. This therapy assisted ($p<0.05$) in reduction of complaints number, intensity of pain according to VAS; had a positive effect on mineral density of bone tissue and bone structure, contributed to an effective reduction of the bone resorption marker by 30.7 % ($p<0.05$), increased of the level of osteoprotegerin by 72.1 % ($p<0.05$) and increased bone mineral density by 3.8 % ($p<0.05$).

Analysis of lipid and carbohydrate metabolism, on the background of therapy, indicated normalization of total cholesterol ($p<0.05$), high-density lipoprotein cholesterol ($p<0.05$), low-density lipoprotein cholesterol ($p<0.05$) and insulin resistance index ($p<0.05$) in women of group A in 6 months and 12 months, and in women of group B – in 12 months.

So, the results of the study allowed to create mathematical models of osteoprotegerin and T-criterium, which allow with a high degree of significance, using available laboratory parameters, quickly and without special equipment and significant economic costs, to assess the structural and functional state of bone tissue in postmenopausal women with arterial hypertension and obesity during medical examinations.

The combination therapy with vitamin D metabolites is effective ($p<0.05$) and safe at treatment of vitamin D deficiency and insufficiency and structural and functional disorders of bone tissue, has a positive effect on the clinical course parameters, lipid and carbohydrate metabolism in postmenopausal women with arterial hypertension and obesity, working under hazardous conditions of the working environment.

Lack of vitamin D deficiency and insufficiency correction in postmenopausal women with arterial hypertension and obesity causes a progressive decrease ($p<0.05$) in bone mineral density, lipid ($p<0.05$) and carbohydrate metabolism ($p<0.05$) disorder.

Scientific novelty of the obtained results.

For the first time, the frequency and risk factors of osteoporosis in postmenopausal women with arterial hypertension and obesity, working under the influence of harmful factors, have been studied.

For the first time, the frequency of vitamin D deficiency and insufficiency in postmenopausal women with arterial hypertension and obesity, working under the influence of harmful factors of the working environment, has been studied.

For the first time, the features of bone remodeling (the level of osteoprotegerin, vitamin D, osteocalcin and C-telopeptide of type I collagen crosslinks) in postmenopausal women with arterial hypertension and obesity, working under the influence of harmful factors of the production environment.

For the first time, clinical and functional relationships between bone remodeling, bone mineral density, duration of arterial hypertension and obesity, body mass index, lipid metabolism and insulin resistance, duration of postmenopause, and working experience of the women with arterial hypertension and obesity working under the influence of harmful factors of production were investigated and revealed.

For the first time, criteria for prognosis and early diagnosis of structural and functional disorders of bone tissue in postmenopausal women with arterial hypertension and obesity, working under conditions of harmful factors of the production environment.

The practical significance of the results.

The criteria for prognosis and early diagnosis of structural and functional disorders of bone tissue in postmenopausal women with arterial hypertension and obesity, working under conditions of harmful factors of the production environment.

To assess the severity of OP (ϕ_{sev}) the mathematical model proposed, which also allows, taking into account risk factors for osteoporosis, timely diagnosis and prevention of reduced bone density, as well as assessing the effectiveness of prescribed

therapy [Patents of Ukraine for invention No 117887 dated 10.10.2018 and a utility model No 125684 dated 25.05.2018)].

For prognosis, early detection and prevention of structural and functional disorders of bone tissue in postmenopausal women with arterial hypertension and obesity working under the influence of harmful factors of production, the mathematical modeling methods were proposed to determine the value of osteoprotegerin and T-criterium through lipid carbohydrate metabolism, bone remodeling markers and vitamin D level.

The effective combination therapy of vitamin D metabolites (cholecalciferol and alphacalcidol) in the correction of structural and functional disorders of bone tissue in postmenopausal women with arterial hypertension and obesity, working under the influence of harmful factors of production environment [Patents of Ukraine for invention No 116961 dated 25.05.2018 and a utility model No 119928 dated 10.10.2017)].

Implementation of research results. The results of the study were introduced into the clinical practice of the medical and sanitary part of the State Enterprise “Odessa Sea Commercial Port”, medical center “Odessa Portside Plant”, “Odessa Regional Clinical Medical Center”, Department of Neurology and Rehabilitation Complex “White Acacia”, center of inter-voyage rehabilitation and professional selection of seamen of health-promoting complex “White Acacia”, SI “Kundiev Institute of Occupational Medicine NAMS”, Department of Occupational Diseases SE “Dnepropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine”.

Key words: arterial hypertension, obesity, postmenopause, harmful factors of working, osteoporosis, osteopenia, osteoprotegerin, vitamin D.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковано основні результати дисертації:

1. Ігнат'єв ОМ, Пругіян ТЛ, Добровольська ОО. Значення рівня вітаміну D у розвитку артеріальної гіпертензії, ожиріння та остеопорозу для пацієнтів, що

працюють на промислових та транспортних виробництвах Півдня України (огляд літератури). *Вісник морської медицини*. 2017;1 (74):160-167. (Здобувачем проведено аналіз літератури, написано та підготовлено статтю до друку).

2. Ігнат'єв ОМ, Прутіян ТЛ, Добровольська ОО. Дефіцит та недостатність вітаміну D серед працюючих в несприятливих умовах жінок із метаболічним синдромом (оригінальне дослідження). *Одеський медичний вісник*. 2017;5 (163):49-53. (Здобувачем проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження пацієнтів, статистична обробка отриманих даних, підготовка статті до друку).

3. Игнат'ев АМ, Прутиян ТЛ. Частота остеопороза и остеопении у работающих в неблагоприятных условиях производства женщин с артериальной гипертензией и ожирением. *Вісник морської медицини*. 2017;4 (77):6-13. (Здобувачем проведено аналіз літератури, відбір та клініко-інструментальне обстеження пацієнтів, статистична обробка отриманих даних, написано та підготовлено статтю до друку).

4. Игнат'ев АМ, Прутиян ТЛ. Факторы риска развития остеопороза у женщин с артериальной гипертензией и ожирением, работающих в неблагоприятных условиях производства. *Актуальні питання акушерства, гінекології та педіатрії*. 2018;2 (22):42-7. (Здобувачем проведено аналіз літератури, відбір, пацієнтів, анкетування, статистична обробка отриманих даних, написання та підготовка статтю до друку).

5. Ігнат'єв ОМ, Єрмоленко ТО, Прутіян ТЛ, Турчин МІ, Добровольська ОО, Мацко ОМ. Застосування математичної моделі для оцінки ступеня тяжкості остеопорозу у жінок в постменопаузі з артеріальною гіпертензією та ожирінням. *Вісник морської медицини*. 2018;1 (78):94-100. (Здобувачем проведено аналіз літератури, клінічне обстеження пацієнтів, аналіз та узагальнення результатів, написано та підготовлено статтю до друку).

6. Игнат'ев АМ, Ермоленко ТА, Панюта АИ, Прутиян ТЛ, Турчин НИ, Добровольская ЕА. Влияние экзогенного аммиака на функциональное состояние печени и уровень витамина D в организме женщин, работающих на химическом

производстве. *Лабораторная диагностика. Восточная Европа*. 2018;7 (1):51-60. (Здобувачем проведено аналіз літератури, клінічне та лабораторне обстеження пацієнтів, статистична обробка отриманих даних, написано та підготовлено статтю до друку).

7. Ignatiev AM, Prutiyan TL. Mathematical modeling and the structural and functional state of bone tissue in women with arterial hypertension and obesity. *Journal of Education, Health and Sport*. 2019;9 (11);259-68. (Здобувачем проведено аналіз літератури, клінічне та лабораторне обстеження пацієнтів, статистична обробка результатів, аналіз та узагальнення результатів, написано та підготовлено статтю до друку).

8. Игнатъев АМ, Турчин НИ, Ермоленко ТА, Манасова ГС, Прутиян ТЛ. Эффективность терапии метаболитами витамина D структурно-функциональных изменений костной ткани у женщин с артериальной гипертензией, ожирением и дефицитом витамина D. *Georgian Medical News*. 2020;6 (303):93-7. (Здобувачем проведено аналіз літератури, відбір, клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження пацієнтів, аналіз та узагальнення результатів, написано та підготовлено статтю до друку).

9. Ігнат'єв ОМ, Прутіян ТЛ, Добровольська ОО, Турчин МІ, Шанигін АВ, патентовласники. Спосіб корекції дефіциту вітаміну D у жінок, які працюють у несприятливих умовах. Патент України UA116961. 2018 трав. 25. 4 с. (Здобувачем проведено патентно-інформаційний пошук, відбір, клінічне та лабораторне обстеження пацієнтів, підготовлено патент до друку).

10. Ігнат'єв ОМ, Ермоленко ТО, Мацко ОМ, Прутіян ТЛ, Турчин МІ, Добровольська ОО, патентовласники. Спосіб визначення ступеня тяжкості остеопорозу у жінок із артеріальною гіпертензією та ожирінням, які працюють в шкідливих умовах виробництва. Патент України UA 117887. 2018 жовт. 5. 7 с. (Здобувачем проведено патентно-інформаційний пошук, аналіз та узагальнення результатів, підготовлено патент до друку).

11. Ігнат'єв ОМ, Прутіян ТЛ, Добровольська ОО, Турчин МІ, Шанигін АВ, патентовласники. Спосіб корекції дефіциту вітаміну D у жінок, які працюють у

несприятливих умовах. Патент України UA 119928. 2017 жовт. 10. 4 с. *(Здобувачем проведено патентно-інформаційний пошук, відбір, клінічне та лабораторне обстеження пацієнтів, підготовлено патент до друку).*

12. Ігнат'єв ОМ, Єрмоленко ТО, Мацко ОМ, Прутіян ТЛ, Турчин МІ, Добровольська ОО, патентовласники. Спосіб визначення ступеня тяжкості остеопорозу у жінок із артеріальною гіпертензією та ожирінням, які працюють в шкідливих умовах виробництва. Патент України UA 125684.2018 трав. 25. 7 с. *(Здобувачем проведено патентно-інформаційний пошук, аналіз та узагальнення результатів, підготовлено патент до друку).*

13. Ігнат'єв ОМ, Єрмоленко ТО, Полівода ОМ, Ярмула КА, Турчин МІ, Кирдогло ГК, Добровольська ОО, Прутіян ТЛ, Шанигін АВ. Сучасні методи діагностики, прогнозування, лікування та профілактики остеопорозу у працівників виробничих підприємств: метод. рекомендації МОЗ України. Київ; 2016. 29 с. *(Здобувачем проведено патентно-інформаційний пошук, підготовлено рекомендації до друку).*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

14. Прутіян ТЛ, Шаныгін АВ. Роль системы остеопротегерина в диагностике и лечении больных остеопорозом В: Деміхова НВ, редактор. Актуальні питання теоретичної та практичної медицини. Матеріали III міжнар. наук.-практ. конф. студ. та молод. вчених; 2015 квіт. 23-24; Суми, Україна. Суми; 2015. с. 103. *(Здобувачем проведено клінічне та лабораторне обстеження пацієнтів, аналіз та узагальнення результатів, підготовлено тези до друку).*

15. Ігнат'єв ОМ, ТО Ермоленко, ТЛ Прутіян, АВ Шанигін Комплексна корекція дефіциту та недостатності вітаміну D у працівників море-господарського комплексу України. В: Дімов ГМ, редактор. Сучасні теоретичні та практичні аспекти здорового способу життя. Матеріали міжнар. наук.-практ. конф., 2016 серп. 27-30; Одеса, Україна. Одеса; 2016. с. 47-51. *(Здобувачем проведено клінічне та лабораторне обстеження пацієнтів, аналіз та узагальнення результатів, підготовлено тези до друку).*

16. Прутіян ТЛ, Добровольська ОО, Шанигін АВ. Визначення змін мінеральної щільності кісткової тканини та рівня вітаміну D у робітників промислових та транспортних підприємств Півдня України, хворих на артеріальну гіпертензію та ожиріння. В: Запорожан ВМ, голов. редактор. Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених). Матеріали міжнар. наук.-практ. конф., присвяченої 100-річчю з дня народження професора І.Г. Герцена; 27-28 квіт. 2017; Одеса, Україна. Одеса; 2017. с.183. *(Здобувачем проведено клінічне та лабораторне обстеження пацієнтів, аналіз та узагальнення результатів, підготовлено тези до друку).*

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

18. Ермоленко ТА, Шаблій ТП, Прутіян ТЛ, Добровольська ЕА. Менопауза – фактор ризику розвитку метаболічних порушень. В: Дімов ВГ, редактор. Сучасні теоретичні та практичні аспекти здорового способу життя. Матеріали II міжнар. наук.-практ. конф., 2017 серп. 25-27; Одеса, Україна. Одеса; 2017. с. 110-1. *(Здобувачем проведено аналіз та узагальнення результатів, підготовлено тези до друку).*

19. Ігнат'єв ОМ, Прутіян ТЛ, Турчин МІ, Добровольська ОО. Поширеність та зв'язок остеопорозу з артеріальною гіпертензією та ожирінням серед осіб працездатного віку. В: Гоженко АІ, редактор. Профессиональное здоровье работников транспорта как составляющая общественного здоровья в Украине. Матеріали науч.-практ. конф.; 2017 сент. 14-15; Одесса, Украина. Одесса; 2017. с. 74-8. *(Здобувачем проведено клінічне та лабораторне обстеження пацієнтів, аналіз та узагальнення результатів, підготовлено тези до друку).*

20. Прутіян, ТЛ Добровольська ОО, Майстренко МС. Комплексна корекція дефіциту вітаміну D у жінок, які працюють у несприятливих умовах виробництва. В: Запорожан ВМ, голов. редактор. Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених). Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 100-річчю з дня народження С.І. Корхова; 2018 квіт. 19-20; Одеса, Україна. Одеса; 2018. с. 160-1. *(Здобувачем проведено клінічне та лабораторне обстеження пацієнтів, аналіз та узагальнення результатів, підготовлено тези до друку).*

21. Ігнат'єв ОМ, Прутіян ТЛ. Прогностичне значення факторів ризику в розвитку остеопорозу у жінок із артеріальною гіпертензією та ожирінням. В: Гоженко АІ, редактор. Патолофізіологія почек и водно-солевого обміла. Матеріали наук.-практ. конф.; 2018февр. 15-16; Одеса, Україна. Одеса; 2018. с. 91- 5. *(Здобувачем проведено клінічне та лабораторне обстеження пацієнтів, аналіз та узагальнення результатів, підготовлено тези до друку).*

22. Ігнат'єв АМ, ПрутіянТЛ. Уровень вітаміна D у женщин с метаболіческим синдромом, работающих в неблагоприятных условиях производства. В: Акилов ХА, редактор. Метаболический синдром и другие категории дисметаболизма. Материалы респуб. междунар. науч.-практ. конф., 2018 апр. 13; Ташкент, Узбекистан. Ташкент; 2018. с. 46-7. *(Здобувачем проведено клінічне та лабораторне обстеження пацієнтів, аналіз та узагальнення результатів, підготовлено тези до друку).*

23. Ігнат'єв ОМ, Єрмоленко ТО, Прутіян ТЛ, Турчин МІ, Добровольська ОО, Мацко ОМ. Стан кісткової тканини у жінок постменопаузального віку з артеріальною гіпертензією та ожирінням, що працюють у несприятливих умовах виробництва. В: Спадкоємність у веденні пацієнта з поліморбідною патологією внутрішніх органів в умовах реформування системи охорони здоров'я. Матеріали наук.-практ. конф.; 2018квіт. 26-27 р.; Одеса, Україна. Одеський мед. журн. 2018;3 (167):70-1. *(Здобувачем проведено клінічне та лабораторне обстеження пацієнтів, аналіз та узагальнення результатів, підготовлено тези до друку).*

24. Ігнат'єв ОМ, Прутіян ТЛ. Особливості ліпідного обміну та стан мінеральної щільності кісткової тканини у жінок із артеріальною гіпертензією та ожирінням. В: Актуальні питання внутрішньої медицини. Матеріали ІІІ наук.-практ. кардіоревматол. конф.; 2019 трав. 7-8; Одеса, Україна. Одеса; 2019. с. 27-9. *(Здобувачем проведено клінічне та лабораторне обстеження пацієнтів, аналіз та узагальнення результатів, підготовлено тези до друку).*

25. Ігнат'єв ОМ, Прутіян ТЛ. Особливості кісткового ремоделювання у жінок із артеріальною гіпертензією та ожирінням, що працюють у шкідливих умовах виробництва. В: Якименко ОО, Сєбов ДМ, Кравчук ОЄ, Єфременкова ЛН, Ключко ВВ, Бондар ВМ, редактори. Ревматологія ХХІ століття. Матеріали наук.-практ. конф.; 2019 верес. 26-27; Одеса, Україна. Одеса: ЕкспресРеклама; 2019. с. 17-8. *(Здобувачем проведено клінічне та лабораторне обстеження пацієнтів, аналіз та узагальнення результатів, підготовлено тези до друку).*

26. Прутіян ТЛ. Патогенетические аспекты комплексной терапии дефицита витамина D в лечении структурно-функциональных изменений костной ткани у женщин с артериальной гипертензией и ожирением. В: Запорожан ВМ, Вастьянов РС, Юшковська ОГ. Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених) 9-10 квітня 2020. Матеріали наук.-практ. конф з міжнар. участю, присвячен. 150-річчю з дня народження ВВ Вороніна; 2020 квіт. 9-10; Одеса, Україна. Одеса: ОНМедУ; 2020. с. 162.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ І СКОРОЧЕНЬ	25
ВСТУП.....	27
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ КОМОРБІДНОСТІ: АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ, ОЖИРІННЯ, ОСТЕОПОРОЗ, (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	36
1.1 Аналіз поширеності й факторів ризику артеріальної гіпертензії ожиріння та остеопорозу у світі, в Україні та в умовах виробництва.....	36
1.2 Сучасний погляд на проблему поєднаного патогенетичного механізму розвитку артеріальної гіпертензії, остеопорозу та ожиріння.....	42
1.2.1 Роль системи активації рецептора ліганду ядерного фактора каппа-В та остеопротегерину у розвитку артеріальної гіпертензії, ожиріння та остеопорозу	42
1.2.2 Значення рівня вітаміну D у розвитку артеріальної гіпертензії, ожиріння та остеопорозу	48
1.3 Постменопауза – фактор ризику розвитку метаболічних порушень: артеріальної гіпертензії, ожиріння та остеопорозу	54
1.4 Можливості терапії остеопороза та остеопнії на тлі артеріальної гіпертензії та ожиріння	60
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	66
2.1 Загальна характеристика жінок	67
2.2 Методи досліджень	70
2.2.1 Антропометричне дослідження	70

2.2.2 Лабораторні методи досліджень.....	72
2.2.2.1 Показники ліпідного обміну	72
2.2.2.2. Показники вуглеводного обміну	73
2.2.2.3 Показники фосфорно-кальцієвого обміну.....	74
2.2.3 Інструментальне дослідження	75
2.3 Методи лікування.....	76
2.4 Методи статистичної обробки результатів досліджень	77
 РОЗДІЛ 3 КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЖІНОК З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА ОЖИРІННЯМ, ЩО ПРАЦЮЮТЬ ПІД ВПЛИВОМ ШКІДЛИВИХ ФАКТОРІВ ВИРОБНИЦТВА	
3.1 Клінічна характеристика жінок із артеріальною гіпертензією та ожирінням у постменопаузі.....	80
3.2 Фактори ризику розвитку остеопорозу у жінок з артеріальною гіпертензією та ожирінням, що працюють під впливом факторів виробництва	90
 РОЗДІЛ 4 КЛІНІКО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ МЕТАБОЛІЧНИХ ТА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОРУШЕНЬ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ЖІНОКЗ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА ОЖИРІННЯМ.....	
4.1 Особливості метаболічних змін у хворих з артеріальною гіпертензією та ожирінням	94
4.1.1 Стан ліпідного обміну	94
4.1.2 Стан вуглеводного обміну	98
4.1.3 Стан фосфорно-кальцієвого обміну	99
4.1.4 Дослідження біохімічних маркерів кісткового ремоделювання.	107

4.2 Стан мінеральної щільності кісткової тканини за даними ультразвукової денситометрії	115
4.3 Ступінь тяжкості остеопорозу у жінок з артеріальною гіпертензією та ожирінням	121
РОЗДІЛ 5 РЕЗУЛЬТАТИ КОРЕКЦІЇ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОРУШЕНЬ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ МЕТАБОЛІТАМИ ВІТАМІНУ D У ЖІНОК З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА ОЖИРІННЯМ, ЩО ПРАЦЮЮТЬ ПІД ВПЛИВОМ ШКІДЛИВИХ ФАКТОРІВ ВИРОБНИЦТВА	131
5.1 Динаміка клінічних змін.....	131
5.2 Динаміка показників фосфорно-кальцієвого обміну та біохімічних маркерів кісткового ремоделювання	135
5.3 Динаміка показників мінеральної щільності кісткової тканини.....	144
5.4 Динаміка показників ліпідного та вуглеводного обміну у жінок з артеріальною гіпертензією та ожирінням	146
РОЗДІЛ 6 МАТЕМАТИЧНЕ МОДЕЛЮВАННЯ В ПРОГНОЗУВАННІ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОРУШЕНЬ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ЖІНОК З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА ОЖИРІННЯМ.....	153
РОЗДІЛ 7 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ	161
ВИСНОВКИ.....	181
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	183
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	184
ДОДАТКИ.....	216

ДОДАТОК А СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ.....	217
ДОДАТОК Б ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ	224
ДОДАТОК В АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ.....	226
ДОДАТОК Г ПАТЕНТИ	236

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ І СКОРОЧЕНЬ

АГ	— артеріальна гіпертензія
АТ	— артеріальний тиск
ВАШ	— візуальна аналогова шкала
ДАТ	— діастолічний артеріальний тиск
ДВД	— дефіцит вітаміну D
ЗХС	— загальний холестерин
ІМТ	— індекс маси тіла
КА	— коефіцієнт атерогенності
КМС	— кістково-м'язова система
КТ	— кісткова тканина
МЦКТ	— мінеральна щільність кісткової тканини
МС	— метаболічний синдром
МТ	— маса тіла
НВД	— недостатність вітаміну D
НМТ	— надмірна маса тіла
НПА	— нормативно-правовий акт
ШФВ	— шкідливі фактори виробництва
ОВД	— оптимальний рівень вітаміну D
ОЖ	— ожиріння
ОБ	— остеобласти
Ок	— остеокласти
ОК	— остеокальцин
Оп	— остеопенія
ОП	— остеопороз
ПТГ	— паратгормон
ПМ	— постменопауза
САТ	— систолічний артеріальний тиск

ССС	– серцево-судинна система
ССЗ	– серцево-судинні захворювання
ТГ	– тригліцериди
УЗД	– ультразвукова денситометрія
ХС ЛПВЩ	– холестерин ліпопротеїнів високої щільності
ХС ЛПДНЩ	– холестерин ліпопротеїнів дуже низької щільності
ХС ЛПНЩ	– холестерин ліпопротеїнів низької щільності
β -СТх	– С-телопептид колагену І типу
НОМА-IR	– індекс інсулінорезистентності
OPG	– остеопротегерин
25(OH)D	– 25-гідроксिवітамін D
SOS	– Speed of Sound (швидкість проведення ультразвуку)
Т-критерій	– кількість стандартних відхилень, на яке встановлене значення МЩКТ вище або нижче середнього значення для молодих здорових осіб віком 20 років
RANK	– рецептор-активатор ядерного фактора каппа-В
RANKL	– ліганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа-В

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Артеріальна гіпертензія (АГ) є однією з найбільш актуальних проблем сучасної клінічної медицини у зв'язку з високою поширеністю та медико-соціальним значенням [1, 2]. У світі кількість хворих на АГ становить 1,13 млрд, причому 150 млн осіб проживають в Центральній та Східній Європі [282]. За офіційними даними Центру медичної статистики МОЗ, в Україні зареєстровано більш ніж 12,1 млн осіб, хворих на АГ, серед яких 43,5 % – це особи працездатного віку [3]. Поширеність АГ серед робітників виробничих підприємств сягає 40 % [4].

Особливістю АГ є її висока коморбідність з іншими захворюваннями[5]. Найбільш частий коморбідний стан – це поєднання АГ з ожирінням (ОЖ)[6–8]. Особи з ОЖ у 2,9 раза частіше хворіють на АГ [9–11]. Коморбідність АГ та ОЖ призводить до більш раннього та прогресивного ураження органів-мішеней, розвитку інвалідизуючих і фатальних ускладнень не лише з боку серцево-судинної системи, але й кісткової тканини (КТ) [12–14]. Соціальна значущість даної коморбідності визначається її наслідками – розвитком порушень мозкового кровообігу, інфаркту міокарда, низькоенергетичних переломів трубчастих кісток і хребта [15–17].

Останніми роками у загальній популяції відбулися значні демографічні зміни. Так, виявлено збільшення осіб старшого віку, особливо жінок, які знаходяться в постменопаузальному (ПМ) періоді [18–21]. Інволюційна гормональна перебудова фізіологічно характеризується дефіцитом естрогенів. В умовах гіпоестрогенемії знижується активність остеобластів (ОБ) разом зі зменшенням гальмівної дії естрогенів на остеокласти (Ок), що призводить до дисбалансу процесів кісткового ремоделювання [22–25].

Дані експериментальних та клінічних досліджень підтверджують наявність загальних патогенетичних ланок між кардіальною патологією та порушенням

кісткового метаболізму [26–29]. Встановлено, що КТ та судинна тканини мають низку загальних морфологічних та молекулярних властивостей. До складу судинного кальцифікату входять ті ж компоненти, які містяться і у КТ (солі кальцію, фосфати, які зв'язані з гідроксіапатитом, кістковий морфогенний протеїн, колаген I типу). Розвиток атеросклерозу й остеопорозу (ОП) пов'язані між собою, тому що морфологічно обидва процеси відбуваються в моноцитарних клітинах, які при атеросклерозі диференціюються в макрофагальні «піністі» клітини у судинній стінці, а при ОП – в ОК КТ [30, 31]. До недавнього часу дані захворювання були об'єднані поняттям «кальцій-дефіцитні стани» [32].

Відповідно до сучасних уявлень, система активації рецептора ліганду ядерного фактора каппа-В (RANKL) та остеопротегерину (OPG) відіграє ключову роль у підтриманні гомеостазу КТ [33–36]. Відомо, що ці молекулярно-біологічні сполуки відіграють важливу роль в утворенні, диференціації та активації клітин КТ. Однак у деяких роботах продемонстрована роль OPG як біомаркера кісткового метаболізму і у регуляції процесів кальцифікації судин, і прогнозуванні ризику серцево-судинних захворювань [37–39]. В свою чергу, при ОЖ накопичення абдомінальної жирової тканини призводить до підвищення рівня циркулюючих і тканинних прозапальних цитокінів, які активують систему RANKL/OPG і мають стимулювальний вплив на систему остеокластогенезу [40, 41].

До основних регуляторів ремоделювання КТ та кальцієвого гомеостазу належать гормонально активні форми вітаміну D. Механізм дії вітаміну D на цитокінову систему RANKL/OPG недостатньо вивчений. Однак відомо, що вітамін D впливає на процеси остеокластогенезу шляхом посилення експресії OPG на ОБ, в результаті чого порушується утворення комплексу RANK/RANKL, тим самим пригнічується резорбція КТ. Остеопротекторна дія вітаміну D на КТ здійснюється також шляхом модуляції процесів проліферації та диференціювання клітин КТ, прямого фізіологічного ефекту активного метаболіту вітаміну D через рецептор до вітаміну D (VDR) на ОБ і хондроцити та впливу на мінеральну

щільність кісткової тканини (МЩКТ), синтезу специфічного органічного матриксу – колагену, де відкладаються солі кальцію та фосфору [42].

Сьогодні на стан здоров'я робітників припадає найбільше навантаження, що пов'язане з подвійним впливом на їхній організм виробничих та невиробничих факторів [43, 44]. Дані наукової літератури свідчать про те, що стан здоров'я робітника на 30 % залежить саме від умов праці [45, 46]. Так, шкідливі фактори виробництва (ШФВ) виступають у ролі провокуючого і модифікуючого чинника, каталізатора природних інволютивних процесів та призводять до передчасного старіння органів і систем, у тому числі кістково-м'язової системи (КМС) [47].

У зв'язку з тим, що ПМ у жінок починається раніше, аніж пенсійний вік жінок в Україні, вони продовжують працювати на виробництві. У відповідності до наказу МОЗ України № 246 «Про затвердження Порядку проведення медичних оглядів осіб певних категорій», АГ та ОЖ не є протипоказаннями для роботи у шкідливих та небезпечних умовах виробничого середовища. Враховуючи це, одночасне поєднання невиробничих та виробничих факторів підвищує ризик розвитку остеопенії (Оп) та ОП. Остеопороз – це системне захворювання скелета, яке характеризується зниженням МЩКТ, порушенням її мікроархітекtonіки і як результат – підвищеним ризиком падінь та розвитку переломів [48]. У свою чергу, виробничий травматизм є головною причиною втрати працездатності, інвалідності та смертності.

Слід зазначити, що структурно-функціональні порушення КТ у жінок ПМ віку із АГ та ОЖ, що працюють під впливом ШФВ, досі не вивчалися. Крім того, відсутні дані щодо оцінки стану системи RANKL/OPG у робітниць із АГ, поєднаною з ОЖ, та можливим впливом ШФВ на порушення системи остеокластогенезу.

У зв'язку з тим, що збереження КТ є більш легким медичним завданням, ніж її відновлення, пріоритетним напрямом даного дослідження є розробка методів ранньої діагностики і прогнозуванні розвитку ОП та його ускладнень ще на доклінічному етапі. Проведення своєчасної профілактики та лікування виявлених порушень має стратегічне значення для запобігання ризику розвитку

виробничого травматизму, втрати працездатності та інвалідності. Усе вищезазначене визначає наукову, практичну та соціальну значущість даної роботи.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційну роботу виконано в рамках планової держбюджетної науково-дослідної тематики кафедри професійної патології та функціональної діагностики Одеського національного медичного університету на тему «Епідеміологія, діагностика, лікування професійно обумовлених захворювань внутрішніх органів і кістково-м'язової системи і профілактика виробничого травматизму у працівників транспортних підприємств і морегосподарського комплексу» (№ держреєстрації 0115u006635). Фрагмент НДР, присвячений оптимізації діагностики, лікування та прогнозування структурно-функціональних порушень (СФП) КТ у жінок із артеріальною гіпертензією та ожирінням, що працюють у шкідливих умовах виробництва, виконаний безпосередньо дисертантом. Тема дисертаційної роботи затверджена на засіданні Вченої ради медичного факультету № 3 ОНМедУ 20 жовтня 2016 р. (протокол № 2).

Мета дослідження – удосконалити методи прогнозування, ранньої діагностики та підвищити ефективність лікування структурно-функціональних порушень кісткової тканини у жінок в постменопаузі з артеріальною гіпертензією і ожирінням, які працюють у шкідливих умовах виробництва.

Завдання дослідження:

1. Вивчити частоту і фактори ризику розвитку остеопорозу та остеопенії у жінок постменопаузального періоду з артеріальною гіпертензією та ожирінням, що працюють у шкідливих умовах виробництва.

2. Вивчити частоту дефіциту та недостатності вітаміну D у жінок із артеріальною гіпертензією та ожирінням, що працюють під впливом шкідливих факторів виробничого середовища.

3. Дослідити стан ліпідного, вуглеводного обмінів та особливості кісткового ремоделювання (остеопротегерину, остеокальцину, С-телопептиду колагену I типу, 25-гідроксивітаміну D), мінеральну щільність кісткової тканини у жінок із

артеріальною гіпертензією та ожирінням, що працюють під впливом шкідливих факторів виробництва.

4. Вивчити взаємозв'язок між показниками кісткового ремоделювання, мінеральною щільністю кісткової тканини, параметрами ліпідного та вуглеводного обміну і побудувати математичні моделі прогнозування структурно-функціональних порушень кісткової тканини у жінок з артеріальною гіпертензією та ожирінням.

5. Розробити алгоритм діагностики та лікування метаболітами вітаміну D структурно-функціональних порушень кісткової тканини у жінок з артеріальною гіпертензією та ожирінням, що працюють в шкідливих умовах виробництва.

Об'єкт дослідження: структурно-функціональні порушення кісткової тканини у жінок в постменопаузі з АГ та ОЖ.

Предмет дослідження: показники фосфорно-кальцієвого гомеостазу, кісткового ремоделювання, ліпідного та вуглеводного обміну, вплив комбінованої терапії метаболітами вітаміну D на структурно-функціональний стан КТ у жінок в постменопаузі з АГ та ОЖ.

Методи дослідження: загальноклінічні, біохімічні, імуноферментні, інструментальні, статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше вивчено частоту та фактори ризику розвитку ОП у жінок в постменопаузі з артеріальною гіпертензією та ожирінням, що працюють під впливом шкідливих факторів виробництва.

Вперше вивчено частоту дефіциту та недостатності вітаміну D у жінок в постменопаузі з артеріальною гіпертензією та ожирінням, що працюють під впливом шкідливих факторів виробничого середовища.

Вперше досліджено особливості кісткового ремоделювання (рівень остеопротегерину, вітаміну D, остеокальцину та С-телопептиду колагену I типу) у жінок в постменопаузальному віці з артеріальною гіпертензією та ожирінням, що працюють під впливом шкідливих факторів виробничого середовища.

Вперше виявлено і досліджено клініко-функціональні взаємозв'язки між показниками кісткового ремоделювання, мінеральною щільністю кісткової тканини, тривалістю артеріальної гіпертензії та ожирінням, індексом маси тіла, показниками ліпідного спектра та інсулінорезистентності, тривалістю постменопаузи, стажем роботи у робітниць з артеріальною гіпертензією та ожирінням, що працюють під впливом шкідливих факторів виробництва.

Вперше визначені критерії прогнозування і ранньої діагностики структурно-функціональних порушень кісткової тканини у жінок з артеріальною гіпертензією та ожирінням в постменопаузі, що працюють в умовах дії шкідливих факторів виробничого середовища.

Практичне значення отриманих результатів. Розроблено критерії прогнозування та ранньої діагностики структурно-функціональних порушень кісткової тканини у жінок із артеріальною гіпертензією та ожирінням в постменопаузі, що працюють під впливом шкідливих факторів виробництва.

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

Для прогнозування, раннього виявлення і профілактики структурно-функціональних порушень кісткової тканини у жінок в постменопаузі з артеріальною гіпертензією та ожирінням, які працюють в умовах дії шкідливих факторів виробництва, запропоновані методи математичного моделювання, що дозволяють визначати рівень остеопротегерину та Т-критерій через показники ліпідного, вуглеводного обміну, маркери кісткового ремоделювання і рівень вітаміну D.

Запропонована ефективна комбінована терапія призначення метаболітів вітаміну D (холекальциферол та альфакальцидол) у корекції структурно-функціональних порушень кісткової тканини у жінок в постменопаузі із артеріальною гіпертензією та ожирінням, що працюють в умовах дії шкідливих

факторів виробничого середовища (Патенти України на винахід № 116961 від 25.05.2018 р. та корисну модель № 119928 від 10.10.2017 р.).

Впровадження результатів дослідження. Результати дослідження впроваджено в клінічну практику медико-санітарної частини ДП «Одеський морський торговельний порт», медичного центру ПАТ «Одеський припортовий завод», КУ «Одеський обласний клінічний медичний центр», відділення неврології та реабілітації лікувально-оздоровчого комплексу «Біла Акація», центру міжрейсової реабілітації та професійного відбору моряків лікувально-оздоровчого комплексу «Біла Акація», ДУ «Інститут медицини праці імені Ю. І. Кундієва НАМН України», на кафедрі професійних хвороб ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України».

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

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота виконана особисто автором на базі кафедри професійної патології та функціональної діагностики Одеського національного медичного університету. Дисертант особисто здійснила патентно-інформаційний пошук, провела аналіз вітчизняної та зарубіжної літератури за темою дисертації, визначила мету та завдання дисертаційного дослідження. Відповідно до мети та завдань дослідження, автором визначені методичні підходи, опрацьовані методи, здійснено відбір пацієнток, особисто виконано клінічні спостереження. Самостійно проаналізовано та узагальнено дані клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень. Створено електронну базу даних на персональному комп'ютері, проведено статистичну обробку, аналіз та оформлення отриманих результатів у вигляді графіків і таблиць. Самостійно написані всі розділи дисертації. Разом із науковим керівником сформульовано наукове узагальнення результатів дослідження, висновки та практичні рекомендації. Дисертант самостійно провела оформлення та підготовку матеріалів дослідження до друку. В наукових працях у співавторстві відокремлено внесок

співавторів і дисертанта. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням автора.

Апробація матеріалів дисертації. Матеріали власних досліджень оприлюднені у доповідях та повідомленнях: на науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 85-річчю з дня заснування студентського наукового товариства ОНМедУ «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини» (Одеса, 2015); науково-практичній конференції «XIV чтения им. В. В. Подвысоцкого» (Одеса, 2015); III міжнародному конгресі «Медицина транспорта – 2015» (Одеса, 2015); міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні теоретичні та практичні аспекти здорового способу життя» (Одеса, 2016); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини» (для студентів та молодих вчених), присвяченій 100-річчю з дня народження професора І. Г. Герцена (Одеса, 2017); міждисциплінарній науково-практичній конференції «Дефіцит та недостатність вітаміну D в клінічній практиці» (Миколаїв, 2017); 2-й міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні теоретичні та практичні аспекти здорового способу життя» (Одеса, 2017); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Профессиональное здоровье работников транспорта как составляющая общественного здоровья в Украине» (Одеса, 2017); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Захворювання кістково-м'язової системи та вік» (Одеса, 2017); XI міжнародній конференції молодих вчених «Захворювання кістково-м'язової системи та вік», присвяченій пам'яті Є. П. Подрушняка (Київ, 2018); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини», присвяченій 100-річчю з дня народження С.І. Корхова (Одеса, 2018); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини», присвяченій 90-річчю з дня народження Б. Я. Резніка (Одеса, 2019); III науково-практичній кардіоревматологічній конференції «Актуальні питання внутрішньої медицини» (Одеса, 2019); науково-практичній конференції «Ревматологія XXI століття» (Одеса, 2019); International Scientific-Educational Conference “BONE&JOINT

DISEASES AND AGE” (Київ, 2019); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини», присвяченій 150-річчю з дня народження В. В. Вороніна (Одеса, 2020).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 26 наукових праць, зокрема 8 статей (з яких 5 – у наукових фахових виданнях МОН України; 3 статті – у фахових періодичних іноземних виданнях (Білорусь, Польща, Грузія), одна із них опублікована в журналі, що включений у базу даних Scopus), 4 деклараційні патенти (2 патенти на корисну модель та 2 патенти на винахід), 1 методичні рекомендації, 13 тез доповідей у матеріалах конгресів і конференцій.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена українською мовою на 240 сторінках комп’ютерного набору, складається зі вступу, огляду літератури, 5 розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури (282 джерела, з яких 93 – кирилицею, 189 – латиницею), додатків. Робота ілюстрована 48 рисунками, цифровий матеріал подано у 33 таблицях.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ КОМОРБІДНОСТІ: АРТЕРІАЛЬНА
ГІПЕРТЕНЗІЯ, ОЖИРІННЯ, ОСТЕОПОРОЗ
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Аналіз поширеності й факторів ризику артеріальної гіпертензії, ожиріння та остеопорозу у світі, в Україні та в умовах виробництва

Серед захворювань серцево-судинної системи (ССС) особливе місце посідає АГ, вона належить до «хвороб цивілізації» і є медико-соціальною проблемою ХХІ ст. Із загальної кількості таких хворих майже 90 % становлять пацієнти з первинною АГ.

У світі на АГ хворіють майже 1,13 млрд осіб, серед яких близько 150 млн проживають в Центральній та Східній Європі [49]. За даними Центру медичної статистики МОЗ України, хворих на АГ зареєстровано більш ніж 12,1 млн, серед яких 43,5 % – це особи працездатного віку [1–3, 50].

Аналіз структури захворювання за рівнем артеріального тиску (АТ) показав наявність АГ 1-го ступеня у 50 % хворих, АГ 2-го ступеня у кожного третього пацієнта, АГ 3-го ступеня – у кожного п'ятого [51, 52].

Серед робітників різних виробничих підприємств Півдня України частота патології органів кровообігу (АГ, ішемічна хвороба серця) більш ніж удвічі перевищує відповідну захворюваність у загальній популяції [53].

До факторів ризику виникнення АГ належать: вік, стать, спадковість, надмірна маса тіла або ожиріння, надлишкове вживання кухонної солі, зловживання кавою, паління, психосоматичні чинники (стрес), зниження або надмірна фізична активність [52].

Уже доведено, що між поширеністю АГ та індексом маси тіла (ІМТ) існує прямий тісний зв'язок. Встановлено, що у жінок з ОЖ захворюваність на АГ на 38 % вища порівняно з особами, які мають нормальну масу тіла [54–56].

Аналіз даних літератури показує, що в економічно розвинутих країнах світу на ОЖ страждають понад 13 % дорослого населення і понад 39 % мають надмірну масу тіла (НМТ) [57–59]. Серед працездатного населення України ОЖ виявляють майже в 30 % робітників, а НМТ має кожний четвертий [60]. Експерти ВООЗ стверджують, що кожні 10 років кількість хворих на ОЖ збільшується на 10 % і до 2025 р. становитиме понад 50 % населення світу [58].

Останнім часом особливо актуальною проблемою клінічної медицини став ОП. За даними ВООЗ, у структурі захворювань ОП посідає 4-те місце після серцево-судинної патології, онкологічних хвороб і цукрового діабету [61]. Науковці всього світу вважають, що це пов'язано з постарінням населення, а саме збільшенням кількості жінок старшого віку, які знаходяться в ПМ [62, 63]. У розвинених країнах світу постменопаузальний ОП діагностується у 25–40 % жінок [64, 65].

Остеопороз – це найбільш поширене метаболічне захворювання КТ, яке характеризується зниженням МЩКТ, порушенням її мікроархітекτονіки, як результат, підвищеною крихкістю кісток, високим ризиком падінь і розвитком низькоенергетичних переломів [66].

У світі на ОП страждають близько 200 млн осіб [67]. Майже 75 млн – це особи, які проживають у США, країнах Європи і Японії [57]. Епідеміологічні дослідження, проведені у США, показали наявність ОП приблизно у 30 % жінок віком після 50 років [16, 68, 69]. Дослідження структурно-функціонального стану кісткової тканини серед українських жінок віком від 50 до 59 років показало наявність ОП у 13 %, а у групі жінок віком від 60 до 69 років – у 25 % [62].

«Безмовною хворобою» називають ОП, оскільки першим клінічним проявом є виникнення низькоенергетичного перелому (стегнової кістки, дистального відділу передпліччя, компресійного перелому хребців та ін.) [63].

За результатами досліджень Kanis J. A. (2008), майже кожна жінка у віці 65 років і старше вже перенесла ОП перелом. При цьому загальний ризик виникнення наступного перелому становить 39,7 % [17].

Щороку у США реєструють близько 1,5 млн ОП [70]. Протягом життя ризик розвитку клінічно діагностованого дистального перелому кісток передпліччя у жінок і чоловіків віком 50 років і старше дорівнює 40 та 13 % відповідно [68]. Дані досліджень демонструють різницю між поширеністю переломів стегнової кістки в різних регіонах світу. Наприклад, у США та країнах Скандинавії частота переломів на 100 тис. населення становить 135,5–612,7 випадків, у Фінляндії та Великій Британії – 150–349 випадків, у Росії – 100–150 випадків [71, 72]. Дослідження, проведені в Україні (Вінницька область) у період з 2011 по 2012 рр., показали, що частота ОП переломів шийки стегнової кістки коливалася від 214,7 на 100 000 населення та зустрічалася у жінок удвічі частіше, ніж у чоловіків [63].

Остеопоротичні переломи посідають 2-ге місце узагальній структурі захворюваності, інвалідності та смертності. Так, близько 20 % осіб із діагностованим переломом шийки стегнової кістки вмирають у перші півроку, а майже 50 % пацієнтам необхідна стороння допомога і до 25 % пацієнтів втрачають здатність до самообслуговування [73]. В Україні загальна летальність від перелому стегнової кістки сягає 18,6 %, із них 47 % пацієнтів вмирають протягом перших 6 міс. [62].

Дослідження факторів ризику ОП дозволяє визначити роль кожного із них у розвитку ОП та перелому. Всі фактори ризику ОП та пов'язані із ним переломи умовно ділять на немодифікуючі (основні) та модифікуючі (потенційні). До основних зараховують: жіночу стать, вік для жінок після 50 років і чоловіків після 65 років, наявність ОП переломів у матері, знижена маса тіла або ОЖ, попередні переломи, рання менопауза, оваріектомія в молодому віці, безпліддя, прийом глюкокортикоїдів, тривала іммобілізація. До модифікуючих факторів включають: низьку фізичну активність, зловживання алкоголем і кофеїном, куріння, непереносимість молочних продуктів, недостатнє споживання кальцію, схильність до падінь, дефіцит та недостатність вітаміну D [66, 74].

Доведено, що ризик розвитку перелому корелює з абсолютними показниками МЩКТ на рівні шийки стегнової кістки та хребців. Ризик розвитку перелому збільшується з віком. Висока частота переломів у осіб похилого віку корелює з низькою МЩКТ [69, 74, 75].

Скринінгове дослідження МЩКТ серед робітників ($n = 3468$) різних виробничих підприємств південного регіону України (Одеський припортовий завод, Одеський морський торговельний порт) показало зниження МЩКТ у більш ранньому віці порівняно із загальною популяцією. Так, ОП був виявлений у 15 % робітників, а у 51 % були ознаки Оп [76].

Соціально-економічні збитки від ускладнень ОП важко оцінити, оскільки вони включають частоту випадків ургентної госпіталізації, кількість днів втрати працездатності, медикаментозне лікування, ендопротезування, патронажну допомогу, виплати інвалідам. Так, вартість остеопоротичних переломів у США оцінюють в 10–13 млрд доларів щорічно, а у Великобританії вона дорівнює 742 млн фунтів [16].

Враховуючи збільшення в загальній популяції осіб старшого віку, а саме жінок, які знаходяться в періоді ПМ, прогнозується зростання показників захворюваності внаслідок ОП переломів майже на 50 % до 2025 р., а щорічні прямі витрати на лікування ускладнень ОП сягатимуть близько 25,3 млрд доларів [63].

Коморбідність АГ з ОЖ призводить до більш раннього та прогресивного ураження органів-мішеней, розвитку інвалідизуючих та фатальних ускладнень не лише з боку ССС, ай КТ[56].

У більш ранніх роботах було встановлено, що початок АГ після менопаузи є незалежним фактором ризику ОП у жінок з АГ. Встановлено, що постійний прийом антигіпертензивних препаратів (не менше 5 років) сприяє збереженню МЩКТ та запобігає розвитку ОП переломів [29]. В одному з досліджень ознаки остеопенічного синдрому були виявлені у 68 % жінок з АГ і асоціювалися з потовщенням комплексу інтима-медіа [14].

З метою виявлення спільного взаємозв'язку між розвитком захворювань ССС та структурно-функціональних порушень КТ було проведено безліч незалежних клінічних досліджень. Так, в одному клінічному дослідженні вивчався рівень маркера кісткової резорбції оксипроліну у жінок з АГ, ІХС та серцевою недостатністю. Отримані дані показали значно вищий рівень оксипроліну у жінок із патологією ССС порівняно з практично здоровими особами [77].

Подібні результати були отримані в іншому дослідженні, там у жінок в ПМ зі зниженою МЩКТ збільшується кількість випадків захворювань ССС (АГ, стенокардія, інфаркт міокарда, аритмії тощо) порівняно з жінками, що мали нормальні показники Т-критерію [78]. Також доведено, що у жінок з ІХС та ОП в анамнезі порушуються процеси ремоделювання з пригніченням кісткоутворення [79].

В літературі наявні суперечливі дані щодо зв'язку ОЖ та МЩКТ. На думку деяких авторів, жирова тканина є органом-депо для естрогенів і андрогенів та має протекторну дію на КТ у жінок в ПМ [80–82]. Проте у численних дослідженнях встановлено, що надмірна маса тіла та ОЖ перешкоджають кістковому метаболізму внаслідок впливу механічних, гормональних і запальних факторів [83–90].

У 2014 р. був опублікований метааналіз розвитку переломів серед 398 610 жінок із 25 різних країн світу, з них 6457 мали переломи стегнової кістки. Встановлено, що більше 80 % переломів були виявлені у жінок із ІМТ понад 30 кг/м^2 [91]. Дані, отримані в дослідженні GLOW (Global Longitudinal study of Osteoporosis in Women), показали, що ІМТ негативно корелює з переломами хребців, стегнової та променевої кісток [92].

Результати світових наукових досліджень свідчать про чималу поширеність професійних захворювань КМС, що становлять 79 % усіх випадків. В Україні у 2011 р. інвалідність внаслідок захворювань КМС була встановлена у 19 514 осіб, що становило 4,2 випадку на 10 тис. населення, серед них 82 % – це особи працездатного віку [44].

Економічні збитки, пов'язані з втратою працездатності, тобто кошти витрачені на оплату лікарняних листків непрацездатності та інвалідності, є значними [93].

Трудовий процес відбувається в умовах виробничого середовища під впливом несприятливих факторів виробництва. Відповідно до ГОСТ 12.0.003-74, розрізняють «Небезпечні та шкідливі виробничі фактори. Класифікація». Небезпечні фактори виробництва – це фактори, вплив яких може призвести до травми або іншого різкого ураження здоров'я робітника. Шкідливий виробничий фактор – це фактор, вплив якого може призвести до зниження працездатності робітника, розвитку захворювання або професійного захворювання. В свою чергу, за походженням, виробничі фактори діляться на фізичні, хімічні, біологічні та психофізіологічні [43].

Фактори виробничого середовища виступають у ролі провокуючого і модифікуючого чинника, каталізатора природних інволютивних процесів, що призводить до передчасного старіння КМС і розвитку структурно-функціональних порушень КТ різного ступеня вираженості [76]. До провідних чинників професійного ризику розвитку захворювань КМС належать фізичне перенавантаження, загальна і локальна вібрація, монотонність операцій, гіподинамія, шум, вплив хімічних агентів та ін.

У зв'язку з тим, що ПМ у жінок починається раніше, ніж пенсійний вік в Україні, жінки продовжують працювати в небезпечних та шкідливих умовах виробництва (перенапруження, локальна та загальна вібрація, дія хімічних агентів та ін.), що негативно позначається на стані КТ.

З метою визначення впливу шкідливих умов виробництва на здоров'я робітників, вони підлягають проходженню періодичних медичних оглядів, які регламентовані в офіційних джерелах чинних нормативно-правових актів [94, 95]. Для працівників, зайнятих на шкідливих і небезпечних роботах, регулюючим документом є додаток 5 наказу МОЗ України № 246 від 21 травня 2007 р. [96].

Вплив ШФВ середовища призводить до розвитку гострого або хронічного стресу. В умовах хронічного ушкоджувального впливу складні порушення

нейрорефлекторного та нейрорегуляторного характеру провокують дисбаланс остеотропних гормонів, що, в свою чергу, є причиною порушення процесів кісткового ремоделювання (кісткової резорбції та кісткоутворення), з переважанням кісткової резорбції, в результаті чого знижується МЩКТ, що є предиктором ризику ускладнень ОП (переломів кісток) [76].

Отже, досить велика поширеність захворювань КМС і ССС серед осіб працездатного віку та їхніх ускладнень призводять до суттєвих медичних і соціальних наслідків, спричиняють значні економічні збитки. Даній коморбідності присвячені численні дослідження, проведені метааналізи. Однак майже немає робіт, в яких вивчався вплив шкідливих факторів виробництва на розвиток ОП в осіб працездатного віку з АГ та ОЖ. Також залишається невирішеним питання щодо запобігання розвитку таких небезпечних, інвалідизуючих проявів ОП, як переломи, у осіб із АГ та ОЖ, які працюють на шкідливих виробництвах.

1.2 Сучасний погляд на проблему поєднаного патогенетичного механізму розвитку артеріальної гіпертензії, остеопорозу та ожиріння

1.2.1 Роль системи активації рецептора ліганду ядерного фактора каппа-В та остеопротегерину у розвитку артеріальної гіпертензії, ожиріння і остеопорозу

Кісткове ремоделювання є гомеостатичним процесом, де резорбція КТ компенсується утворенням нової КТ. Дані процеси взаємопов'язані і є результатом взаємодії кісткових клітин між собою: ОБ беруть початок від мезенхімально-стовбурових клітин та Ок є похідними макрофагально-моноцитарних клітин кісткового мозку [97].

Згідно з теорією Н. Forst процеси кісткового ремоделювання відбуваються у кілька етапів: спокій, активація, резорбція, реверсія, формування, мінералізація та спокій [98]. Під час активації ОБ утворюються шляхом об'єднання моноклеарних клітини гемопоетичного ряду між собою. У фазу резорбції ОБ

розчиняють мінеральний компонент кістки з формуванню КТ лакун, в яких у фазі реверсії знаходяться попередники ОБ – преостеобласти. В період реверсії процеси резорбції та формування КТ відбуваються одночасно і контролюються інсуліноподібним фактором росту II і трансформуючим фактором росту β . Під час формування ОБ диференціюються із утворенням нової структурної одиниці кістки [99].

Ключову роль у підтриманні гомеостазу КТ відіграє ліганд-рецепторна система RANK/RANKL/OPG [36, 100–102]. Основою даної системи є рецептор-активатор ядерного транскрипційного фактора NF- κ B (receptor activator of NF- κ B, RANK), єдиний ліганд, який зв'язується із позаклітинним доменом RANK (RANKL) і належить до сімейства лігандів і рецепторів фактора некрозу пухлин (TNF) та природного антагоніста RANKL – OPG [35].

Остеопротегерин вперше був виявлений в 1997 р. одночасно двома незалежними дослідницькими групами. Одна група дослідників виявила в кишечнику щурів новий можливий вид рецептора фактора некрозу пухлин, який дістав назву «остеопротегерин» завдяки своїм захисним властивостям у кістці (від латинського *os* – кістка і *protegene* – захист). Водночас інші дослідники виявили новий невідомий протеїн у фібробластах легень ембріона людини. Через рік інша група дослідників зробила незалежний висновок, що даний протеїн належить до однієї й тієї ж молекули – OPG. Згодом OPG був виявлений і в інших тканинах: серці, легенях, судинній стінці, нирках, печінці, тимусі, лімфатичних судинах, хондроцитах, трахеї. Дуже низькі рівні його знайшли також у мозку, плаценті та скелетних м'язах [103].

Клінічні дослідження підтверджують, що OPG є активним цитокіном і може бути використаним у ролі біомаркера при досить широкому діапазоні захворювань (ОП, захворювання судин, артрити, цукровий діабет, онкологічна патологія) [104–106].

RANK локалізований на попередниках ОБ, зрілих ОБ, дендритних клітинах, фібробластах та ін. Після зв'язування із RANKL рецептор передає множинні

внутрішньоклітинні сигнали, які регулюють диференціювання, функціонування клітин серед інших функціональних ОБ [33].

RANKL експресується на поверхні активованих Т-клітин, стромальних клітин кісткового мозку та ОБ. За даними літератури відомо, що окрім трансмембранної форми, розрізняють і розчинну форму RANKL (sRANKL). Трансмембранна і розчинна форми RANKL, зв'язуючись із рецептором RANK, призводять до ініціації остеокластогенезу з клітин-попередників і активації зрілих ОК. OPG називають «рецептором-пасткою», тому що він являє собою розчинний гомолог RANK, який первинно декретується стромальними клітинами кісткового мозку й ОБ і блокує зв'язування RANKL з RANK. Вважається, що за фізіологічних умов та при патології співвідношення RANKL/OPG може регулюватися по-різному й саме від цього залежить характер кісткового ремоделювання [38, 60].

Регуляція системи RANK/RANKL/OPG впливає не лише на кісткову тканину. Чимало робіт демонструють зв'язок між змінами у системі RANK/RANKL/OPG і захворюваннями серця, судин [107–111]. Остеопротегерин є біомаркером кісткового метаболізму, який бере участь у регуляції процесів кальцифікації судин і прогнозуванні несприятливих серцево-судинних подій [112].

У проспективному 10-річному дослідженні вперше було визначено прогностичне значення рівня OPG як незалежного фактора ризику у розвитку ССЗ [113].

Також доведено, що у жінок із патологією ССС виявлена кореляція між підвищеним рівнем систолічного артеріального тиску (САТ) і OPG. На думку дослідників, даний зв'язок зумовлений активацією системи RANK/RANKL/OPG і факторів запалення (підвищення рівня цитокінів, моноцитів, специфічних протеаз та ін.) у судинній стінці з її наступною атеросклеротичною та артеріосклеротичною ремодуляцією [114, 115]. Показано, що взаємодія RANKL з його клітинним рецептором підвищує проникність судин, продукує цитокіни, викликає трансміграцію моноцитів і активність ферментів у матриці моноцитів і

Т-клітин. А саме, OPG експресується в ендотеліальних клітинах і гладких м'язах судинної стінки та модулюється прозапальними цитокінами (ІЛ-1 і фактором некрозу пухлин) [116].

Відомо, що кальцифікація судин є основним фактором ризику серцево-судинних захворювань та смертності. Багато дослідників стверджують, що в основі даного процесу лежить остеобластна сигналізація, яка відбувається в судинній стінці й включає складні взаємні зв'язки між RANKL, OPG і пухлинним лігандом, який сприяє розвитку апоптозу (TRAIL). Що стосується TRAIL, то чимало недавніх даних вказують на вазопротекторну роль цього ліганду [117–119].

Дані метааналізу стосовно зв'язку між компонентами метаболічного синдрому та ОП показали, що метаболічний синдром відіграє потенційну роль у розвитку ОП. Причинами даних порушень є дисбаланс в системі OPG/RANK/RANKL та в регуляції кальцієвого гомеостазу [40].

Вважається, що порушення метаболізму кальцію є ключовим фактором, який пов'язує АГ та ОП. Відомо, що при АГ виникає конкуруючий зв'язок між іонами натрію й іонами кальцію в проксимальних каналцях нирок, який, в свою чергу, призводить до підвищення рівня натрію у сироватці крові та збільшення екскреції кальцію з сечею [120]. Реабсорбція кальцію регулюється паратиреоїдним гормоном (ПТГ). При збільшеній екскреції кальцію з організму активується секреція ПТГ зі збільшенням концентрації іонів кальцію у крові та наступною демінералізацією кісток (вимиванням кальцію з кристалів оксіапатиту) [121].

Жорсткість судин вважається незалежним фактором ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ) та смертності. Недавні дослідження показали, що OPG пов'язаний зі збільшенням швидкості пульсової хвилі й ендотеліальною дисфункцією [122–124]. У клінічному дослідженні встановлений сильний прямий кореляційний зв'язок між рівнем OPG та серцево-гомільковим судинним індексом (CAVI) у пацієнтів з АГ. У цьому ж дослідженні результати логістичної регресії

показали, що вік, діастолічний артеріальний тиск (ДАТ) та OPG є незалежними предикторами артеріальної жорсткості у пацієнтів з АГ [125].

В одному з досліджень було встановлено, що в осіб з АГ рівень OPG був значно вищим порівняно із нормотензивними особами. Крім того, множинний регресійний аналіз виявив, що запалення, вік, зріст та підвищення АТ є предикторами зростання рівня OPG. Зроблено висновок, що визначення рівня OPG може використовуватися як біомаркер для моніторингу ендотеліальної дисфункції та прогнозування захворювань ССС [112, 126].

Дані результати були підтверджені й в іншому незалежному дослідженні, де був встановлений кореляційний зв'язок між рівнем OPG та ризиком розвитку кальцифікації коронарних артерій у безсимптомно-нормотензивних осіб, а функція нирок істотно сприяла цьому процесу як у гіпертензивних, так і нормотензивних осіб. Також були виявлені достовірні кореляції між рівнем OPG та рівнем глікемії, САТ, ДАТ і пульсовим артеріальним тиском (ПАТ), швидкістю пульсової хвилі та гіпертрофією лівого шлуночка. При АГ відмічаються також підвищення рівня маркерів запалення, стимуляція ендотелію та збільшення рівня OPG [123].

Однак у кількох дослідженнях виявлені протиріччя стосовно рівня OPG у сироватці крові жінок із захворюваннями ССС. В одному з клінічних досліджень отримані більш низькі показники рівня OPG, остеокальцину та Т-критерію у жінок із кардіальною патологією в ПМ. Автори пов'язують це з тим, що OPG продукується одночасно клітинами і ССС (ендотеліальними та гладком'язовими клітинами, вінцевими артеріями) і КТ та є захисним фактором для них. Як наслідок, зниження рівня OPG, з одного боку, є фактором ризику розвитку ендотеліальної дисфункції та виникненню захворювань ССС, а з другого – справляє гальмівний вплив на остеобластогенез з прогресуючим зниженням МЩКТ та розвитком ОП [79, 127].

У кількох роботах продемонстрована участь системи RANK/RANKL/OPG в регуляції обмінних процесів одночасно і в кістковій, і в жировій тканинах [128–131]. Відомо, що адипоцити, як і ОБ, продукуються з єдиної мультипотентної

мезенхімальної стовбурової клітини. Збалансований профіль диференціації адипоцитів та ОБ модулюється різними сигнальними шляхами. Ожиріння є кінцевим результатом аномального росту жирової тканини, що морфологічно представлена гіпертрофією та гіперплазією адипоцитів. У нормі жирова тканина є джерелом стероїдних гормонів і медіаторів запалення (фактор некрозу пухлин- α , ІЛ-1, ІЛ-6, С-реактивний білок, лептин, адиполептини тощо). Тож при ОЖ підвищується рівень циркулюючих і тканинних прозапальних цитокінів, які, у свою чергу, справляють стимувальний вплив на остеокластогенез шляхом активації системи RANK/RANKL/OPG [40, 132].

Аналіз літератури стосовно взаємозв'язку між OPG та ОЖ також показав протиріччя. У жінок зі збільшеною масою у періоді перименопаузи рівень OPG значно нижчий, ніж у жінок із нормальною масою тіла [133]. Проте є дослідження, в яких отримані абсолютно протилежні дані: рівень OPGу сироватці крові пацієнтів, які страждають на ОЖ, значно вищий порівняно з групою практично здорових осіб [134, 135]. Можливо, дані протиріччя пов'язані з гендерними та віковими особливостями жирової тканини.

Вивчення зв'язку між рівнем OPG та індексом інсулінорезистентності (НОМА-IR) у хворих на ОЖ показало, що в осіб із високим рівнем індексу інсулінорезистентності, рівень OPG був зниженим, що свідчить про можливий вплив даних змін на розвиток судинної ендотеліальної дисфункції [136].

Загальновідомо, що абдомінальна жирова тканина є найбільшим депо жирової тканини в організмі. Її кількість корелює із ризиком розвитку кардіоваскулярних захворювань, метаболічного синдрому, атеросклерозу та ОП [137]. Підтверджена й описана експресія OPG у жировій тканині у багатьох роботах [138–140]. Доведено експресію OPG та прозапальних цитокінів у жировій тканині [115]. Встановлений високий рівень OPGу жировій тканині пацієнтів із метаболічним синдромом порівняно з групою контролю [141].

Отже, аналіз даних літератури показав наявність спільного патогенетичного впливу порушень у системі остеокластогенезу на розвиток ОП, АГ та ОЖ. Однак патогенетичні зміни при даній коморбідності не вивчалися за умов впливу ШФВ.

Тому перспективним є вивчення впливу ШФВ на систему остеокластогенезу серед осіб працездатного віку з АГ та ОЖ.

1.2.2 Значення рівня вітаміну D у розвитку артеріальної гіпертензії, ожиріння та остеопорозу

Останніми роками опубліковані дані численних наукових досліджень щодо вивчення поширеності дефіциту вітаміну D (ДВД) та недостатності вітаміну D (НВД) серед населення різних країн світу і ролі цих станів у виникненні соматичної патології [142, 143].

Епідеміологія ДВД у світі добре вивчена та проаналізована [144–147]. Щодо поширеності ДВД серед населення України існує також достатня кількість публікацій. Так, в одній з робіт було зазначено, що у 81,8 % дорослого населення, яке обстежували, виявили дефіцит вітаміну D, у 13,6 % було відзначено недостатність і лише у 4,6 % осіб рівень вітаміну D у сироватці крові знаходився в межах норми [142].

Наслідки ДВД, окрім порушень кісткової системи, пов'язують із плейотропною дією вітаміну D, що зумовлено його широким спектром позаскелетних ефектів [148]. За результатами метааналізу було визначено, що дефіцит вітаміну D належать до основних факторів ризику серцево-судинної патології та ризику підвищення загальної смертності [149–151].

У відповідності до останньої класифікації, прийнятої Інститутом медицини (Institute of Medicine) та Комітетом ендокринологів зі створення настанов із клінічної практики (Endocrine Practice Guidelines Committee), були встановлені такі рівні вітаміну D у сироватці крові дітей і дорослих:

- дефіцит вітаміну D – нижче 20 нг/мл або 50 нмоль/л;
- недостатність вітаміну D – від 21 до 29 нг/мл або від 50,1 до 74,9 нмоль/л;
- оптимальний рівень вітаміну D – вище 30 нг/мл або 75 нмоль/л;
- інтоксикація вітаміном D – понад 150 нг/мл або 375 нмоль/л [147].

За даними досліджень, частота ДВД пов'язана з віком, і деякі автори зараховують її до вік-асоційованих станів. Достатня кількість наукових праць свідчить про пандемію ДВД як в Україні, та і вусьому світі [144, 145, 152–156]. Епідеміологічні дослідження, які були проведені у 18 країнах, що розташовані на різних широтах, показали високі показники НВД та ДВД у всьому світі. Частота ДВД у кожній країні відрізняється та залежить від багатьох факторів, а саме: культурно-історичних традицій країни, особливостей обміну вітаміну D в осіб з урахуванням їхньої національності, місця проживання, статі, маси тіла, сезонного фактора [146, 147, 152, 157].

Так, визначення рівня 25-гідроксивітаміну D (25(OH)D) у сироватці крові серед дорослого населення Німеччини показало, щойого середні показники рівня 25(OH)D були нижчими, порівняно з американською популяцією, і становили < 45 нмоль/л і у жінок, і у чоловіків. Однак у жінок із низькими рівнями 25(OH)D частіше траплялись АГ та інші захворювання ССС [157, 158].

У США було проведене ретроспективне дослідження рівня 25(OH)D у сироватці крові за даними історій хвороб. У ході дослідження проаналізовано 41504 історії хвороби пацієнтів із дослідженою концентрацією вітаміну D у сироватці крові: значення ≤ 30 нг/мл мали 63,6 % незалежно від статі та віку. Ginde A. і співавт. провели обсерваційне дослідження ризику виникнення серцево-судинної патології залежно від рівня вітаміну D. Автори зазначили, що кардіоваскулярна смертність була нижчою у групі пацієнтів із рівнем 25(OH)D > 40 нг/мл порівняно із рівнем < 10 нг/мл [156, 159, 160].

На сучасному етапі розвитку медицини вже доведений зв'язок між АГ та ОЖ [119, 129]. У дослідженні Community Hypertension Evaluation Clinic Study, де проводилося вивчення зв'язку між АГ та ОЖ, було встановлено, що ризик підвищення АТ серед населення середнього віку з НМТ на 50 % вищий порівняно з особами, що мають нормальну масу тіла. Аналіз маси тіла населення міської популяції показав, що нормальні показники маси тіла мали лише 29,3 %, а решта 70,7 % мали надмірну масу тіла або ОЖ різного ступеня; АГ у осіб із нормальною масою виявлялась у 29,8 %, а при ОЖ – майже у 75 % [161].

Результати Фремінгемського дослідження [151], яке включало більше 1 млн осіб, виявило, що серед жінок з АГ 65 % мають ОЖ. При збільшенні маси тіла на 10 фунтів (тобто 4,5 кг) АТ підвищується на 4,5 ммрт.ст. Збільшення маси тіла на 5 % підвищує ризик розвитку АГ майже на 30 %. У дослідженні Intersalt Cross Sectional Survey виявлений кореляційний зв'язок між ІМТ та рівнем АТ [130]. У Канаді групою дослідників також проводилася незалежна оцінка зв'язку між АТ, окружністю талії (ОТ) та рівнем інсуліну натще. В ході дослідження було встановлено, що більш високий рівень АТ мали особи з центральним (абдомінальним) типом ОЖ [157, 163].

Вивчався зв'язок між рівнем 25(ОН)D та функціональними параметрами гемодинаміки у жінок в ПМ із метаболічним синдромом. Було встановлено наявність кореляції між рівнем 25(ОН)D та рівнем АТ ($r=-0,42$; $p=0,04$) і холестерином ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) ($r=-0,3$; $p=0,05$) [164].

У крос-секційному дослідженні поширеності ДВД і його зв'язку із компонентами метаболічного синдрому серед індійських сільських жінок у ПМ автори отримали статистично значущий позитивний зв'язок між рівнем 25 (ОНD) та ОТ ($r=0,46$; $p=0,01$) та негативний між рівнем 25 (ОНD) та рівнем глюкози натще ($r=0,51$; $p=0,02$) [165].

Вітамін D є жиророзчинним і депонується в адипоцитах жирової тканини. Це депо холекальциферолу організм використовує протягом зими, коли синтез його знижений. Однак при наявності ОЖ холекальциферол зберігається в більш глибоких шарах підшкірно-жирової клітковини, що ускладнює його біодоступність [145].

Доведено, що D-ендокринна система регулює не лише фосфорно-кальцієвий обмін, але й забезпечує низку інших функцій в організмі. А саме: впливає на рівень електролітів, забезпечує обмін енергії, пригнічує проліферацію клітин, індукує диференціювання клітин. Також інгібує ангіогенез, має стимулювальний вплив на синтез інсуліну, гальмує в нирках синтез реніну та в макрофагах підвищує синтез кателіцидину [166].

Встановлено, що порушення фосфорно-кальцієвого обміну, враховуючи гіперпаратиреоз, стало причиною розвитку АГ. Доведене значне зниження екскреції кальцію у пацієнтів з АГ порівняно із групою контролю [150,167]. Також вітамін D знижує біосинтез реніну і тим самим пригнічує активність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) [150,168].

У сучасних клінічних та експериментальних дослідженнях встановлений зв'язок між рівнем ДВД і порушенням вуглеводного обміну. За даними авторів, ДВД є фактором ризику розвитку інсулінорезистентності (ІР) та метаболічного синдрому [143,150,159,161, 169, 170]. Гіпотеза «іонної» теорії розвитку АГ, ОЖ та ОП базується на уявленні про патологічну дію збільшення концентрації внутрішньоклітинного кальцію та зниження внутрішньоклітинного магнію [167]. Зниження внаслідок ДВД рівня кальцію у крові призводить до розвитку вторинного гіперпаратиреозу. Підвищений рівень паратгормону збільшує концентрацію внутрішньоклітинного кальцію, стимулює диференціювання преадипоцитів у адипоцити і сприяє розвитку ОЖ [150,167]. НВД підвищує судинну резистентність та впливає на товщину комплексу інтима-медіа [168].

Дані проведених епідеміологічних і клінічних досліджень свідчать, що знижений рівень вітаміну D в організмі може бути одним із факторів, який визначає географічні та сезонні коливання захворювання серця і судин [157, 162]. Крім того, вивчали зв'язок між факторами ризику ССЗ та рівнем 25(ОН)D у сироватці крові серед дорослого населення США. На підставі досліджень був зроблений висновок, що низький рівень вітаміну D асоційований із факторами ризику серцево-судинної патології [142, 171].

Широкий спектр позаскелетних ефектів вітаміну D включає такі, що впливають на АТ й обмін ліпідів – регуляція мінерального гомеостазу, зниження кальцифікації судин і синтезу прозапальних цитокінів, підвищення синтезу протизапальних цитокінів [158].

Регулювальну дію на продукцію та секрецію OPG справляють цитокіни (фактор некрозу пухлин), гормони (естрогени, паратгормон, глюкокортикоїди), вітаміни (вітамін D). Вітамін D сприяє підвищенню експресії OPG на поверхні

ендотеліальних клітин, гладком'язових клітинах судин, ОБ та клітинах строми КТ [4, 172].

До основних вітамін-D-залежних регуляторів кальцієвого гомеостазу належать: іонний канал TRPV6 (забезпечує абсорбцію кальцію в кишечнику), кальбіндин (білок, який транспортує кальцій в судинне русло), остеокальцин (мініралізація кістки), остеопонтин (сприяє закріплення остеоцитів на поверхні кістки) [173].

Результати клінічних та експериментальних даних розширили уявлення про роль вітаміну D у регуляції не лише фосфорно-кальцієвого обміну та кісткового ремоделювання, але і низки інших плейотропних ефектів [142, 147, 151]. Дані літератури свідчать, що ДВД лежить в основі розвитку багатьох патологічних станів і захворювань, які з настанням ПМ мають тенденцію до посилення [154, 155, 160]. Відомо, що на рівень вітаміну D впливають низка факторів: вік, стать, географічне положення, ІМТ, колір шкіри тощо [152]. Зниження рівня вітаміну D з віком зумовлено недостатньою інсоляцією, зниженням активності ниркового ферменту 1α -гідроксилази, кількості та чутливості рецепторів вітаміну D до $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, дефіцитом статевих гормонів та іншими факторами [160].

На кістковий метаболізм вітамін D впливає двома шляхами. Перший – впливна всмоктування та екскрецію кальцію в органах-мішеннях кальцієвого гомеостазу (кишечник, нирки, кістки, паращитовидні залози), другий – на диференціювання ОБ та ОК.

У кишечнику активний метаболіт вітаміну D зв'язується з рецептором до вітаміну D (VDR), стимулює експресію іонного каналу TRPV6, у нирках – активований VDR індукує експресію іонного каналу TRPV5.

Активний метаболіт вітаміну D (кальцитріол) чинить безпосередній вплив на КТ шляхом підвищення експресії RANKL на поверхні ОБ і збільшення диференціювання клітин-попередників макрофагально-моноцитарної ланки в ОБ зі збільшенням утворення колонієстимулятивного фактора. Таким же шляхом вітамін D впливає на процеси остеокластогенезу. Зв'язуючись з VDR, активний

метаболіт вітаміну D посилює експресію OPG і запобігає утворенню комплексу RANK-RANKL, тим самим пригнічує кісткову резорбцію [42].

Відомо, що тривала дія ШФВ середовища на організм працюючої людини є фактором ризику професійної та професійно-зумовленої захворюваності серед робітників. Сьогодні існує достатня кількість фактичного матеріалу, де описується шкідливий вплив фізичних факторів виробництва (важка фізична праця, локальна та загальна вібрація, шум) і хімічних чинників (аміак, карбаміди та ін.) на розвиток патологічних станів і збільшення частоти рецидивів хронічних соматичних захворювань. Так, серед працівників, які зайняті на шкідливих хімічних виробництвах, реєструється підвищення рівня захворюваності органів шлунково-кишкового тракту, незважаючи навіть на фактичну відсутність цих захворювань під час професійного відбору та прийому на роботу [174, 175]. Токсична дія хімічних факторів виробництва на шлунково-кишковий тракт порушує біосинтез ферментів печінки та обмін вітаміну D. Відомо, що ендогенний обмін вітаміну D забезпечується двома послідовними реакціями гідроксилювання (за допомогою 25-гідроксилази у печінці та 1 α -гідроксилази у нирках) [176].

Попри численну кількість публікацій [147, 150, 159, 168, 170] з даного питання, особливості епідеміології та розвитку D-дефіцитного стану серед робітників шкідливих підприємств залишаються недостатньо вивченими, а клінічні прояви й можливості профілактики практично не висвітлені в науковий літературі.

Враховуючи, що ОП, АГ і ОЖ знаходяться у рейтингу основних медико-соціальних проблем сучасності й посідають провідні місця у розвитку захворюваності та смертності не лише в Україні, але й у світі в цілому, вивчення ДВД, як одного з важливих чинників, що сприяє розвитку цих захворювань, залишається актуальним завданням сучасної медичної науки та потребує визначення поширеності й клінічної значущості даних патологічних станів серед робітників різних виробничих підприємств Півдня України.

Профілактика негативних наслідків ДВД та НВД у робітників, що працюють на підприємствах зі шкідливими умовами праці, спрямована на запобігання зниженню або втраті працездатності, смертності та інвалідності у працездатному віці, економічному збитку в країні внаслідок тривалого вилучення з трудового процесу працездатного населення на період лікування й реабілітації.

1.3 Постменопауза – фактор ризику розвитку метаболічних порушень: артеріальної гіпертензії, ожиріння та остеопорозу

Постменопауза – це період життя жінки, який характеризується зниженням рівня естрогенів. Інволюційна гормональна перебудова ініціює порушення обміну речовин: ліпідного, вуглеводного, кальцій-фосфорного, кісткового ремоделювання з підвищенням ризику розвитку АГ, ОЖ, ОП та інших метаболічних розладів [205]. Гіпоестрогенемія призводить до розвитку серцево-судинної патології, структурно-функціональних порушень КТ, психоемоційних порушень, що значно впливає на якість життя жінки.

Аналіз літератури показує зростання частоти випадків АГ і ОП майже до 85 % у жінок з настанням менопаузи [21, 177–179]. Дефіцит жіночих статевих гормонів порушує функцію судинного ендотелію і баланс між роботою гладких м'язів судин. Виділення різних вазоактивних речовин призводить до підвищення периферичного судинного опору, а отже, до зростання рівня АТ. Крім того, естрогени мають ендотелійнезалежний судинно-релаксуючий ефект, що призводить до пригнічення руху кальцію через потенціалзалежні кальцієві канали гладком'язових клітин судин та знижує чутливість стінок судин до різних пресорних агентів [180–185].

Відомо, що АГ у жінок в ПМ досить часто поєднується із НМТ. Це зумовлено тим, що після настання менопаузи спостерігаються несприятливі зміни композиційного складу тіла, які спричинені збільшенням маси інтраабдомінального жиру. Важливо відзначити, що зниження маси м'язової тканини і збільшення кількості вісцерального жиру у менопаузі можуть

спостерігатися навіть без істотного збільшення ІМТ. Саме збільшення кількості вісцерального жиру є причиною зміни деяких метаболічних показників [186–188].

Із віком спостерігається збільшення ІМТ, цьому сприяють зміни ліпідного та вуглеводного обміну, гіподинамія, зниження швидкості метаболічних процесів, зміни гормонального фону. Загальновизнаним додатковим чинником, що сприяє підвищенню ІМТ у жінок, є низька фізична активність. Доведено, що регулярні фізичні вправи позитивно впливають на ендотеліальну функцію та сприяють зниженню маси тіла, нормалізації АТ, зменшенню гіперглікемії, корекції дисліпідемії у пацієнтів із наявністю захворювання або які мають фактори ризику для розвитку ССЗ. Із урахуванням поправки на вік, збільшення жирової маси в поєднанні зі зниженням м'язової маси не призводить до значного збільшення маси тіла [189, 190].

Абдомінальна жирова тканина виділяє в системну циркуляцію вільні жирні кислоти, тому збільшується синтез глюкози і тригліцеридів (ТГ) в печінці. Все це сприяє накопиченню жирової тканини в ній, знижується печінковий кліренс інсуліну, внаслідок чого розвивається гіперінсулінемія. Жирова тканина секретує адипонектин, який знижує інсулінорезистентність (ІР), продукцію ТГ і холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), гальмує адгезію моноцитів і тромбоцитів до ендотелію. Рівень адипонектину в плазмі крові пропорційно відповідає масі жирової тканини та індексу ОТ/ОС [191, 192].

Дуже характерними особливостями у цієї категорії пацієток є наявність ІР периферичних тканин і гіперінсулінемії, які служать патогенетичною основою метаболічного серцево-судинного синдрому: АГ, ожиріння, інсулін-незалежного цукрового діабету та дисліпідемії [22, 193–195].

В Європейських рекомендаціях із діагностики та лікування метаболічного синдрому (МС) відзначено, що вісцеральне ожиріння, яке пов'язане з АГ, ІР, дисліпідемією, служить потужним передвісником підвищення частоти ССЗ і смертності у жінок. Наявність МС або його складових значно підвищує ризик розвитку і прогресування ССЗ. Основою всіх метаболічних та серцево-судинних порушень у жінок із МС є ІР та гіперінсулінемія. Абдомінальне ожиріння прямо

пов'язане зі станом ІР, що є головним фактором ризику ССЗ, а менопауза розглядається як додатковий фактор ризику [18, 23, 196].

Відомо, що одним із загальновизнаних факторів ризику розвитку ССЗ, незалежно від статевої належності, є дисліпідемія. У зв'язку із гормональною перебудовою організму жінки відбуваються зміни ліпідного складу крові [197–200].

У жінок в ПМ знижується рівень естрогенів. У фізіологічних умовах естрогени підтримують чутливість жирової тканини до інсуліну за рахунок рецепторів, що містяться в адипоцитах, за допомогою різних адипокінів. Наявність рецепторів естрогенів у скелетних м'язах, клітинах печінки, підшлунковій залозі забезпечує їхній прямий вплив на регуляцію вуглеводного обміну. При ОЖ у гіпертрофованих адипоцитах активно відбувається ліполіз зі збільшеним вивільненням вільних жирних кислот і активацією у жировій тканині макрофагів. Активовані макрофаги стимулюють лейкоцитарну інфільтрацію, сприяють подальшій гіпертрофії адипоцитів і пролонгації запальної реакції, що дістало назву «метаболічне запалення». Запальні зміни у жировій тканині є пусковим механізмом у розвитку ІР [62]. Вважається, що важливим патогенетичним механізмом розвитку ІР у жінок в ПМ є порушення регуляції ліпідного обміну. В умовах дисліпідемії порушується вуглеводний обмін [63].

Постменопауза характеризується гормональною перебудовою та супроводжується різноманітними метаболічними змінами не лише з боку ліпідного та вуглеводного обміну, але і фосфорно-кальцієвого обміну та кісткового ремоделювання.

Як відомо, КТ є органом-мішенню і для статевих гормонів [26, 201–203]. Так, ще у 1988 р. були виявлені на ОБ та ОК специфічні рецептори до естрогенів [204]. Доведено наявність двох типів α - і β -естрогенових рецепторів, які впливають на кістку шляхом нормалізації проліферації та диференціації ОБ та ОК [205]. α - і β -Естрогенові рецептори по-різному беруть участь у регуляції ОБ і генній експресії у відповідь на вплив естрогенів. Естрогени зв'язуються із естрогеновими рецепторами, викликають експресію ранньої генної відповіді, лужної фосфатази і

макрофаг-колонієстимулювального фактора, а також гальмують продукцію ОК, ІЛ-1 і ІЛ-6. Естрогени блокують мінералізацію кісткового матриксу через α -естрогенові рецептори, чого не відбувається через β -естрогенові рецептори [206].

Остеокласти на стимуляцію естрогенів відповідають синтезом інсуліноподібних факторів росту, які стимулюють гормон росту та білка, що синтезується ОБ і містить 3 залишки 7-карбоксиглутамінової кислоти – ОК. Захистний ефект естрогенів на КТ полягає в активації кальцитоніну, який інгібує ОК, а також знижує чутливість рецепторів КТ до паратгормону і стимулювальний ефект паратгормону на ОБ [207].

Естрогени також впливають на кальцієвий гомеостаз. При гіпоестрогенемії зростає рівень сироваткового кальцію, що свідчить про його підвищений вихід із кісток у судинне русло. Доведений прямий вплив естрогенів на активність 1,25(OH)D, що регулює реабсорбцію кальцію в нирках і його абсорбцію у кишечнику [208–211].

Пов'язана з ПМ гіпоестрогенемія призводить до зниження активності ОБ разом зі зменшенням прямого гальмівного впливу естрогенів на ОК. Порушується кісткове ремоделювання з переважанням кісткової резорбції. Кальцій вимивається із КТ та підвищується його рівень у крові. Швидкий розвиток ОП на тлі естрогендефіцитних станів пов'язують із процесами апоптозу. Вважається, що при фізіологічній менопаузі гіпоестрогенемія призводить до фізіологічного зниження активності апоптозу ОБ [212, 213].

Також вважається, що ОП зміни КТ на фоні естрогендефіцитних станів розвиваються внаслідок зниження синтезу OPG та паралельного посилення експресії RANKL [214–217].

Таким чином, дефіцит статевих гормонів у ПМ призводить до втрати кісткової маси та зниження МЦКТ. Цікавим є те, що не всіх жінок у ПМ виникає ОП, хоча ендокринний статус у них майже однаковий. У цьому разі на стан КТ в ПМ впливає пікова маса КТ до настання періоду менопаузи, а також наявність факторів ризику розвитку ОП та переломів.

У науковій медицині з'являється все більше робіт, присвячених вивченню особливостей спільного патогенетичного розвитку серцево-судинної патології та структурно-функціональних порушень КТ. Так, кальцієвий обмін вважається фізіологічним фактором, що регулює не лише процеси кісткового ремоделювання, але може призводити й до порушень ліпідного обміну [218–222].

Численні дослідження вказують на наявність асоціацій між смертністю від патології ССС, зниженою МЩКТ і переломами кісток. Так, зниження МЩКТ на одне стандартне відхилення від пікової кісткової маси асоціюється зі збільшенням ризику загальної смертності майже на 43 % [223]. Також є дані про зв'язок між атеросклеротичними процесами у судинній стінці, тривалістю менопаузи та станом МЩКТ, що свідчить про спільність патогенезу між розвитком атеросклерозу і ОП [224–226]. Ще у 2004 р. Demer запропонував визначати поєднання даних станів як «кальцій-дефіцитні» [227]. Встановлений кореляційний зв'язок між ОП та підвищеною артеріальною ригідністю і атеросклерозом коронарних артерій у жінок в ПМ [228].

Ліпіди крові – відомий фактор ризику атеросклерозу та спільний механізм розвитку ССЗ та ОП. Кумуляція ліпідів у субендотеліальному прошарку артерій сприяє кальцифікації артерій і пригнічує мінералізацію кісток. Ліпіди по-різному впливають на ОБ та Ок. Окислені ліпіди підвищують диференціювання ОБ у кальцифікованих клітинах судин і знижують диференціювання ОБ в клітинах КТ. Гіперліпідемія призводить до ОП через підвищення кісткової резорбції ОК. Тривале лікування гіполіпідемічними препаратами знижує остеогенну кальцифікацію судин [229–230].

Встановлено, що у жінок зі зниженою МЩКТ визначається підвищення рівня атерогенних ліпідів, що значно збільшує ризик розвитку судинних катастроф [231, 232]. У кількох роботах показана кореляція між ОП змінами та індексом атерогенності, рівнем ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ у жінок в ПМ [233, 234]. Є дані, що ХС ЛПНЩ потенційно можуть стимулювати розвиток дисбалансу в

процесах кісткового ремоделювання з переважанням кісткової резорбції [28, 235, 236–238].

За результатами досліджень багатьох авторів показано, що у жінок в ПМ періоді зі зниженою МЩКТ хоча б на одне стандартне відхилення зростає частота порушень ліпідного обміну [22, 192, 226]. У клінічних дослідженнях доведений кореляційний зв'язок між станом МЩКТ і коефіцієнтом атерогенності (КА), рівнем ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ у жінок в ПМ [232, 233]. Є дані, що ХС ЛПНЩ потенційно можуть стимулювати розвиток дисбалансу в процесах кісткового ремоделювання з переважанням кісткової резорбції [28, 239].

У постменопаузі під впливом дефіциту жіночих гормонів виникає дисбаланс у цитокиновій системі RANK/RANKL/OPG. У фізіологічних умовах естрогени, взаємодіючи з внутрішньоклітинними рецепторами ОБ, підвищують їхню проліферативну та функціональну активність, стимулюють продукцію OPG, одночасно знижуючи активність Ок [20]. В одному з досліджень було доведено, що рівень OPG у жінок вищий порівняно із чоловіками і залежить від рівня естрогенів [13].

Дані літератури свідчать про негативний вплив ШФВ на жіночий організм. Доведено, що робота в умовах ШФВ сприяє більш ранньому настанню менопаузи і супроводжується більш ранньою інволютивною перебудовою КМС [227].

Аналізуючи вищезазначене, можна зробити висновок, що усіх жінок в період ПМ необхідно регулярно оцінювати ризик ССЗ та ризик розвитку ОП. Під час кожного візиту слід вимірювати рівень АТ, оцінювати наявність центрального ОЖ, дисліпідемії, гіперглікемії натщесерце та визначати фактори ризику ОП. Вищенаведені дані доводять, що гендерні особливості зумовлені специфічним метаболічним профілем у жінок і впливають на структуру захворюваності на АГ, ОЖ та ОП.

1.4 Можливості терапії остеопорозу та остеопенії на тлі артеріальної гіпертензії та ожиріння

Корекція структурно-функціональних порушень КТ є складним завданням, оскільки захворювання має гетерогенну природу і, як правило, діагностується пізно, коли вже є переломи та незворотні зміни в кістках. Протягом останніх 30 років проведена значна кількість наукових досліджень, які присвячені вивченню ефективності різних лікарських засобів у профілактиці та лікуванні ОП.

Лікування структурно-функціональних порушень КТ у пацієнтів із супровідною патологією (АГ та ОЖ) потребує пильного врахування всіх можливих факторів ризику розвитку побічних ефектів та ускладнень терапії.

Особлива увага науковців усього світу приділяється вивченню біологічних ефектів вітаміну D. Відомо, що вітамін D бере участь не лише у регуляції фосфорно-кальцієвого обміну, а й впливає на функціонування інших органів і систем, у тому числі на ССС [239–241].

У природі існує два джерела вітаміну D. Вітамін D₂ (ергокальциферол) рослинного походження надходить до організму у складі харчових продуктів. У зв'язку з тим, що вітамін D₂ не синтезується в організмі людини, за клінічною ефективністю він має менш виражений, майже у 3–4 рази, терапевтичний ефект порівняно з вітаміном D₃ [242, 243]. Вітамін D₃ (холекальциферол) синтезується в тілі людини, а саме в шкірі з 7-дегідрохолестеролу під впливом сонячного світла. У клінічній практиці для корекції D-дефіцитних станів найбільш поширеним препаратом став вітамін D₃ [244–246].

Порівняння біодоступності вітаміну D₂ і вітаміну D₃ проводилося у подвійному сліпому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні. Результати дослідження підтвердили підвищення рівня 25(OH)D у сироватці крові осіб, що приймали вітамін D₃ в дозі 2000 МО, і зниження рівня 25(OH)D при вживанні вітаміну D₂ [243]. В іншому дослідженні були отримані протилежні результати. Так, при порівнянні ефективності вживання вітаміну D₂ та вітаміну D₃

було встановлено, що обидві форми D однаково підвищували рівень 25(OH)D [247].

Більш ніж у 40 рандомізованих клінічних дослідженнях проводилося вивчення впливу препаратів вітаміну D на рівень АТ. Враховуючи те, що до цього часу не існує єдиного механізму впливу вітаміну D на АГ, отримані результати неоднозначні. Так, у метааналізі, який включав чотири рандомізовані клінічні дослідження, показано, що пероральний прийом препаратів вітаміну D достовірно знижує – на 2,44 мм рт. ст. рівень САТ, але не впливає на ДАТ [248–252]. В іншому дослідженні виявлено, що при вживанні вітаміну D добовою дозою 1000 МО АТ має статистично значуще зниження [253]. Проте при аналізі 14 рандомізованих досліджень не було відмічено достовірного зниження АТ у гіпертензивних осіб. Отримані результати пояснили відсутністю антигіпертензивного ефекту вітаміну D і значною гетерогенністю самих досліджень [254, 255].

Групою дослідників було доведено, що нормалізації або майже нормалізації рівня 25(OH)D у сироватці крові сприяють лише високі дози вітаміну D. Високі ж дози паралельно значно знижують рівень АТ у пацієнтів з АГ. Автори стверджують, що відсутність в інших дослідженнях гіпотензивного ефекту від застосування препаратів вітаміну D пов'язана з прямим впливом антигіпертензивних препаратів на АТ, які перекривають антигіпертензивний ефект вітаміну D [256]. Гіпотеза даного дослідження збігається з результатами п'ятирічного дослідження VITAL, в якому особи із груп ризику щодо АГ щодня приймали високі дози вітаміну D. Був зроблений висновок, що ДВД є тригером у розвитку АГ, а саме високі дози вітаміну D усувають ДВД та запобігають розвитку АГ [257].

В Агентстві Канади з досліджень та якості здоров'я (AHRQ) Отавського наукового центру (EPC) опубліковано дані про ефективність та безпечність вітаміну D у профілактиці та лікуванні захворювань кісток. Було припущено, що рівень 25(OH)D є функціональним індикатором щодо стану МЩКТ [258]. Інститутом медицини Національної академії США були оприлюднені

рекомендовані добові дози вітаміну D та кальцію. Робочою групою з профілактичних послуг США був опублікований звіт, де доведено необхідність застосування вітаміну D для профілактики переломів [259]. Жіночою ініціативою з охорони здоров'я (WHI) як первинну профілактику переломів у жінок в ПМ ЕРС рекомендовано щоденні добові дози вітаміну D (більше 400 МО) і кальцію (більше 1000 мг) [260, 261].

Сьогодні рекомендовані добові дози препаратів кальцію та вітаміну D у лікуванні ПМ ОП представлені у «Рекомендаціях з діагностики, профілактики та лікування системного ОП у жінок в постменопаузі» та «Методичних рекомендаціях з лікування та профілактики дефіциту вітаміну D у населення країн центральної Європи: рекомендовані дози препаратів вітаміну D для здорової популяції та груп ризику» [262, 263].

У метааналізі IOF показано, що щоденний профілактичний прийом даної комбінації препаратів запобігає ризику загального перелому стегнової кістки та шийки стегнової кістки на 15 та 30 % відповідно [264]. Результати інших досліджень свідчать, що за умови регулярного вживання достатньої добової дози вітаміну D (не менше 700 МО) та кальцію (також не менше 700 МО на добу) знижується не лише кісткова резорбція, а зменшується й ризик перелому майже на 60 % [262]. Позитивний вплив препаратів вітаміну D і кальцію як на мінеральний, так і на органічний компонент КТ був підтверджений у жінок перших трьох років ПМ періоду [265].

Експертами Європейського комітету з клінічних та економічних аспектів ОП, остеоартрозу та захворювань КМС (ESCEO) і IOF розглядалося питання щодо доцільності сумісного вживання кальцію та вітаміну D. У ході проведеного метааналізу була рекомендована комбінована терапія кальцію з вітаміном D, особливо для осіб із груп високого ризику розвитку перелому та низького рівня кальцію в сироватці крові. Також експертами не був підтверджений зв'язок між вживанням кальцію та СС ризиком, що свідчить про безпечність призначення при захворюваннях ССС [266].

У відповідності до Європейських рекомендацій з лікування та профілактики DBD, рекомендованою дозою вітаміну D для дорослих є 800–2000 МО з урахуванням ІМТ та сезонності (вересень–квітень). Для дорослих з ОЖ доза становить від 1600 до 4000 МО на добу з урахуванням ступеня ОЖ протягом року.

З метою корекції DBD і HBD, разом з нативними формами вітаміну D, що мають помірну фармакологічну активність, широко застосовують і активні метаболіти вітаміну D та його аналоги (альфакальцидол, кальцитріол та ін.). Механізм дії активних метаболітів вітаміну D полягає в тому, що для їхнього перетворення не обов'язкове ниркове гідроксилювання. Утворення D-гормону відбувається вже у печінці. Це дозволяє призначати препарат при зниженій активності 1 α -гідроксилази в нирках. До найбільш типових причин зниження активності 1 α -гідроксилази належать різні типи ОП, наявність захворювань органів травлення, нирок, прийом протисудомних препаратів та ін. [267].

У низці клінічних та експериментальних досліджень було продемонстровано вплив альфакальцидолу на рівень АТ. В одному з досліджень був виявлений зворотний зв'язок між рівнем кальцію у сироватці крові та рівнем АТ у нормокальціємічних осіб. Було зроблено висновок, що фізіологічний рівень вітаміну D має гіпотензивний ефект [268]. У пацієнтів з АГ знижуються рівні реніну та кальцію і підвищується рівень паратгормону.

У подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні було показано, що призначення пацієнтам із АГ 1-го або 2-го ступеня 1 мкг альфакальцидолу протягом 4 міс. сприяє зниженню рівня АТ порівняно з групою плацебо ($p < 0,05$) [269]. На основі отриманих результатів дослідження автори довели зв'язок між метаболізмом кальцію та ренін-альдостероновою системою при АГ і можливість застосування активних метаболітів для її корекції. Однак ця тема мало висвітлена з погляду сучасних уявлень про патогенез, діагностику та лікування порушень обміну вітаміну D та фосфорно-кальцієвого обміну.

Вітамін D відіграє важливу роль у метаболізмі кісткової і м'язової тканини, DBD і HBD призводять до розвитку структурно-функціональних порушень КТ різного ступеня вираженості [227].

Тривала дія ШФВ на організм робітників призводить до розвитку професійної та професійно зумовленої патології, в тому числі патології КМС (ОП). Дефіцит вітаміну D є фактором ризику розвитку синдрому м'язової слабкості (зниження м'язової сили, координації рухів тіла в просторі, часу реакції, функціональної рухливості), компоненти якого підвищують ризик падінь і низькоенергетичних переломів [270].

Особливе місце у розвитку DBD і HBD серед працівників посідає недостатність інсоляції як основного джерела вітаміну D, що пов'язано з особливостями трудового процесу і графіка робочого часу [176].

Токсична дія хімічних факторів виробництва (карбаміду, аміаку та ін.), сприяє порушенню біосинтезу ферментів печінки та ендогенного обміну вітаміну D в організмі, який забезпечується двома послідовними реакціями гідроксилювання: 25-гідроксилази печінки і 1 α -гідроксилази в нирках. Незалежними факторами, які призводять до зниження активності 1 α -гідроксилази в нирках і зменшення чутливості D-гормону рецепторів до вітаміну D (VDR), розташованих в різних органах і системах організму, є ШФВ [271].

Існують схеми корекції DBD і HBD з використанням монотерапії або холекальциферолом, або альфакальцидолом. Однак відсутні дані про комплексне призначення холекальциферолу і альфакальцидолу в корекції дефіциту DBD і HBD і їхнього спільного впливу на стан МЦКТ у жінок із АГ та ОЖ, що працюють під впливом ШФВ.

Враховуючи значну поширеність DBD серед робітниць виробничих підприємств Півдня України, актуальним є проведення своєчасної адекватної корекції DBD і HBD з урахуванням патогенетичних особливостей розвитку DBD у даної категорії осіб, що є перспективним і економічно обґрунтованим заходом профілактики випадків виробничого травматизму, тимчасової й стійкої втрати

працездатності, інвалідності та смертності, а також запобігання значним економічним збиткам у країні.

Результати літературного огляду, наданого у цьому розділі, представлено у таких публікаціях:

1. Ігнат'єв ОМ, Прутіян ТЛ, Добровольська ОО. Значення рівня вітаміну D у розвитку артеріальної гіпертензії, ожиріння та остеопорозу для пацієнтів, що працюють на промислових та транспортних виробництвах Півдня України (огляд літератури). *Вісник морської медицини*. 2017;1 (74):160-167.

2. Прутіян ТЛ, Шаныгин АВ. Роль системы остеопротегерина в диагностике и лечении больных остеопорозом В: Деміхова НВ, редактор. Актуальні питання теоретичної та практичної медицини. Матеріали III міжнар. наук.-практ. конф. студ. та молод. вчених; 2015 квіт. 23-24; Суми, Україна. Суми; 2015. с. 103.

3. Ермоленко ТА, Шаблій ТП, Прутіян ТЛ, Добровольська ЕА. Менопауза – фактор ризика розвитку метаболічних порушень. В: Дімов ВГ, редактор. Сучасні теоретичні та практичні аспекти здорового способу життя. Матеріали II міжнар. наук.-практ. конф., 2017 серп. 25-27; Одеса, Україна. Одеса; 2017. с. 110-1.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дисертаційна робота виконана на кафедрі професійної патології та функціональної діагностики Одеського національного медичного університету.

Обстеження жінок проводилось на виробничих підприємствах Півдня України (базі медичного центру Одеського припортового заводу (ОПЗ), медико-санітарної частини Одеського морського торговельного порту (ОМТП), поліклінічного відділення Одеського обласного клінічного медичного центру (ООКМЦ)). Подальше спостереження проводилося амбулаторно. Усім жінкам, які залучалися до дослідження, надавалась усна та письмова інформація щодо мети та суті дослідження, а також інформація про можливість жінки в будь-який час відмовитися від участі у дослідженні без пояснення причини відмови. Надалі згоду про участь у дослідженні було задукоментовано двостороннім підписанням інформованої згоди. Робота виконувалася із забезпеченням заходів безпеки для життя і здоров'я, з дотриманням прав людини та морально-етичних норм, що відповідає принципам Гельсінської декларації прав людини та наказу МОЗ України № 693 від 01.10.2015 р., Конвенції ради Європи про права людини і біомедицину (ETS-164) від 04.04.1997 р., Статусу Української асоціації з біоетики та норм GCP (1992 р.) і ухвалено комісією з біоетики Одеського національного медичного університету (протокол №163В від 10.10.2016 р.).

Для досягнення поставленої мети та розв'язання завдань щодо вивчення частоти, ступеня вираженості та особливостей клінічного перебігу структурно-функціональних порушень кісткової тканини у жінок, включених у дослідження, роботу проводили у два етапи. Перший етап включав клініко-інструментальне обстеження жінок, а другий – оцінку ефективності комбінованої терапії метаболітами вітаміну D на мінеральну щільність кісткової тканини і маркери кісткового ремоделювання, показники ліпідного та вуглеводного обміну.

2.1 Загальна характеристика жінок

Обстежено 170 жінок віком від 48 до 60 років (середній вік – $(56,80 \pm 3,02)$ року), які знаходилися у ПМ тривалістю від 3 до 12 років (середня тривалість ПМ – $(7,4 \pm 2,4)$ року), із них 140 жінок мали АГ I–II стадії, 1–2-го ступеня та ОЖ I–II ступеня: I групу утворили 80 робітниць (середній вік – $(55,7 \pm 0,9)$ року), які працювали в умовах дії шкідливих факторів виробничого середовища, до II групи увійшло 60 робітниць (середній вік – $(54,9 \pm 0,8)$ року), робота яких не пов'язана з дією ШФВ.

Контрольна група (III) складалася з 30 практично здорових жінок (середній вік – $(55,9 \pm 1,4)$ року) в ПМ, які не мали скарг, клінічних відхилень з боку серцево-судинної та кісткової систем, мали нормальну масу тіла і не працювали під дією ШФВ.

У відповідності до «Переліку загальних медичних протипоказань до роботи з шкідливими та небезпечними факторами виробничого середовища і трудового процесу» п.2.15 додатку 6 Наказу МОЗ України №246 «Порядок проведення медичних оглядів працівників певних категорій» від 21 травня 2007 р., АГ I–II стадії, 1–2-го ступеня не є протипоказанням до роботи на виробництві зі шкідливими факторами [96].

Верифікацію діагнозу АГ, визначення стадії та ступеня АГ проводили на підставі клініко-анамнестичного, лабораторного та інструментального досліджень згідно з уніфікованим клінічним протоколом надання первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги (Артеріальна гіпертензія) наказу МОЗ України № 384 від 24.05.2012 р. [272], рекомендацій Європейського товариства гіпертензій / Європейського товариства кардіологів (ESH / ESC), 2018 р. [49] і рекомендацій Української асоціації кардіологів (2011, 2014 рр.) [273].

Усі жінки I групи ($n=80$) і II групи ($n=60$) знаходилися на стандартній антигіпертензивній терапії. Стандартна антигіпертензивна терапія включала: інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (еналаприл 5–20 мг двічі на добу, лізиноприл 10–40 мг 1 раз на добу), блокатори рецепторів ангіотензину-II

(вальсартан 80–160 мг 1 раз на добу), блокатори кальцієвих каналів (амлодипін 5–10 мг 1 раз на добу), бета-блокатори (бісопролол 5–10 мг 1 раз на добу, небівалол 5–10 мг 1 раз на добу).

Верифікацію надмірної маси тіла та ожиріння проводили у відповідності до класифікації ІМТ (IOTF WHO, 1997) [274].

Згідно з критеріями етапів старіння репродуктивної системи жінок STRAW+10 (Stages of Reproductive Aging Workshop, 2012), усі пацієнтки перебували в періоді ПМ [276].

Критерії включення до дослідження: жінки в постменопаузі; артеріальна гіпертензія I–II стадії, 1–2-го ступеня; надмірна маса тіла або ожиріння; робота в умовах ШФВ не менш ніж 10 років, інформована згода на участь у дослідженні.

Критеріями виключення з дослідження була наявність: симптоматичної та резистентної до лікування артеріальної гіпертензії; онкологічної патології; автоімунних захворювань (у тому числі ревматоїдного артрити); захворювання щитоподібної залози; цукрового діабету 1-го та 2-го типу; гострого інфаркту міокарда або гострого порушення мозкового кровообігу в анамнезі; хронічних захворювань печінки та нирок; хронічної серцевої недостатності прийом препаратів, що впливають на метаболізм КТ (глюкокортикоїди, замісна гормональна терапія, антиконвульсанти, препарати для лікування ОП та ін.).

Під час трудового процесу жінки зазнають впливу ШФВ, які представлені в додатку 4 пункту 2.6 Наказу МОЗ України № 246 «Порядок проведення медичних оглядів працівників певних категорій» [96].

Перелік шкідливих і небезпечних факторів виробництва, під впливом яких працювали жінки основної I групи, представлений у табл. 2.1.

Як демонструють наведені у табл. 2.1 дані, під час роботи в умовах виробництва на організм жінки одночасно впливають кілька ШФВ. Переважна більшість – це вплив фізичного перевантаження та перенапруження (88,8 %), дія складних хімічних сумішей (60 %) і синтетичних полімерних матеріалів (56,3 %).

Таблиця 2.1

Перелік шкідливих факторів виробництва у жінок I групи [96]

Пункт додатку	Шкідливі та небезпечні фактори виробництва	Абс.	%
1.7.1	Галогени. Хлор, бром, йод, сполуки з воднем, оксиди	8	10
1.12	Кетони аліфатичні та ароматичні (ацетон, метилетилкетон, ацетофенон та ін.)	7	8,8
2.	Складні хімічні суміші, композиції, хімічні речовини певного призначення	48	60
2.1	Барвники і пігменти органічні (азобарвники бензидинові, фталецеанінові, хлортіазинові, антрахінові, ариліптанові тіоіндигоїдні поліефірні тощо): виробництво або застосування	15	18,8
2.3	Синтетичні мийні засоби (сульфазол, алкіламіди, сульфат натрію та ін.)	28	22,4
2.4	Синтетичні полімерні матеріали: смоли, лаки, клей, пластмаси, прес-порошки, волокна, мастило, охолоджувальні рідини, герметики, фарби, емалі	45	56,3
10	Пил рослинного і тваринного походження (бавовни, льону, коноплі, кенафу, джуту, зерна, тютюну, деревини, торфу, хмелю, борошна, паперу, вовни, пуху, натурального шовку тощо, у т. ч. з бактеріальним забрудненням)	27	33,8
5.8	Знижена температура повітря в приміщенні та робота на відкритих майданчиках	37	46,3
5.9	Підвищена температура повітря в приміщенні та відкритих майданчиках	26	32,5
6	Фізичне перевантаження та перенапруження окремих органів і систем та інші фактори трудового процесу	71	88,8
6.1.1	Підняття та ручне переміщення вантажу (маса вантажу в кілограмах)	68	85
6.1.5	Перебування у вимушеній позі (на колінах, навпочіпки та ін.)	54	67,5

Із 80 досліджуваних I групи 35 (43,8 %) жінок працювали на хімічному виробництві та 45 (56,2 %) – на інших виробництвах. За професією 12 (15 %) жінок були комірницями, 10 (12,5 %) жінок – прийомоздавальницями, 25 (31,3 %) жінок –

лаборантами хімічного аналізу, 21 (26,3 %) жінка – прибиральницями виробничих приміщень, 7 (8,7 %) жінок – машиністками насосних установок, 5 (6,2 %) жінок – слюсарями-інструментальниками.

2.2 Методи досліджень

Усім жінкам було проведено повне клінічне обстеження, що включало:

- збір скарг;
- анамнез захворювання, життя, сімейного, трудового та репродуктивного;
- вираженість больового синдрому визначали за допомогою візуально-аналогової шкали (ВАШ). Шкала складалася з 10 позначок, де 0 балів – це повна відсутність болю, від 1 до 3 балів – слабкий біль, від 4 до 6 балів – помірний біль, від 7 до 9 балів – дуже сильний біль, 10 – максимальний біль;
- антропометричне обстеження (вимірювання зросту, маси тіла (МТ), окружності талії (ОТ) та стегон (ОС), розрахунок ІМТ, індексу окружності талії / окружності стегна (ОТ/ОС);
- об'єктивне обстеження згідно із загальноприйнятою методикою та вимірюванням АТ і частоти пульсу;
- лабораторне дослідження (загальноклінічне: загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, рівень глюкози крові та інсуліну натще, індекс НОМА-IR; біохімічні: ліпідограма (загальний холестерин (ЗХ), ТГ, ХС ЛПНЩ, холестерин ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ), ХС ЛПВЩ, КА; загальний та іонізований кальцій, фосфор; ПТГ; ОК; С-телопептид колагену І типу (СТх)); імуноферментні методи (визначення рівня вітаміну 25(ОН)D, OPG).

2.2.1 Антропометричне дослідження

Вимірювання зросту проводилося за допомогою медичного ростоміру (точність вимірювання 1 мм), а ОТ та ОС – за допомогою сантиметрової стрічки (точність вимірювання до 1 мм).

Вимірювання МТ проводили на медичних вагах (точність вимірювання 50 г) натще або через 2–3 год після прийому їжі. Перед початком проведенням антропометрії жінці пропонували зняти взуття та максимально можливо оголитися. При вимірюванні зросту та МТ жінка знаходилася у випрямленому положенні, п'ятами разом, носками порізно, руками опущеними вздовж тулуба.

При вимірюванні ОТ жінка знаходилася у вертикальному положенні, сантиметрову стрічку розміщували горизонтально на 5–6 см вище гребенів клубових кісток; вимір проводили між вдихом та видихом.

Вимірювання ОС проводили, розміщуючи сантиметрову стрічку горизонтально, на рівні ділянок сідниць, що найбільш випинають.

На основі отриманих даних проводили розрахунок антропометричних індексів:

1. Індекс маси тіла (ІМТ, індекс Кетле) за формулою:

$$\text{ІМТ} = \frac{\text{МТ, кг}}{(\text{Зріст, м})^2},$$

де ІМТ – індекс маси тіла, кг/м²;

– МТ – маса тіла, кг;

– Зріст, м.

Інтерпретацію отриманих результатів проводили у відповідності до рекомендацій міжнародної групи з ожиріння ВООЗ (IOTF WHO, 1997) [6].

2. Індекс ОТ/ОС розраховували за формулою:

$$\text{Індекс ОТ/ОС} = \frac{\text{ОТ (см)}}{\text{ОС (см)}},$$

де індекс ОТ/ОС – індекс окружність талії / окружність стегон;

ОТ – окружність талії, см;

ОС – окружність стегон, см.

Тип розподілу жирової тканини оцінювали за значеннями ОТ. У відповідності до критеріїв NCEP АТР ІІІ (2001), значення ОТ для жінок більше 80

см та індекс ОТ/ОС більше 0,8 вважали ознакою абдомінального (центрального) типу ожиріння.

Вимірювання артеріального тиску (АТ) проводили на обох верхніх кінцівках у стані спокою (після 10–15 хв відпочинку) з кратністю не менш ніж 3 вимірювання за допомогою непрямого способу Н. С. Короткова і подальшим обчисленням середніх значень, використовуючи сфігмоманометр (Microlife BP AG1 – 20).

Згідно з рекомендаціями ESH / ESC (2018), АГ є стійким підвищенням рівня САД до 140 мм рт. ст. і вище або ДАТ до 90 мм рт. ст. і вище, що підтверджено при повторних вимірюваннях (не менше 2–3 разів у різні дні протягом 4 тиж.). За рівнем АТ визначають ступіть АГ [32].

Для визначення стадії АГ використовували класифікацію за ураженням органів-мішеней (WHO, 1963, 1993). Дана класифікація розроблена експертами ВООЗ (1963–1993) та прийнята в Україні в 1992 р. згідно з наказом МОЗ України № 206 від 30.12.1992 р. і рекомендується до подальшого застосування згідно з наказом № 247 від 1.08.1998 р. [32].

2.2.2 Лабораторні методи досліджень

Лабораторне дослідження проводилося шляхом взяття крові з кубітальної вени після 8–14-годинного нічного голодування. Сироватку крові отримували шляхом центрифугування протягом 10 хв при 1500 об/хв не пізніше 2 год після взяття крові.

2.2.2.1 Показники ліпідного обміну

Ліпідний спектр крові оцінювали за загальноприйнятими показниками: ЗХС, ТГ, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПДНЩ, ХС ЛПНЩ, КА. Концентрацію ЗХС, ТГ, ХС ЛПВЩ визначали ферментативно-колометричним методом на автоматичному біохімічному аналізаторі Cobas 6000; Roche Diagnostics (Швейцарія).

Вміст ХС ЛПДНЩ у сироватці крові визначали за формулою:

$$\text{ХС ЛПДНЩ} = \frac{\text{ТГ}}{2,29}$$

Вміст ХС ЛПНЩ у сироватці крові визначали за формулою Фрідвальда:

$$\text{ХС ЛПНЩ} = 3\text{ХС} - \left(\text{ХС ЛПВЩ} + \frac{\text{ТГ}}{2,29} \right)$$

Коефіцієнт атерогенності розраховували за формулою Клімова (1984):

$$\text{КА} = \frac{3\text{ХС} - \text{Хс ЛПВЩ}}{\text{Хс ЛПВШ}}$$

Референтні значення головних показників ліпідного обміну (ESH / ESC, 2011):

- ЗХС – до 5,2 ммоль/л оптимальний рівень;
- ТГ – до 1,7 ммоль/л;
- ХС ЛПВЩ – більше 1,2 ммоль/л;
- ХС ЛПДНЩ – до 2,26 ммоль/л;
- ХС ЛПНЩ – до 3,0 ммоль/л;
- КА – до 3,0.

2.2.2.2 Показники вуглеводного обміну

Вуглеводний спектр крові вивчали шляхом визначення у сироватці крові глюкози крові натще, інсуліну крові натще, розрахунку індексу НОМА-IR.

Глюкозу крові визначали ферментним методом на аналізаторі Cobas 6000; Roche Diagnostics (Швейцарія), референтне значення – 3,3–5,5 ммоль/л.

Вміст інсуліну крові визначали імунохімічним методом із електрохемілюмінесцентною детекцією (ECLIA) на аналізаторі Cobas 6000; Roche Diagnostics (Швейцарія), плазматичний вміст інсуліну натще не повинен перевищувати 12,2 мОд/мл.

Розрахунок індексу HOMA-IR проводили за допомогою формули Метьюса (1985), значення HOMA-IR вище 2,77 вважається критерієм інсулінорезистентності:

$$\text{Індекс HOMA-IR} = \frac{\text{Глюкоза натще} - \text{інсулін натще}}{22,5}$$

2.2.2.3 Показники фосфорно-кальцієвого обміну

Оцінку показників фосфорно-кальцієвого обміну проводили шляхом визначення у сироватці крові: загального кальцію – колориметричним методом на аналізаторі Cobas 6000 (Roche Diagnostics, Швейцарія), референтне значення – 2,15–1,32 ммоль/л; кальцію іонізованого – іоноселективним методом на аналізаторі ABL 9180 (Roche Diagnostics, Швейцарія), референтне значення – 1,16–1,32 ммоль/л; фосфору – спектрофотометричним методом на аналізаторі Cobas 6000 (Roche Diagnostics, Швейцарія), референтне значення – 0,81–1,45 ммоль/л; рівня ПТГ – імунохемілюмінесцентним методом “ECLIA” на аналізаторі Cobas 6000 (Roche Diagnostics, Швейцарія), референтне значення – 15–65 пг/мл.

Рівень 25(OH)D у сироватці крові визначали імуноферментним методом на аналізаторі EUROIMMUN (Німеччина). У відповідності до класифікації Міжнародного інституту медицини та Комітету ендокринологів зі створення настанов із клінічної практики, DBD діагностували за рівнем 25(OH)D нижче 20 нг/мл, тяжкий DBD – нижче 10 нг/мл, HBD – за рівня 20–30 нг/мл, оптимальний (OBD) – більше 30 нг/мл [147].

Рівень маркера резорбції КТ β -CrossLaps – С-телопептид колагену I типу (β -СТх, референтне значення – до 1,008 нг/мл) та маркера формування КТ – остеокальцину (ОК, референтне значення – 15–46 нг/мл) у сироватці крові визначали імунохемілюмінесцентним методом “ECLIA” на аналізаторі Cobas 6000 (Roche Diagnostics, Швейцарія).

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

2.2.3 Інструментальні методи досліджень

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

- швидкість проведення ультразвуку (SOS – Speed of Sound), яка залежить від щільності та еластичності кістки;

- індекс ультразвукової оцінки кістки (OSI – Osteo-sonoAssessmentIndex) – показник, який отримують автоматично у результаті вимірювання швидкості проведення ультразвуку (SOS) і індексу передачі ультразвукового імпульсу (TI) через п'яткову кістку: $OSI = TI \cdot SOS^2$;

- Т-критерій (Tscore of OSI) – кількість стандартних відхилень, на яке встановлене значення МЩКТ вище або нижче середнього значення для молодих здорових осіб віком 20 років. За даними Т-критерію встановлюють діагноз: норма, Оп, ОП (табл. 2.2);

- Z-критерій (Zscore of OSI) – характеризує різницю між фактичним показником МЩКТ обстежуваного пацієнта і середньотеоретичною нормою для того ж віку, вираженою як частина стандартного відхилення. За даними Z-критерію визначають ризик розвитку переломів, а також оцінюють терапевтичну ефективність лікувальних заходів (див. табл. 2.2).

Таблиця 2.2

Критерії остеопорозу за даними кісткової денситометрії (ВООЗ, 1994)

Показник	Критерій ОП
Норма	Зміна МЩКТ у межах одного стандартного відхилення (SD) від референтного значення, отриманого в результаті виміру МЩКТ в осіб молодого віку
Остеопенія	Зниження МЩКТ >1 SD і $<2,5$ SD від референтного значення
Остеопороз	Зниження МЩКТ $>2,5$ SD від референтного значення
Тяжкий остеопороз	Зниження МЩКТ $>2,5$ SD від референтного значення з одним або більше переломами кісток

2.3 Методи лікування

З метою оцінки ефективності комбінованої терапії метаболітами вітаміну D на структурно-функціональний стан КТ у жінок із АГ, ОЖ та ДВД проведено корекцію ДВД у жінок I групи. Усі жінки I групи (n=80) отримували стандартну терапію АГ. До стандартної терапії АГ додатково призначали холекальциферол в дозі 4000 МО 1 раз на добу до нормалізації оптимального рівня 25(ОН)D з подальшою підтримуючою терапією 1000–2000 МО протягом року та альфакальцидол по 1 мкг 1 раз на добу протягом року (Патенти України на винахід № 116961 від 25.05.2018 р. та корисну модель № 119928 від 10.10.2017 р.).

В залежності від рекомендованої методики лікування жінки були поділені на дві клінічні групи: група А та група Б (табл. 2.3).

Динаміку рівня 25(ОН)D досліджували через 3, 6 та 12 міс., динаміку СТх – через 3 та 6 міс., динаміку загального та іонізованого кальцію, фосфору, ПТГ, ОК, ORG, МЩКТ – через 6 та 12 міс.

Таблиця 2.3

Корекція дефіциту та недостатності вітаміну D серед жінок
з артеріальною гіпертензією та ожирінням, що працюють
під впливом шкідливих факторів виробництва

Група А, n = 30	– Стандартна терапія АГ; – Холекальциферол по 4000 МО перорально 1 раз на добу до нормалізації оптимального рівня 25(ОН)D з подальшою підтримуючою дозою 1000–2000 МО протягом року; – Альфакальцидол по 1 мкг 1 капсула 1 раз на добу протягом року;
Група В, n = 30	– Стандартна терапія АГ; – Холекальциферол по 4000 МО перорально 1 раз на добу до нормалізації оптимального рівня 25(ОН)D з подальшою підтримуючою дозою 1000–2000 МО протягом року;
Контрольна група С, n=19	– Стандартна терапія АГ.

2.4 Методи статистичної обробки результатів досліджень

Комп'ютерна база результатів клінічного дослідження була створена у системі Microsoft Office Excel. Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою параметричних методів з використанням програмного пакета Statistica 10.0.

До аналізу сукупності даних було застосовано стандартні статистичні методи, як-то: вибіркве спостереження з розрахунком статистик, що характеризують вибірки за певним параметром (середнє значення показника, стандартне відхилення та стандартна похибка, t-критерій Стюдента), метод двовибіркового тесту для порівняння обраних показників у різних групах

спостереження, кореляційний аналіз для встановлення наявності або відсутності зв'язків між досліджуваними показниками, характеру та інтенсивності такого зв'язку, методи регресійного аналізу для встановлення законів залежності одних показників від інших. Критичне значення похибки було встановлене як 5 %. У випадку, коли його значення було менше 0,05, у роботі підкреслено окремо.

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

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

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

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

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

РОЗДІЛ 3

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЖІНОК З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА ОЖИРІННЯМ, ЩО ПРАЦЮЮТЬ ПІД ВПЛИВОМ ШКІДЛИВИХ ФАКТОРІВ ВИРОБНИЦТВА

3.1 Клінічна характеристика жінок із артеріальною гіпертензією та ожирінням у постменопаузі

Середній вік робітниць I групи становив ($55,7 \pm 0,9$) року, при цьому 37 (46,25 %) жінок були віком від 48 до 54 років, 43 (53,75 %) жінки – від 55 до 60 років. Середній вік жінок II групи дорівнював ($54,9 \pm 0,8$) року, серед яких у віці 48–54 роки було 27 (45 %) жінок, 33 (55 %) жінки були віком 55–60 років. Середній вік жінок III групи сягав ($55,9 \pm 1,4$) року, при цьому 14 (46,7 %) жінок були віком від 48 до 54 років та 16 (53,3 %) жінок мали вік від 55 до 60 років. Отже, за віковими показниками всі групи обстежених жінок були однорідними ($p > 0,05$) (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Розподіл жінок в залежності від віку

Група	Вік, роки	48–54 роки		55–60 роки	
		абс.	%	абс.	%
I група, n = 80	$55,7 \pm 0,9$	37	46,25	43	53,75
II група, n = 60	$54,9 \pm 0,8$	27	45	33	55
III група, n = 30	$55,9 \pm 1,4$	14	46,7	16	53,3

Тривалість ПМ періоду у жінок I групи порівняно з жінками II та III груп становила ($6,9 \pm 0,8$) року проти ($5,6 \pm 0,8$) року та ($5,3 \pm 1,2$) року відповідно ($p < 0,05$). Тривалість ПМ: у жінок I групи до 5 років у 33 (41,25 %) жінок, від 6 до 10 років – у 42 (52,5 %) жінок та більше 10 років – у 5 (6,25 %) жінок. Тривалість ПМ у жінок II групи: до 5 років у 23 (38,3 %), від 6 до 10 років – у 33 (55 %)

робітниць та більше 10 років – у 4 (6,7 %) жінок. У III групі тривалість ПМ до 5 років була у 13 (43,4 %) жінок, від 6 до 10 років – у 16 (53,3 %) жінок та у 1 (3,3 %) більше 10 років (табл. 3.2). Достовірно більша ($p<0,05$) тривалість ПМ у жінок I клінічної групи зумовлена більш раннім настанням менопаузи та свідчить про негативний вплив ШФВ на жіночий організм.

Таблиця 3.2

Розподіл жінок в залежності від тривалості постменопаузи

Група	Тривалість ПМ, роки	До 5 років		6–10 років		Більше 10 років	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
I група, n = 80	6,9±0,8* **	33	41,25	42	52,5	5	6,25
II група, n= 60	5,6±0,8	23	38,3	33	55	4	6,7
III група, n = 30	5,3±1,2	13	43,4	16	53,3	1	3,3

Примітки:

1. * – достовірність різниці між показниками I та II групи;
2. ** – достовірність різниці між показниками I та III групи.

За тривалістю АГ групи жінок достовірно не відрізнялися ($p>0,05$). Тривалість АГ у жінок I групи становила (8,2±0,7) року, II групи – (8,5±0,9) року; 13 (16,25 %) жінок I групи мали тривалість АГ до 5 років, 49 (61,25 %) – від 6 до 10 років та у 18 (22,5 %) АГ тривала більше 10 років. У 10 (16,7 %) жінок II групи тривалість АГ становила до 5 років, у 33 (55 %) жінок – від 6 до 10 років та у 17 (28,3 %) більше 10 років (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Розподіл жінок в залежності від тривалості артеріальної гіпертензії

Група	Тривалість АГ, роки	До 5 років		6–10 років		Більше 10 років	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
I група, n = 80	8,2±0,7	13	16,25	49	61,25	18	22,5
II група, n= 60	8,5±0,9	10	16,7	33	55	17	28,3

Середній рівень АТ у робітниць I групи становив: САТ – (149,2±1,6) мм рт. ст., ДАТ – (80,8±2,2) мм рт. ст., ПАТ – (68,2±2,4) мм рт. ст.; у жінок II групи: САТ – (151,2±2,7) мм рт. ст., ДАТ – (81,2±2,6) мм рт. ст., ПАТ – (70,7±2,8) мм рт.ст. і у жінок III групи: САТ – (124,4±2,1) мм рт. ст., ДАТ – (76,1±2,4) мм рт. ст., ПАТ – (48,9±2,9) мм рт. ст. Таким чином, у жінок I та II груп виявлено достовірне підвищення рівня САТ, ДАТ та ПАД порівняно з III групою ($p<0,05$) (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Характеристика рівня артеріального тиску у досліджуваних групах

Показник	I група, n=80	II група, n=60	III група, n=30	p
САТ, мм рт. ст.	149,2±1,6	151,2±2,7	124,4±2,1	$p_1>0,05$ $p_2<0,05$ $p_3<0,05$
ДАТ, мм рт. ст.	80,8±2,2	81,2±2,6	76,1±2,4	$p_1>0,05$ $p_2<0,05$ $p_3<0,05$
ПАТ, мм рт. ст.	68,2±2,4	70,7±2,8	48,9±2,9	$p_1>0,05$ $p_2<0,05$ $p_3<0,05$
ЧСС, в 1 хв	69,6±0,9	69,4±1,1	67,2±1,3	$p_1>0,05$ $p_2>0,05$ $p_3>0,05$

Примітки:

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

За ступенем АГ у жінок I групи АГ 1-го ступеня (САТ – 140–159 мм рт.ст, ДАТ – 90–99 мм рт. ст.) визначалась у 63 (78,75 %) жінок, 2-го ступеня (САТ – 160–179 мм рт. ст., ДАТ – 100–109 мм рт. ст.) у 17 (21,25 %) жінок. У II групі: АГ 1-го ступеня визначалась у 49 (81,7 %) жінок, АГ 2-го ступеня – у 11 (18,3 %) жінок (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

Розподіл жінок в залежності від ступеня артеріальної гіпертензії

Група	АГ 1-го ступеня		АГ 2-го ступеня	
	абс.	%	абс.	%
I група, n = 80	63	78,75	17	21,25
II група, n = 60	49	81,7	11	18,3

Показник зросту у жінок I групи становив – $(163,4 \pm 1,0)$ см ($p > 0,05$), у II групі – $(164,1 \pm 1,1)$ см ($p > 0,05$), та III групі – $(165,7 \pm 1,2)$ см.

Достовірно більшу масу тіламали жінки I та II груп – $(85,7 \pm 1,7)$ кг ($p < 0,01$) та $(86,1 \pm 2,3)$ кг відповідно ($p < 0,01$), у III групі – $(66,9 \pm 2,0)$ кг.

Індекс маси тіла показав наявність ожиріння у жінок I та II груп: $(32,3 \pm 0,6)$ кг/м² ($p < 0,01$) та $(32,0 \pm 0,8)$ кг/м² ($p < 0,01$) відповідно, у III групі – $(24,4 \pm 0,6)$ кг/м².

Окружність талії була достовірно більше у жінок I та II груп – $(112,0 \pm 1,9)$ см ($p < 0,01$) та $(109,2 \pm 2,5)$ см ($p < 0,01$) відповідно, у III групі – $(73,0 \pm 1,8)$ см.

Окружність стегон у I групі становила $(109,3 \pm 1,5)$ см ($p < 0,01$), у II групі – $(108,2 \pm 1,7)$ см ($p < 0,01$), у III групі – $(94,9 \pm 2,1)$ см.

Відкладення жирової тканини в обох групах жінок з ОЖ було за абдомінальним типом: (індекс ОТ/ОС у жінок I групи – $1,03 \pm 0,02$ ($p < 0,01$); у II групі – $1,02 \pm 0,01$ ($p < 0,01$), у III групі – $0,77 \pm 0,01$ (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

Антропометрична характеристика досліджуваних груп

	I група, n=80	II група, n=60	III група, n=30	p
1	2	3	4	5
Зріст, см	$163,4 \pm 1,0$	$164,1 \pm 1,1$	$165,7 \pm 1,2$	$p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
Маса тіла, кг	$85,7 \pm 1,7$	$86,1 \pm 2,3$	$66,9 \pm 2,0$	$p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,01$ $p_3 < 0,01$
ІМТ, кг/м ²	$32,3 \pm 0,6$	$32,0 \pm 0,8$	$24,4 \pm 0,6$	$p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,01$ $p_3 < 0,01$

Продовження табл. 3.6

1	2	3	4	5
ОТ, см	112,0±1,9	109,2±2,5	73,0±1,8	$p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,01$ $p_3 < 0,01$
ОС, см	109,3±1,5	108,2±1,7	94,9±2,1	$p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,01$ $p_3 < 0,01$
Індекс ОТ/ОС	1,03±0,02	1,02±0,01	0,77±0,01	$p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,01$ $p_3 < 0,01$

Примітки:

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

Надмірну масу тіла (ІМТ 25,0–29,9 кг/м²) мали 17 (21,25 %) жінок I групи, ОЖ I ступеня (ІМТ 30,0–34,9 кг/м²) – 48 (60,0 %) жінки I групи, ОЖ II ступеня (ІМТ 35,0–39,9 кг/м²) – 15 (18,75 %) жінок. У II групі: НМТ мали 14 (23,3 %) жінок, ОЖ I ступеня – 37 (61,7 %) жінки, ОЖ II ступеня – 9 (15,0 %) жінок. У III групі всі 30 (100 %) жінок мали нормальну масу тіла (НормМТ) (табл. 3.7).

Таблиця 3.7

Розподіл жінок в залежності від індексу маси тіла

ІМТ, кг/м ²	I група, n=80		II група, n=60		III група, n=30	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
НормМТ (20,0–24,9)	-	-	-	-	30	100
НМТ (25,0–29,9)	17	21,25	14	23,3	-	-
Ожиріння I ступеня (30,0–34,9)	48	60,0	37	61,7	-	-
Ожиріння II ступеня (35,0–39,9)	15	18,75	9	15,0	-	-

Примітки:

1. ІМТ – індекс маси тіла
2. НормМТ – нормальна маса тіла
3. НМТ – надмірна маса тіла

В залежності від тривалості трудового стажу жінки всіх досліджуваних груп були поділені на категорії за стажем роботи: від 10 до 19 років, від 20 до 29 років та більше 30 років. Так, у I групі жінок зі стажем роботи від 10 до 19 років було 9 (11,25 %) осіб, зі стажем від 20 до 29 років – 48 (60 %), більше 30 років мали 23 (28,75 %) жінки. У II групі: зі стажем 10 до 19 років – 10 (16,7 %) жінок, від 20 до 29 років – 29 (48,3 %) робітниць, більше 30 років – 21 (35 %) жінка. У III групі: зі стажем від 10 до 19 років – 5 (16,7 %) жінок, від 20 до 29 років – 18 (60 %) робітниць та більше 30 років – 7 (23,3 %) жінок (табл. 3.8).

Таблиця 3.8

Розподіл жінок в залежності від тривалості виробничого стажу

Група	10–19 років		20–29 років		Більше 30 років	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I група, n = 80	9	11,25	48	60	23	28,75
II група, n= 60	10	16,7	29	48,3	21	35
III група, n=30	5	16,7	18	60	7	23,3

Аналіз суб'єктивних даних у жінок I та II групи показав наявність скарг церебрального (головний біль, психоемоційні порушення), кардіального (біль в ділянці серця, відчуття «перебоїв» у роботі серця) і астеновегетативного характеру (загальна слабкість, швидка утомлюваність, підвищена дратівливість, пітливість, відчуття жару, порушення сну).

Частина жінок додатково скаржилися на наявність епізодичних або постійних болів у м'язах спини, верхніх та нижніх кінцівках, відчуття «важкості» між лопатками, наявність болів у кістках таза, передпліччі та хребті (табл. 3.9).

Таблиця 3.9

Частота скарг у жінок з артеріальною гіпертензією та ожирінням

Скарга	І група, n=80		ІІ група, n=60	
	абс.	%	абс.	%
Головний біль	38	63,3	54	67,5
Психоемоційні порушення	57	71,3	33	65
Біль у ділянці серця	18	22,5	16	26,7
«Перебої» в роботі серця	10	12,5	9	15
Загальна слабкість	28	35	24	40
Швидка втомлюваність	48	60	34	56,7
Підвищена дратівливість	43	53,6	40	66,7
Пітливість	25	31,3	30	50
Відчуття жару	41	51,3	29	48,3
Порушення сну	30	37,5	12	20
Болі у м'язах	65	81,3	41	68,3
Болі у кістках та хребті	53	66,2	35	58,3

Переважає більшість обстежених жінок скаржилися на наявність головного болю – 63,3 % жінок І групи та 67,5 % жінок ІІ групи ($p<0,05$); психоемоційні порушення – 71,3 проти 65 % відповідно ($p<0,05$); швидку втомлюваність – 60 та 56,7 % відповідно ($p<0,05$); підвищену дратівливість – 53,75 та 66,7 % відповідно ($p<0,05$); болі у м'язах спини, верхніх та нижніх кінцівках, відчуття «важкості» між лопатками – 81,3 та 68,3 % відповідно ($p<0,05$); болі у кістках таза, передпліччя та хребті – 66,2 та 58,3 % відповідно ($p<0,05$).

При більш детальному аналізі частоти скарг з боку КМС було встановлено, що у жінок, які працюють на хімічному виробництві ($n=35$), больовий синдром був виявлений у більшій частині досліджуваних робітниць порівняно з жінками, які працюють на інших виробництвах ($n=45$), – 88,6 та 62,2 % відповідно ($p<0,05$).

Інтенсивність больового синдрому, за даними ВАШ, у жінок I групи становила ($5,42 \pm 0,70$) бала проти ($4,27 \pm 0,76$) бала у жінок II групи ($p < 0,05$). При цьому робітниці хімічного виробництва мали достовірно ($p < 0,05$) вищу інтенсивність больового синдрому порівняно з жінками інших виробничих цехів – ($6,29 \pm 0,90$) та ($4,76 \pm 0,92$) бала відповідно ($p < 0,05$).

В обох досліджуваних групах жінок із АГ і ОЖ зі збільшенням стажу роботи спостерігається достовірне ($p < 0,05$) зростання вираженості больового синдрому. При цьому більш стрімке збільшення виявлено у робітниць, що працюють в умовах шкідливого виробництва ($p < 0,05$).

Проведений кореляційний аналіз дозволяє вважати, що стаж роботи має достовірний прямий сильний вплив на інтенсивність больового синдрому у обстежених жінок, про що свідчить кореляційний індекс, або індекс детермінації ($r = 0,708$; $p = 0,016$). Цей зв'язок можна виразити у вигляді лінійної регресії, графік якої зображено на рис 3.1. За значенням $R^2 = 0,5006$ можна сказати, що це рівняння регресії достатньо відображає залежність показника ВАШ від стажу роботи.

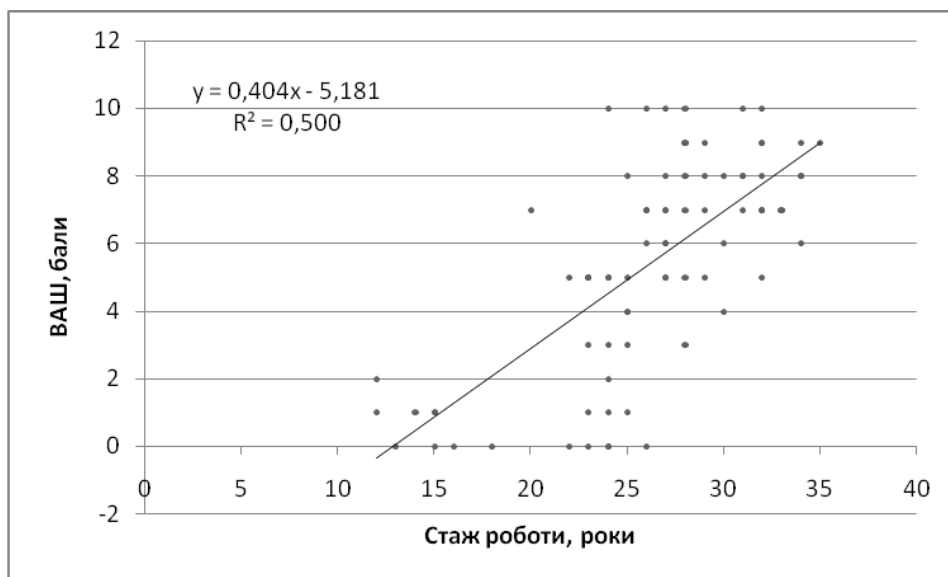


Рис. 3.1 Лінійна регресія залежності інтенсивності больового синдрому та стажу роботи у жінок з артеріальною гіпертензією та ожирінням, що працюють під впливом шкідливих факторів виробництва

З метою оцінки впливу ПМ на інтенсивність больового синдрому у жінок досліджуваних груп із АГ та ОЖ було проаналізовано показники ВАШ в залежності від тривалості ПМ (рис. 3.2).

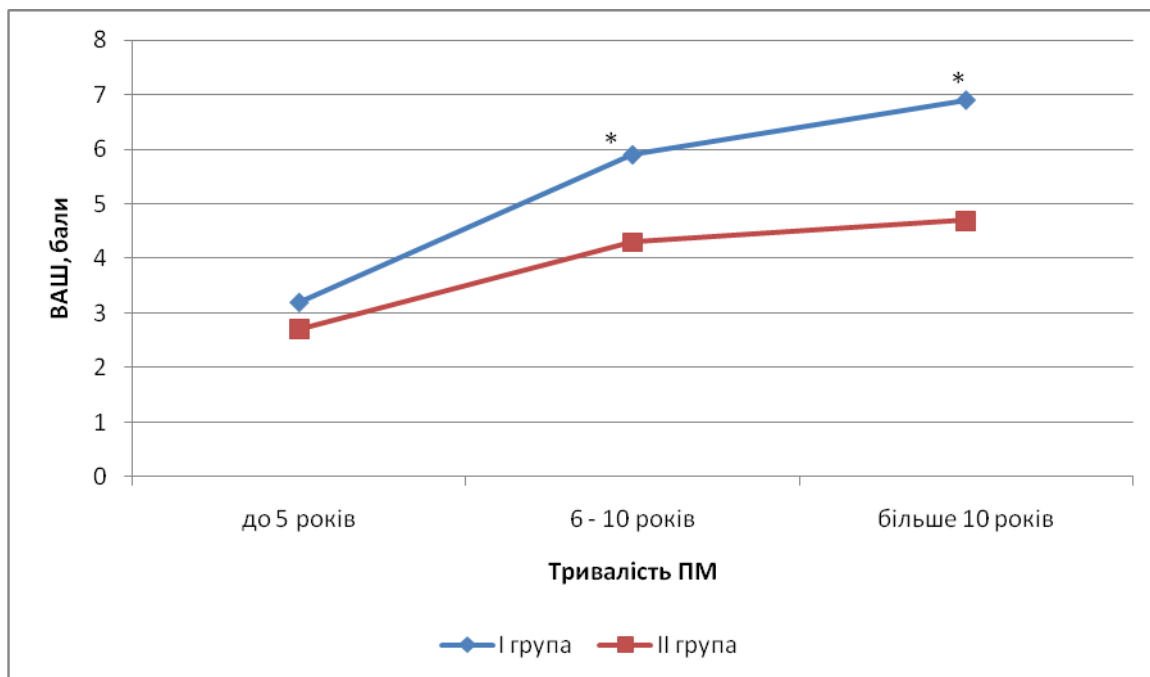


Рис. 3.2 Інтенсивність больового синдрому (за даними ВАШ) у жінок з артеріальною гіпертензією та ожирінням залежно тривалості постменопаузи

Примітка. * – достовірність різниці між показниками I та II групи, $p < 0,05$.

Аналіз даних рис. 3.2 вказує на достовірне ($p < 0,05$) зростання вираженості больового синдрому у жінок обох груп зі збільшенням тривалості ПМ. При цьому у робітниць I групи виявлено достовірно більш виражене зростання показника ВАШ ($p < 0,05$) з кожним роком ПМ. У робітниць II групи зростання показника ВАШ мало тенденцію лише в перші 5 років ПМ, надалі показник ВАШ майже не змінювався ($p > 0,05$).

Кореляційний аналіз з метою дослідження впливу тривалості ПМ на інтенсивність больового синдрому показав наявність достовірного прямого помірною зв'язку між досліджуваними показниками, про що свідчить коефіцієнт детермінації ($r = 0,482$; $p = 0,002$). Цей зв'язок можна виразити у вигляді лінійної регресії, графік якої зображено на рис. 3.3. Однак за значенням $R^2 = 0,2327$ можна

сказати, що це рівняння регресії не є придатним для відображення залежності інтенсивності больового синдрому від тривалості ПМ, оскільки $R^2 < 0,5$.

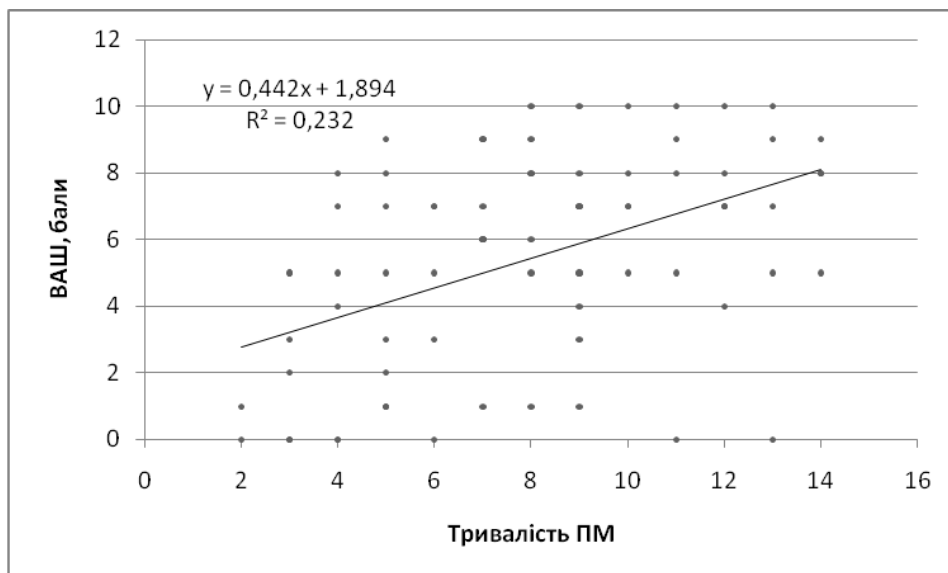


Рис. 3.3 Лінійна регресія залежності рівня інтенсивності больового синдрому та тривалості постменопаузи у жінок з артеріальною гіпертензією та ожирінням, що працюють під впливом шкідливих факторів виробництва

За результатами кореляційного аналізу встановлено статистично значущі кореляційні зв'язки між віком та показником ВАС ($r=0,382$; $p=0,001$), тривалістю АГ та показником ВАС ($r=0,616$; $p=0,001$), рівнем САТ та показником ВАС ($r=0,398$; $p=0,004$), ІМТ та показником ВАС ($r=0,484$; $p=0,002$).

Отже, представлені у цьому розділі дані демонструють наявність у більшій частини робітниць з АГ та ОЖ больового синдрому в м'язах, кістках і хребті. За результатами кореляційного аналізу встановлена залежність інтенсивності больового синдрому від віку, стажу роботи, тривалості ПМ, тривалості АГ, рівня САТ та ІМТ.

3.2 Фактори ризику розвитку остеопорозу у жінок з артеріальною гіпертензією та ожирінням, що працюють під впливом шкідливих факторів виробництва

Розвиток ОП пов'язують із факторами ризику, які формують стиль життя, корисні та шкідливі звички, особливості харчування, наявність різних соматичних захворювань і станів, професійною діяльністю, прийомом лікарських засобів, наявністю попередніх переломів у анамнезі та ін. Проте фактори ризику не є ізольованими, тому що вони поєднуються між собою і мають кумулятивний ефект: при збільшенні їхньої кількості ризик розвитку ОП і переломів кісток закономірно збільшується [111].

Шкідливі фактори виробництва негативно впливають на стан КТ і підвищують ризик розвитку ОП у працівників. Ці фактори відіграють роль провокуючого та модифікуючого чинника, каталізатора природних інволютивних процесів, що призводить до передчасного старіння КМС та розвитку структурно-функціональних порушень КТ різного ступеня вираженості. Поширеність ОП і Оп серед робітників виробничих підприємств становить близько 70 % [200].

У зв'язку з тим, що сьогодні немає єдиних рекомендацій стосовно скринінгу населення з метою виявлення хворих на ОП або виявлення хворих із високим ризиком виникнення переломів, для оцінки клінічного стану пацієнток проводили анкетування. Міжнародна асоціація остеопорозу (IOF, 2008) запропонувала однохвилинний тест (one-minute osteoporosis test) для оцінки факторів ризику остеопорозу. Співробітниками Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу (Поворознюк В.В., Поворознюк Р.В., Дзерович Н.І, 2008) одно-хвилинний тест був перекладений на українську мову та адаптований [275].

Перелік факторів ризику містив питання щодо особливостей харчування (переносимість або непереносимість молочних продуктів, недостатнє вживання продуктів, що містять кальцій та вітамін D). Виявляли наявність шкідливих звичок (куріння, зловживання кавою (більше 3 чашок на день), репродуктивний анамнез: початок та тривалість менопаузи, наявність хірургічної менопаузи,

кількість пологів (більше 3), тривалість годування груддю (більше 6 міс.). Вивчали ступінь фізичної активності та схильність до падінь, наявність попередніх переломів у анамнезі та причини їхнього виникнення, а також переломи у матері у віці 50 років та старше. Відмічали професію, стаж роботи, наявність ШФВ.

Аналіз анкет показав наявність непереносимості молочних продуктів у 6 (7,5 %) жінок I групи. Недостатнє споживання кальцію і продуктів, що містять вітамін D, відзначили 34 (42,5 %) жінки I групи і 8 (26,7 %) – II групи. Куріння більше 10 сигарет на день відмітили 18 (26,3 %) жінок I групи. Вживання кави (більше 3 чашок на день) відзначали 18 (22,5 %) жінок I групи, а у II групі – 6 (20 %).

Більше 3 пологів було у 25 (31,3 %) жінок I групи, у II групі – у 9 (30 %); лактація більше 6 міс. мала місце у 42 (52,5 %) робітниць I групи, в II групі – у 12 (40 %) жінок. Наявність хірургічної менопаузи була у 8 (10 %) жінок II групи. Переломи в анамнезі відзначили 10 (12,5 %) жінок і переломи у матері – 17 (21,3 %) жінок I групи. Схильність до падінь мала місце у 23 (28,6 %) жінок I групи, у II групі – у 3 (10 %).

Аналіз анкет показав, що жінки, в зв'язку з особливостями їхньої професійної діяльності, відзначали одночасно вплив кількох факторів. Серед досліджуваних 80 жінок I групи працювали в умовах сукупного впливу таких факторів: динамічне фізичне перенапруження (переміщення вантажів, матеріалів, часті нахили тулуба за робочу зміну), вплив хімічних сполук, перепади температур. Тривала і постійна дія ШФВ на організм робітника сприяє перенапруженню окремих органів і систем, у тому числі кістково-м'язової системи, з подальшим розвитком структурно-функціональних порушень КТ різного ступеня вираженості [200]. У I групі 29 (35 %) жінок відзначили фізичне перенапруження, а в II групі – 17 (56,7 %) жінок (рис. 3.4).

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

допустимих концентрацій аміаку в повітрі робочої зони та перенапруження системи детоксикації в організмі, тому що для детоксикації ендogenous аміаку необхідна детоксикація і екзогенного.



Рис. 3.4 Частота факторів ризику розвитку остеопорозу в групах дослідження

Відомо, що головним шляхом забезпечення процесу детоксикації енергією в організмі є цикл Кребса. Сполуки, які беруть участь у метаболічних процесах циклу Кребса, є базовими для багатьох інших синтетичних реакцій в організмі. Враховуючи зворотність більшості реакцій циклу Кребса і перенапруження організму аміаком в умовах виробництва, посилення детоксикації призводить до виключення із циклу Кребса α -кетоглутаратуй енергетичного субстрату НАДН₂ і АТФ як результат порушення біосинтезу всіх сполук, які утворюються з інших субстратів циклу Кребса, у тому числі вітаміну D, для синтезу якого необхідні цитрат, ацетил-КоА, НАДН₂, АТФ [26].

Теоретичні дані та результати власних досліджень підтверджуються виявленими прямими кореляційними зв'язками між рівнем 25(OH)D у сироватці крові активністю холінестерази ($r=0,85$; $p=0,001$) та негативного зв'язку між рівнем 25(OH)D у сироватці крові та лужною фосфатазою ($r=-0,74$; $p=0,001$), що

свідчить про наявність загальних патогенетичних механізмів порушення функції печінки та біосинтезу 25(OH)D.

Таким чином, аналіз факторів ризику у жінок з АГ і ОЖ, що працюють в умовах ШФВ, є необхідним для прогнозування ризику розвитку ОП. Це дозволить проводити ранню діагностику, своєчасну профілактику і лікування ОП в доклінічній стадії захворювання, що сприятиме зниженню ризику переломів, підвищенню якості життя.

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

1. Игнатьев АМ, Прутиян ТЛ. Факторы риска развития остеопороза у женщин с артериальной гипертензией и ожирением, работающих в неблагоприятных условиях производства. *Актуальні питання акушерства, гінекології та педіатрії*. 2018;2 (22):42-7.

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

РОЗДІЛ 4

КЛІНІКО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ МЕТАБОЛІЧНИХ
ТА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОРУШЕНЬ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ
У ЖІНОК З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА ОЖИРІННЯМ4.1 Особливості метаболічних змін у жінок з артеріальною гіпертензією
та ожирінням

4.1.1 Стан ліпідного обміну

Порівняльна характеристика біохімічних показників ліпідного спектра крові в досліджуваних групах показала достовірне підвищення рівня ЗХС у робітниць I та II групи ($(6,59 \pm 0,17)$ ммоль/л ($p < 0,01$) і $(5,57 \pm 0,20)$ ммоль/л ($p < 0,01$) відповідно), у III групі – $(4,42 \pm 0,09)$ ммоль/л; підвищення ТГ ($(1,77 \pm 0,08)$ ммоль/л ($p < 0,01$) і $(1,61 \pm 0,06)$ ммоль/л ($p < 0,01$) відповідно), у III групі – $(1,40 \pm 0,04)$ ммоль/л; підвищення ХС ЛПНЩ ($(4,57 \pm 0,20)$ ммоль/л ($p < 0,01$) і $(3,57 \pm 0,20)$ ммоль/л ($p < 0,01$) відповідно), у III групі – $(2,14 \pm 0,10)$ ммоль/л; підвищення ХС ЛПДНЩ ($(0,81 \pm 0,02)$ ммоль/л ($p < 0,01$) і $(0,75 \pm 0,03)$ ммоль/л ($p < 0,01$) відповідно), в III групі – $(0,61 \pm 0,02)$ ммоль/л; КА ($(3,86 \pm 0,21)$ ммоль/л ($p < 0,01$) і $(2,91 \pm 0,24)$ ммоль/л ($p < 0,01$) відповідно), в III групі – $(1,61 \pm 0,19)$ ммоль/л. Рівень ХС ЛПВЩ був знижений у жінок I та II груп ($(1,18 \pm 0,05)$ ммоль/л ($p < 0,01$) і $(1,36 \pm 0,05)$ ммоль/л ($p < 0,01$) відповідно), в III групі – $(1,67 \pm 0,10)$ ммоль/л (табл. 4.1).

Проведений аналіз показників ліпідного спектра крові у робітниць із АГ та ОЖ в залежності від тривалості ПМ показав достовірне ($p < 0,01$) підвищення рівня ЗХС у жінок I групи порівняно з жінками II групи при тривалості ПМ до 5 років – $(5,75 \pm 0,25)$ ммоль/л та $(4,99 \pm 0,23)$ ммоль/л ($p < 0,01$) відповідно, і цей показник мав тенденцію до підвищення зі збільшенням тривалості ПМ: при тривалості від 6 до 10 років – $(6,31 \pm 0,23)$ ммоль/л та $(5,40 \pm 0,19)$ ммоль/л ($p < 0,01$) відповідно; більше

10 років – $(6,76 \pm 0,29)$ ммоль/л та $(6,65 \pm 0,34)$ ммоль/л ($p < 0,01$) відповідно. Хоча при тривалості ПМ більше 10 років статистично значущої різниці не встановлено ($p > 0,05$).

Таблиця 4.1

Стан ліпідного обміну в групах дослідження, ($M \pm m$)

Показник	I група, n= 80	II група, n= 60	III група, n= 30	p
ЗХС, ммоль/л	$6,59 \pm 0,17$	$5,57 \pm 0,20$	$4,42 \pm 0,09$	$p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$ $p_3 < 0,01$
ТГ, ммоль/л	$1,77 \pm 0,08$	$1,61 \pm 0,06$	$1,40 \pm 0,04$	$p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$ $p_3 < 0,01$
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	$1,18 \pm 0,05$	$1,36 \pm 0,05$	$1,67 \pm 0,04$	$p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$ $p_3 < 0,01$
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	$4,34 \pm 0,20$	$3,57 \pm 0,20$	$2,14 \pm 0,10$	$p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$ $p_3 < 0,01$
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	$0,81 \pm 0,02$	$0,75 \pm 0,03$	$0,61 \pm 0,02$	$p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$ $p_3 < 0,01$
КА	$3,86 \pm 0,21$	$2,91 \pm 0,24$	$1,67 \pm 0,19$	$p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$ $p_3 < 0,01$

Примітки:

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

У жінок досліджуваних груп також зі збільшенням тривалості ПМ виявлено достовірне підвищення рівня ХС ЛПНЩ та КА. Встановлено, що у робітниць I групи з тривалістю ПМ до 10 років рівень ХС ЛПНЩ та КА був достовірно ($p < 0,05$) вищим порівняно з жінками II групи, тим часом як при ПМ понад 10 років показники достовірно не змінювалися ($p > 0,01$). Не виявлено достовірних

змін рівня ТГ, ХС ЛПДНЩ залежно від тривалості ПМ у обстежених жінок ($p>0,05$).

Слід відзначити, що зниження рівня ХС ЛПВЩ у робітниць досліджуваних груп достовірно відмічалось при тривалості ПМ від 6 років та більше ($p<0,01$), причому більш значуще зниження виявлено у робітниць із АГ і ОЖ, що працюють під впливом ШФВ ($p<0,01$) (рис. 4.1).

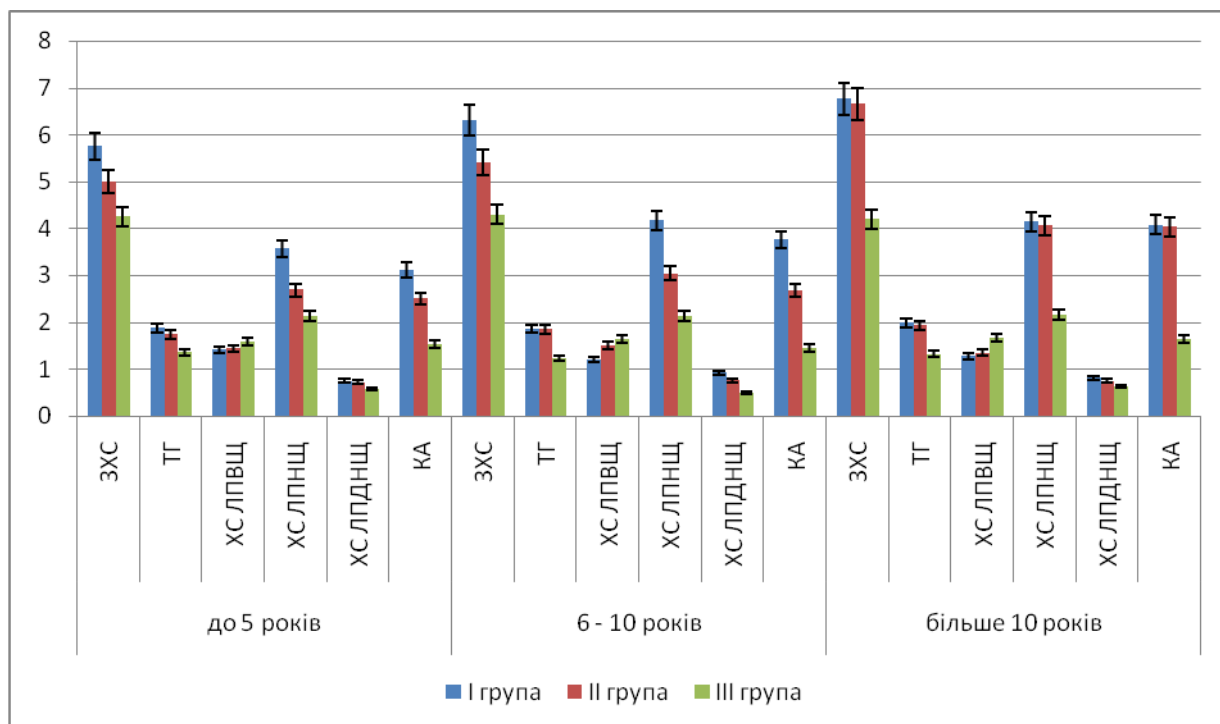


Рис. 4.1 Показники ліпідного обміну в групах дослідження залежно від тривалості постменопаузи

Більш детальний аналіз ліпідного спектра крові у жінок із АГ та ОЖ, що працюють під впливом ШФВ з урахуванням виробничого стажу роботи, показав достовірне підвищення ($p<0,01$) рівня ЗХС зі збільшенням стажу: 10–19 років – ($5,28\pm0,32$) ммоль/л, 20–29 років – ($6,08\pm0,17$) ммоль/л, більше 30 років – ($6,79\pm0,30$) ммоль/л; ХС ЛПНЩ: 10–19 років – ($3,23\pm0,22$) ммоль/л, 20–29 років – ($3,90\pm0,19$) ммоль/л, більше 30 років – ($4,48\pm0,40$) ммоль/л та КА: 10–19 років – $2,89\pm0,22$, 20–29 років – $3,45\pm0,23$, більше 30 років – $4,13\pm0,46$.

Зі збільшенням стажу роботи виявлено достовірне ($p < 0,01$) зниження ХС ЛПВЩ: 10–19 років – $(1,36 \pm 0,12)$ ммоль/л; 20–29 років – $(1,28 \pm 0,06)$ ммоль/л; більше 30 років – $(1,14 \pm 0,06)$ ммоль/л (рис. 4.2).

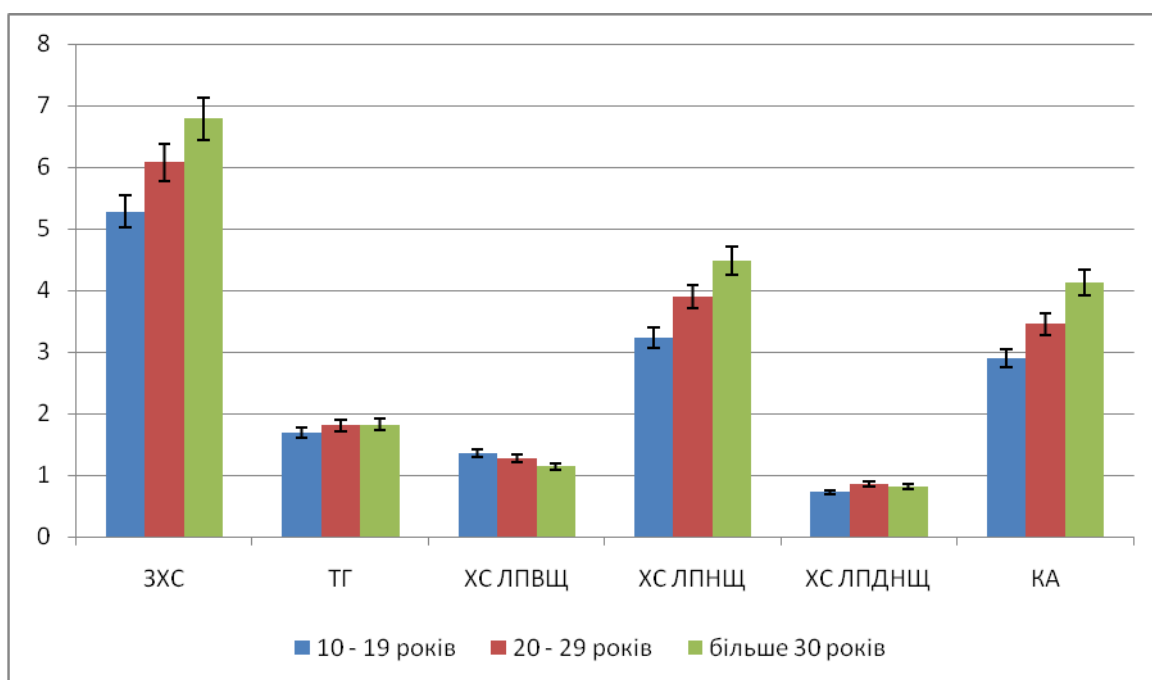


Рис. 4.2 Показники ліпідного обміну у жінок з артеріальною гіпертензією та ожирінням, що працюють під впливом шкідливих факторів виробництва, залежно від стажу роботи

У групі жінок із АГ та ОЖ, які не працюють під впливом ШФВ, та жінок III групи не виявлено достовірних змін з боку ліпідного обміну залежно від стажу роботи ($p > 0,05$).

У робітниць із АГ та ОЖ виявлений зв'язок між рівнем ЗХС та тривалістю ПМ ($r=0,498$; $p=0,003$), рівнем ХС ЛПНЩ та тривалістю ПМ ($r=0,394$; $p=0,001$) і КА та тривалістю ПМ ($r=0,396$; $p=0,001$). Також отримано достовірний зв'язок між показниками ліпідного профілю та стажем роботи у жінок із АГ та ОЖ, праця яких пов'язана з дією ШФВ: рівнем ЗХС і стажем роботи ($r=0,658$; $p=0,002$), рівнем ХС ЛПНЩ і стажем роботи ($r=0,557$; $p=0,001$), КА і стажем роботи ($r=0,438$; $p=0,003$). Виявлений сильний прямий кореляційний зв'язок між тривалістю АГ і рівнем ЗХС ($r=0,708$; $p=0,001$).

Таким чином, у робітниць із АГ та ОЖ виявлені порушення ліпідного обміну, що проявляються розвитком дисліпідемії (підвищення рівня ЗХС та ХС ЛПНЩ і зниження ХС ЛПВЩ). Аналіз даних ліпідного спектра також показав залежність виявлених змін від тривалості ПМ, тривалості АГ та стажу роботи.

4.1.2 Стан вуглеводного обміну

Рівень глюкози натще у I групі становив ($6,47 \pm 0,32$) ммоль/л ($p < 0,01$), у II групі – ($5,63 \pm 0,40$) ммоль/л ($p < 0,01$), у III групі – ($4,70 \pm 0,27$) ммоль/л. Рівень інсуліну натще в I групі – ($20,56 \pm 2,10$) мкОД/мл ($p < 0,01$), в II групі – ($12,79 \pm 2,30$) мкОД/мл ($p > 0,05$), у III групі – ($9,69 \pm 1,90$) мкОД/мл. Індекс НОМА-IR у I групі дорівнював $6,46 \pm 1,04$ ($p < 0,01$), у II групі – $3,23 \pm 1,02$ ($p > 0,05$), у III групі – $2,01 \pm 0,83$ (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

Показники вуглеводного обміну, ($M \pm m$)

Показник	I група, n= 80	II група, n= 60	III група, n= 30	p
Глюкоза натще, ммоль/л	$6,47 \pm 0,32$	$5,63 \pm 0,40$	$4,70 \pm 0,27$	$p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$ $p_3 < 0,01$
Інсулін натще, мкОД/мл	$20,56 \pm 2,10$	$12,79 \pm 2,30$	$9,69 \pm 1,90$	$p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$ $p_3 > 0,05$
Індекс НОМА-IR	$6,46 \pm 1,04$	$3,23 \pm 1,02$	$2,01 \pm 0,83$	$p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$ $p_3 > 0,05$

Примітки:

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

Отримані результати демонструють порушення вуглеводного обміну в робітниць із АГ та ОЖ і супроводжуються підвищенням рівня всіх досліджуваних

показників ($p < 0,01$; див. табл. 4.2). Однак достовірно вищі ($p < 0,01$) зміни були у робітниць, зайнятих на шкідливому виробництві.

Кореляційний аналіз показав наявність прямого зв'язку між рівнем глюкози натще і стажем роботи ($r = 0,347$; $p = 0,012$), індексом НОМА-IR та тривалістю АГ ($r = 0,461$; $p = 0,001$), рівнем ЗХС та індексом НОМА-IR ($r = 0,336$; $p = 0,001$), рівнем ХС ЛПНЩ та індексом НОМА-IR ($r = 0,278$; $p = 0,0028$).

Таким чином, у робітниць із АГ та ОЖ у ПМ виявлені зміни з боку вуглеводного обміну (гіперінсулінемія та інсулінорезистентність). Однак статистично значущі зміни вуглеводного обміну виявлені у жінок, що працюють під впливом ШФВ, що дозволяє стверджувати про додатковий вплив хронічного стресу, зумовлений факторами виробництва, на організм працюючих.

4.1.3 Стан фосфорно-кальцієвого обміну

Рівень 25(OH)D у 73 жінок I групи становив $(14,23 \pm 1,63)$ нг/мл, що відповідало ДВД (у тому числі тяжкий ДВД був виявлений у 24 жінок, рівень 25(OH)D у них дорівнював $(6,43 \pm 1,12)$ нг/мл), у 6 жінок рівень 25(OH)D сягав – $(22,10 \pm 1,24)$ нг/мл (HBD) і у 1 робітниці був виявлений OBD (рівень 25(OH)D – 30,10 нг/мл). У II групі у 46 жінок з ДВД рівень 25(OH)D становив $(17,83 \pm 1,40)$ нг/мл (тяжкий ДВД у 12 – $(8,76 \pm 0,91)$ нг/мл), у 12 жінок рівень 25(OH)D відповідав HBD – $(26,31 \pm 1,04)$ нг/мл, 2 жінки мали OBD (рівень 25(OH)D 31,10 і 34,40 нг/мл). У групі контролю 10 жінок мали HBD (рівень 25(OH)D $(28,80 \pm 1,21)$ нг/мл) та 20 жінок – OBD (рівень 25(OH)D – $(37,20 \pm 3,91)$ нг/мл) (табл. 4.3).

Результати дослідження демонструють достовірно ($p < 0,05$) нижчі показники середнього рівня 25(OH)D у робітниць I групи, порівняно з II групою та групою контролю.

Рівень 25(OH)D у жінок I групи відповідав ДВД у 91,2 % (тяжкий ДВД – 32,9 %); HBD – 7,5 %; OBD – 1,3 %; у II групі ДВД зафіксовано у 76,7 % (тяжкий ДВД – 23,1 %); HBD – 20 %; OBD – 3,3 % і в III групі ДВД не виявлено; HBD – 33,3 %; OBD – 66,7 % (рис. 4.3).

Таблиця 4.3

Рівень 25(OH)D у групах дослідження, (M±m)

Показник	I група, n=80	II група, n=60	III група, n=30	p
Дефіцит вітаміну D «до 20 нг/мл»	14,23±1,63	17,83±1,40	-	p ₁ <0,05
Тяжкий дефіцит вітаміну D «до 10 нг/мл»	6,43±1,12	8,76±0,91	-	p ₁ >0,05
Недостатність вітаміну D «від 20 до 30 нг/мл»	22,10±1,24	26,31±1,04	28,80±1,21	p ₁ <0,01 p ₂ <0,01 p ₃ >0,05
Оптимальний рівень вітаміну D «більше 30 нг/мл»	[30,10]	[31,10; 34,40]	37,20±3,91	-
Уся група, нг/мл	15,47±1,18	17,71±1,26	33,72±1,41	p ₁ <0,05 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001

Примітки:

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

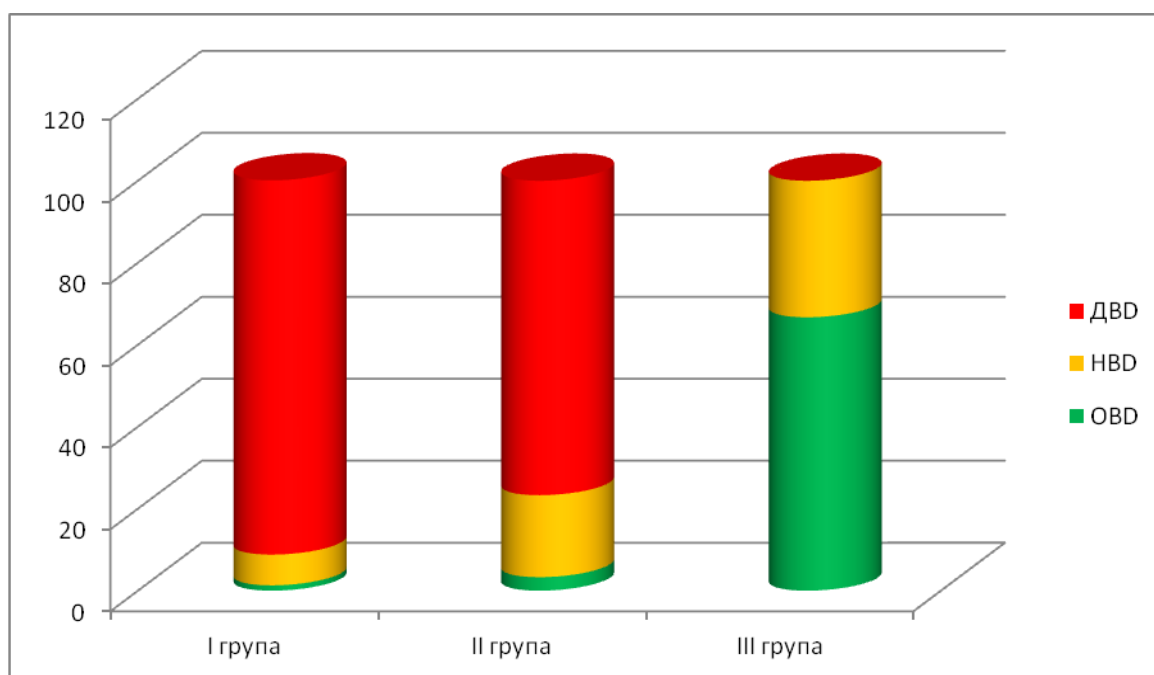


Рис. 4.3 Частота дефіциту та недостатності вітаміну D у обстежених

Кореляційний аналіз загальних клінічних показників АГ та ОЖ у жінок в ПМ, що працюють під впливом ШФВ, з одного боку, та рівнем 25(OH)D – із другого, показав, що стаж роботи, тривалість АГ, тривалість ПМ, ІМТ і показник САТ впливають на рівень забезпеченості організму вітаміном D у даної категорії осіб (рис. 4.4–4.8).

Проведений кореляційний аналіз дозволяє вважати, що стаж роботи має достовірний прямий сильний вплив на рівень 25(OH)D у обстежених жінок, про що свідчить кореляційний індекс ($r=-0,687$; $p=0,01$). Цей зв'язок можна виразити у вигляді лінійної регресії, графік якої зображено на рис 4.4. За значенням $R^2=0,4722$ можна сказати, що це рівняння регресії достатньо відображає залежність рівня 25(OH)D від стажу роботи оскільки $R^2=0,5$.

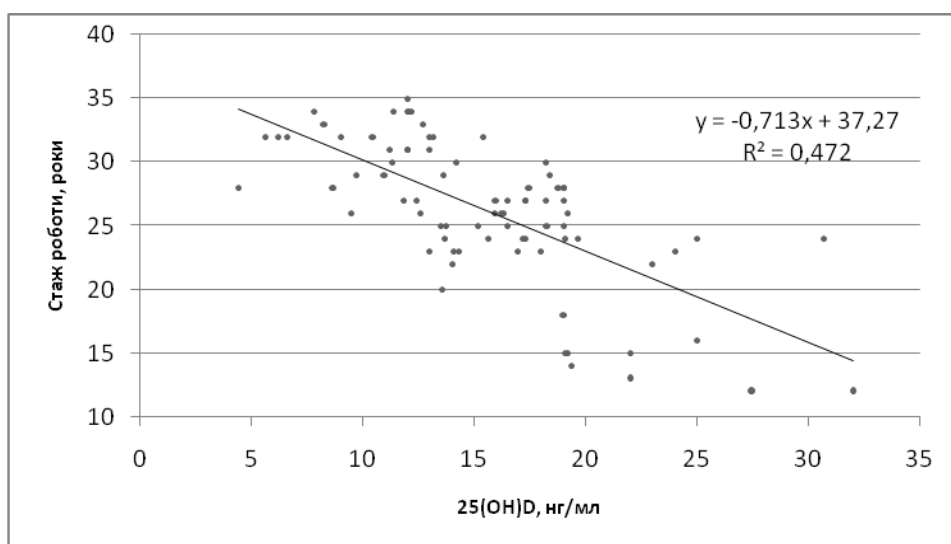


Рис.4.4 Лінійна регресія залежності стажу роботи та рівня 25(OH)D у жінок з артеріальною гіпертензією та ожирінням, що працюють під впливом шкідливих факторів виробництва

Кореляційний аналіз дозволяє вважати, що тривалість АГ має достовірний сильний обернений зв'язок із рівнем 25(OH)D у сироватці крові, індексом детермінації ($r=-0,719$; $p=0,021$). Цей зв'язок можна виразити у вигляді лінійної регресії, графік якої зображено на рис 4.5. За значенням $R^2=0,5166$ можна

вважати, що це рівняння регресії достатньо відображає залежність рівня 25(OH)D від тривалості АГ, оскільки $R^2 > 0,5$.

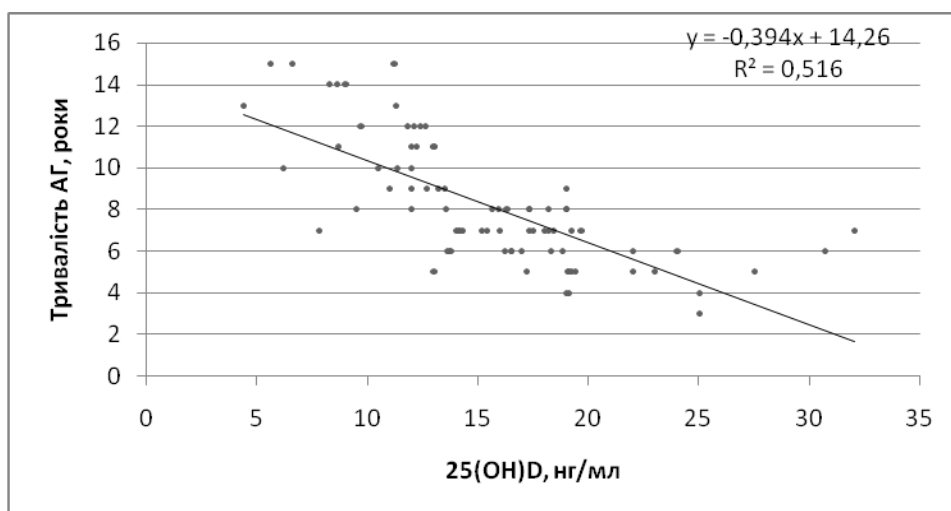


Рис. 4.5 Лінійна регресія залежності тривалості артеріальної гіпертензії та рівня 25(OH)D у жінок з артеріальною гіпертензією і ожирінням, що працюють під впливом шкідливих факторів виробництва

Кореляційний аналіз з метою дослідження впливу рівня САТ на рівень 25(OH)D показав наявність достовірного сильного оберненого зв'язку між досліджуваними показниками, про що свідчить коефіцієнт детермінації ($r=0,671$; $p=0,001$). Цей зв'язок можна виразити у вигляді лінійної регресії, графік якої зображено на рис. 4.6. Однак за значенням $R^2=0,3806$ можна сказати, що це рівняння регресії не є придатним для відображення залежності рівня САТ від рівня 25(OH)D, оскільки $R^2 < 0,5$.

Кореляційний аналіз з метою дослідження впливу тривалості ПМ на рівень 25(OH)D показав наявність достовірного помірного оберненого зв'язку між досліджуваними показниками, про що свідчить коефіцієнт детермінації ($r=-0,436$; $p=0,018$). Цей зв'язок можна виразити у вигляді лінійної регресії, графік якої зображено на рис. 4.7. Однак за значенням $R^2=0,1904$ можна сказати, що це рівняння регресії не є придатним для відображення залежності рівня САТ від рівня 25(OH)D, оскільки $R^2 < 0,5$.

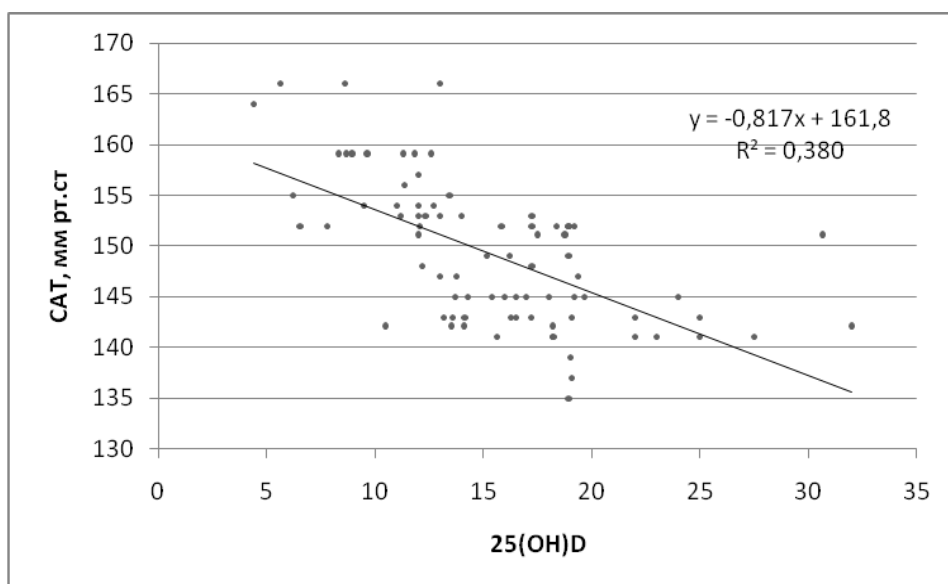


Рис. 4.6 Лінійна регресія залежності рівня систолічного артеріального тиску та 25(OH)D у жінок з артеріальною гіпертензією та ожирінням, що працюють під впливом шкідливих факторів виробництва

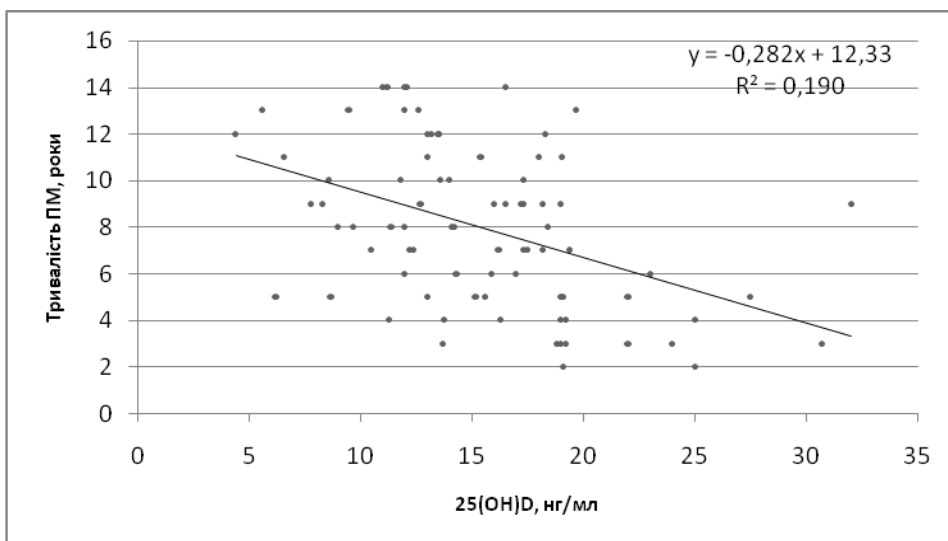


Рис. 4.7 Лінійна регресія залежності тривалості постменопаузи та рівня 25(OH)D у жінок з артеріальною гіпертензією та ожирінням, що працюють під впливом шкідливих факторів виробництва

З метою дослідження впливу ІМТ на рівень 25(OH)D було встановлено наявність достовірного сильного оберненого зв'язку, про що свідчить індекс

кореляції ($r=-0,702$; $p=0,014$). Цей зв'язок можна виразити у вигляді лінійної регресії, графік якої зображено на рис. 4.8. За значенням $R^2=0,4957$ можна сказати, що це рівняння регресії достатньо відображає залежність показника ІМТ від рівня 25(OH)D, оскільки $R^2=0,5$.

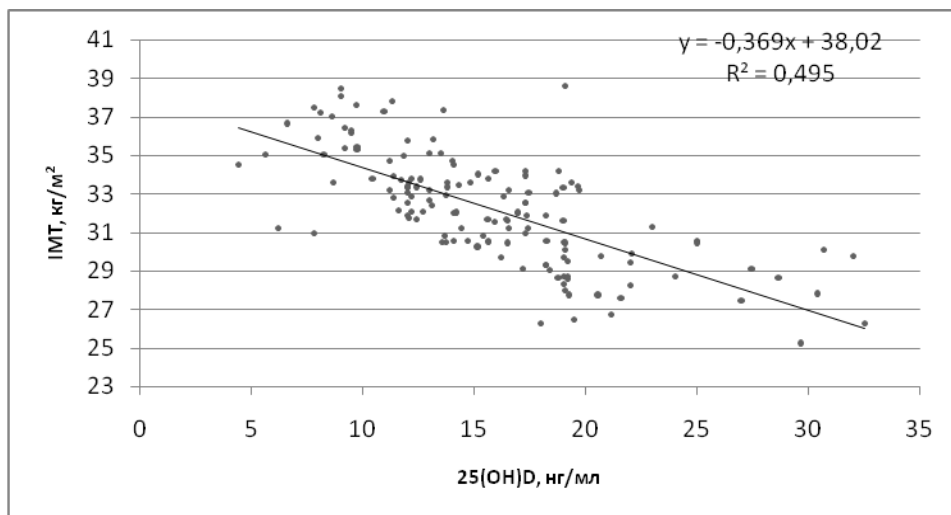


Рис. 4.8 Лінійна регресія залежності індексу маси тіла та рівня 25(OH)D у жінок з артеріальною гіпертензією та ожирінням, що працюють під впливом шкідливих факторів виробництва

Дослідження показників фосфорно-кальцієвого обміну виявило достовірне ($p<0,05$) підвищення рівня загального та іонізованого кальцію у сироватці крові робітниць із АГ та ОЖ, що працюють на шкідливому виробництві, порівняно з жінками із АГ та ОЖ, які не працюють під впливом ШФВ, та III групою (табл. 4.4).

Вміст загального та іонізованого кальцію був достовірно вищим ($p<0,01$) у робітниць I групи порівняно з жінками II та III групи. Достовірної різниці між показниками загального та іонізованого кальцію у II та III групі не виявлено ($p>0,05$). Рівень загального кальцію у робітниць I групи становив $(2,49\pm0,03)$ ммоль/л, у II – $(2,38\pm0,03)$, у III – $(2,32\pm0,03)$ ммоль/л. Кальцій іонізований у I групі – $(1,33\pm0,03)$ ммоль/л, у II групі – $(1,21\pm0,02)$ ммоль/л, у III групі – $(1,22\pm0,02)$ ммоль/л.

Таблиця 4.4

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

Показник	I група, n=80	II група, n=60	III група, n=30	p
Загальний кальцій, ммоль/л	2,49 $\pm$ 0,03	2,38 $\pm$ 0,03	2,32 $\pm$ 0,02	p ₁ <0,01 p ₂ <0,01 p ₃ >0,05
Кальцій іонізований, ммоль/л	1,33 $\pm$ 0,03	1,21 $\pm$ 0,02	1,22 $\pm$ 0,02	p ₁ <0,01 p ₂ <0,01 p ₃ >0,05
Фосфор, ммоль/л	0,98 $\pm$ 0,03	1,08 $\pm$ 0,03	1,06 $\pm$ 0,02	p ₁ <0,01 p ₂ <0,01 p ₃ >0,05
ПТГ, пг/мл	42,62 $\pm$ 1,54	40,07 $\pm$ 1,29	32,70 $\pm$ 1,42	p ₁ >0,05 p ₂ <0,01 p ₃ <0,01

Примітки:

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

Рівень фосфору у робітниць I групи був достовірно знижений (0,98 $\pm$ 0,03) ммоль/л (p<0,01) порівняно з жінками II групи – (1,08 $\pm$ 0,03) ммоль/л та III групою – (1,06 $\pm$ 0,02) ммоль/л. Достовірної різниці між рівнем іонізованого кальцію у II та III групі не виявлено (p>0,05).

Концентрація ПТГ була достовірно підвищена у робітниць I групи (42,62 $\pm$ 1,54) пг/мл (p<0,01) та II групи – (40,07 $\pm$ 1,29) пг/мл (p<0,01)) порівняно з III групою – (32,70 $\pm$ 1,42) пг/мл. Однак достовірно не відрізнявся в I та II групі (p>0,05).

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

У робітниць із АГ та ОЖ, що працюють під впливом ШФВ, спостерігалась зміна концентрації кальцію залежно від стажу роботи. Встановлено, що при стажі роботи 10–19 років рівень загального та іонізованого кальцію (2,63 $\pm$ 0,03) ммоль/л

та $(1,34 \pm 0,02)$ ммоль/л ($p < 0,05$) був достовірно вище порівняно з II групою – $(2,40 \pm 0,02)$ та $(1,22 \pm 0,02)$ ммоль/л відповідно. Зі збільшенням стажу роботи концентрація кальцію (загального та іонізованого) мала тенденцію до зниження та достовірно ($p > 0,05$) не відрізнялася показників III групи.

Не виявлено достовірних ($p > 0,05$) відмінностей між концентрацією фосфору у робітниць I групи $(1,06 \pm 0,02)$ ммоль/л порівняно з жінками II групи $(1,07 \pm 0,03)$ ммоль/л при стажі роботи 10–19 років. Однак встановлено зниження рівня фосфору у робітниць I групи порівняно з жінками II групи при збільшенні виробничого стажу роботи більше 30 років: $(0,89 \pm 0,03)$ ммоль/л проти $(1,07 \pm 0,02)$ ммоль/л ($p < 0,05$) (табл. 4.5).

Таблиця 4.5

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

Група	Стаж роботи, роки	Кальцій загальний, ммоль/л	Кальцій іонізований, ммоль/л	Фосфор, ммоль/л	ПТГ, нг/мл
I група, n=80	10–19	$2,63 \pm 0,03$	$1,34 \pm 0,02$	$1,06 \pm 0,02$	$47,30 \pm 1,38$
	20–29	$2,51 \pm 0,02$	$1,32 \pm 0,01$	$1,03 \pm 0,03$	$46,60 \pm 1,45$
	Більше 30	$2,42 \pm 0,03$	$1,24 \pm 0,03$	$0,89 \pm 0,03$	$48,30 \pm 1,30$
II група, n=60	10–19	$2,40 \pm 0,02$	$1,22 \pm 0,02$	$1,07 \pm 0,03$	$42,30 \pm 1,23$
	20–29	$2,38 \pm 0,03$	$1,24 \pm 0,02$	$1,05 \pm 0,02$	$38,90 \pm 1,36$
	Більше 30	$2,37 \pm 0,02$	$1,25 \pm 0,01$	$1,07 \pm 0,02$	$39,60 \pm 1,40$
III група, n=30	10–19	$2,36 \pm 0,02$	$1,23 \pm 0,02$	$1,08 \pm 0,02$	$32,30 \pm 1,37$
	20–29	$2,35 \pm 0,02$	$1,24 \pm 0,02$	$1,06 \pm 0,02$	$33,60 \pm 1,40$
	Більше 30	$2,35 \pm 0,03$	$1,23 \pm 0,01$	$1,06 \pm 0,03$	$35,30 \pm 1,26$
p		$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$	$p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$

Примітки:

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

Результати дослідження, наведені в табл. 4.5, демонструють наявність порушень фосфорно-кальцієвого обміну у жінок з АГ та ОЖ, що працюють під впливом ШФВ, та свідчать про наявність дисбалансу в системі гормональної регуляції кальцієвого гомеостазу, де ПТГ і вітамін D відіграють вирішальну роль. Виявлено достовірне ($p<0,05$) підвищення рівня ПТГ та достовірно ($p<0,05$) низький рівень 25(OH)D у жінок з АГ та ОЖ, зайнятих в умовах шкідливого виробництва.

Отже, у робітниць із АГ та ОЖ, що працюють під впливом ШФВ, виявлено високу частоту ДВД (91,2 %) та НВД (7,5 %), що достовірно вище ($p<0,05$) порівняно з жінками з АГ та ОЖ, які не працюють під впливом ШФВ (76,7 і 20 % відповідно). Встановлені кореляційні зв'язки між рівнем 25(OH)D та тривалістю АГ, рівнем САТ, тривалістю ПМ та ІМТ, що акцентує увагу на ролі ДВД у спільних патогенетичних механізмах розвитку АГ та ОЖ у жінок в ПМ. У робітниць з АГ та ОЖ, що працюють на шкідливому виробництві, на тлі ДВД та вторинного гіперпаратиреозу виявлені порушення фосфорно-кальцієвого обміну (гіперкальціємія та гіпофосфатемія). Встановлена залежність між змінами в фосфорно-кальцієвому обміні та виробничим стажем роботи ($p<0,05$).

4.1.4 Дослідження біохімічних маркерів кісткового ремоделювання

У III групі маркер кісткової резорбції СТх становив ($0,37\pm0,08$) нг/мл, в I групі – ($0,78\pm0,08$) нг/мл, що на 52,6 % вище, порівняно з III групою ($p<0,05$), у II групі – ($0,59\pm0,07$) нг/мл, що на 37,7 % вище рівня СТх групи контролю ($p<0,05$). Отже, у жінок I та II груп виявлено достовірне ($p<0,05$) підвищення маркера резорбції КТ, що свідчить про її прискорену резорбцію. Однак більш виражена резорбція КТ була виявлена у групі жінок, що працюють під впливом ШФВ ($p<0,05$) (рис. 4.9).

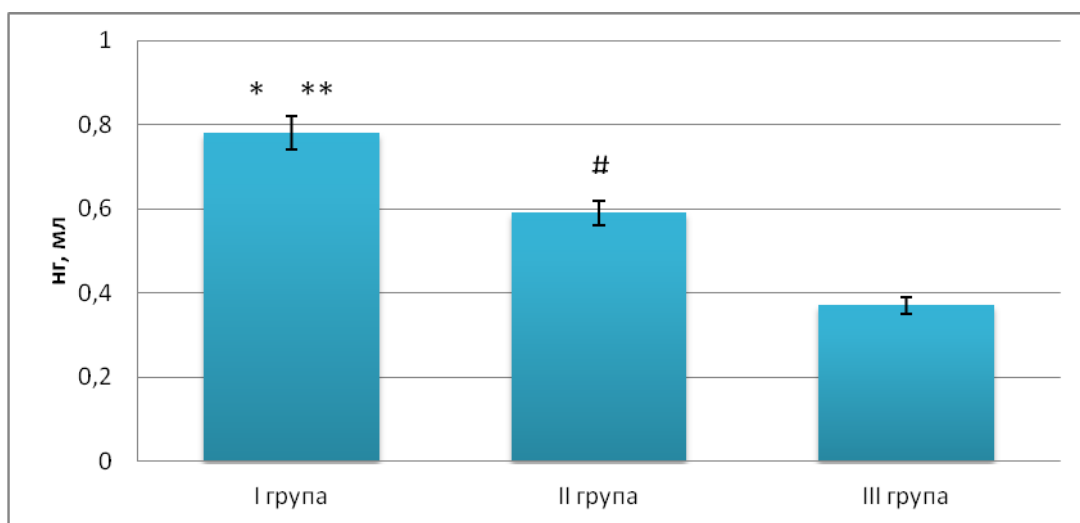


Рис. 4.9 Рівень С-телопептиду колагену I типу у групах обстежених

Примітки:

1. * – достовірність різниці між показниками I та II групи, $p < 0,05$;
2. ** – достовірність різниці між показниками I та III групи, $p < 0,05$;
3. # – достовірність різниці між показниками II та III групи, $p < 0,05$.

Проведений кореляційний аналіз дозволяє вважати, що рівень СТх має достовірний обернений сильний вплив на рівень 25(ОН)D у сироватці крові обстежених жінок, про що свідчить кореляційний індекс ($r = -0,671$; $p = 0,012$).

Концентрація ОК у робітниць I групи становила $(13,78 \pm 1,42)$ нг/мл, що на 25,3 % нижче ($p < 0,05$) показника у жінок групи контролю $(18,45 \pm 1,35)$ нг/мл, у II групі – $(14,26 \pm 1,51)$ нг/мл і на 22,7 % була нижчою ($p < 0,05$) порівняно з III групою. Рівень ОК у жінок I та II групи достовірно не відрізнявся ($p > 0,05$) (рис. 4.10).

Кореляційний аналіз дозволяє вважати, що рівень 25(ОН)D має достовірний прямий помірний вплив на рівень ОК в обстежених жінок, про що свідчить індекс детермінації ($r = 0,544$; $p = 0,011$). Цей зв'язок можна виразити у вигляді лінійної регресії, графік якої зображено на рис 4.11. За значенням $R^2 = 0,2999$ можна сказати, що це рівняння регресії не є придатним для відображення залежності рівня 25(ОН)D та рівня ОК, оскільки $R^2 < 0,5$.

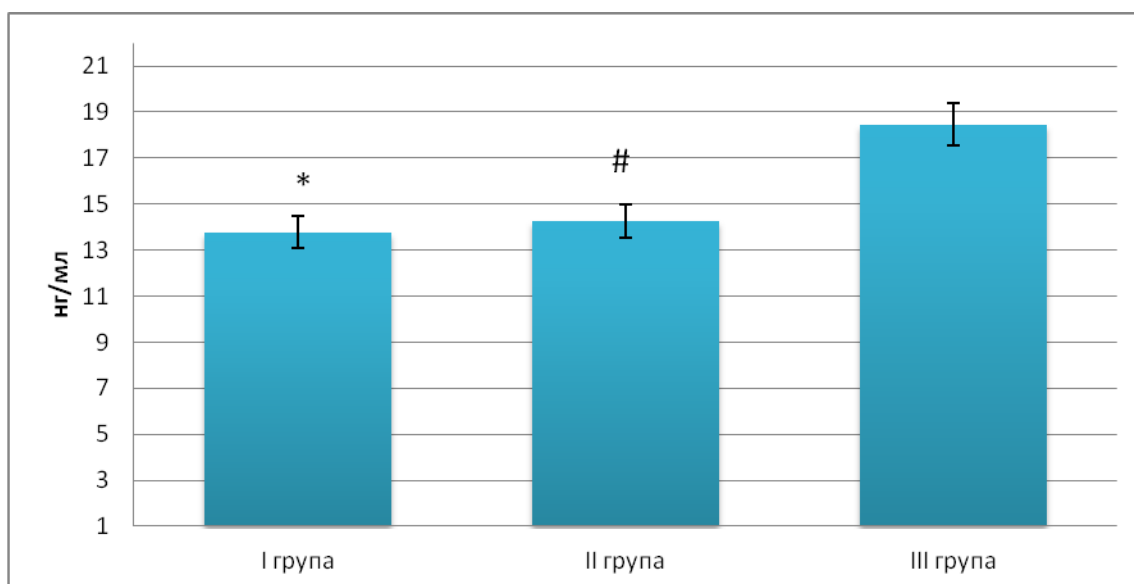


Рис. 4.10 Рівень остеокальцину в групах обстежених

Примітки:

1. * – достовірність різниці між показниками I та II групи, $p < 0,05$;
2. # – достовірність різниці між показниками II та III групи, $p < 0,05$.

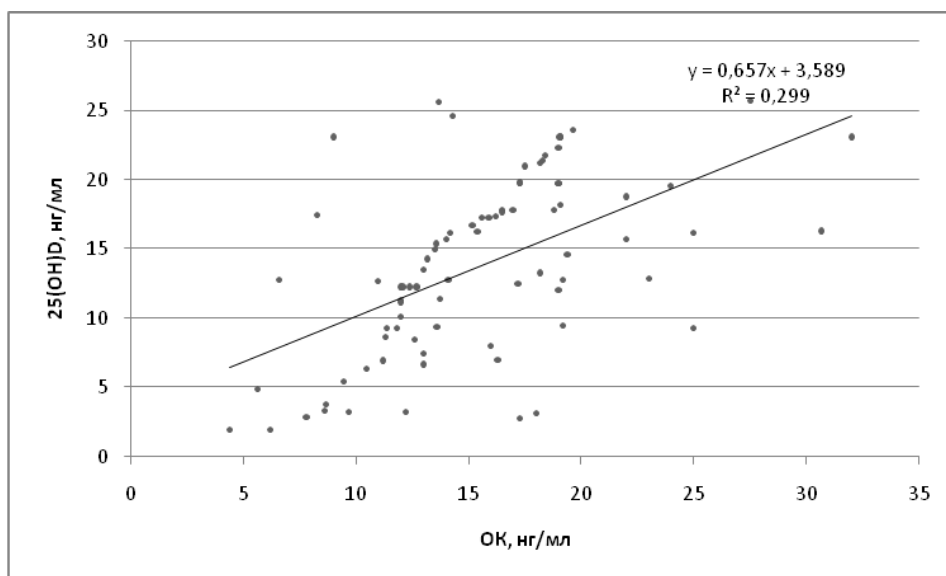


Рис. 4.11 Лінійна регресія залежності рівня 25-гідроксिवітаміну D та остеокальцину у жінок з артеріальною гіпертензією та ожирінням, що працюють під впливом шкідливих факторів виробництва

Виявлено кореляційні зв'язки між рівнем 25(OH)D та показниками ліпідного і вуглеводного обміну у робітниць з АГ та ОЖ, які працюють на шкідливому виробництві (табл. 4.6).

Таблиця 4.6

Кореляційні зв'язки між рівнем 25-гідроксивітаміном D і показниками ліпідного та вуглеводного обміну у жінок з артеріальною гіпертензією та ожирінням, які працюють на шкідливому виробництві

Показник	r	p
ЗХС	-0,622	0,012
ХС ЛПНЩ	-0,482	0,001
КА	-0,440	0,011
Глюкоза натще	-0,496	0,001
Інсулін натще	-0,415	0,003
Індекс НОМА-IR	-0,444	0,001

Отримані результати демонструють наявність достовірного негативного зв'язку між рівнем 25(OH)D і рівнем ЗХС ($r=-0,622$; $p=0,012$), рівнем 25(OH)D і рівнем ХС ЛПНЩ ($r=-0,488$; $p=0,001$), рівнем 25(OH)D і рівнем КА ($r=-0,440$; $p=0,011$).

Наявність достовірного зв'язку відмічено між рівнем 25(OH)D і рівнем глюкози натще ($r=-0,496$, $p=0,001$), між рівнем 25(OH)D і рівнем інсуліну натще ($r=-0,415$; $p=0,003$), між рівнем 25(OH)D та індексом НОМА-IR ($r=-0,444$; $p=0,001$).

Не виявлено кореляційного зв'язку між рівнем 25(OH)D і показниками ліпідного та вуглеводного обміну у жінок II та III групи.

Рівень ОРГ у групі контролю становив $(2,31 \pm 0,14)$ пмоль/л. У I групі рівень ОРГ дорівнював $(1,47 \pm 0,12)$ пмоль/л, що на 36,6 % нижче ($p < 0,01$) показника групи контролю, у II групі – $(1,87 \pm 0,13)$ пмоль/л, що на 19,04 % нижче ($p < 0,01$) порівняно з групою контролю (рис. 4.12).

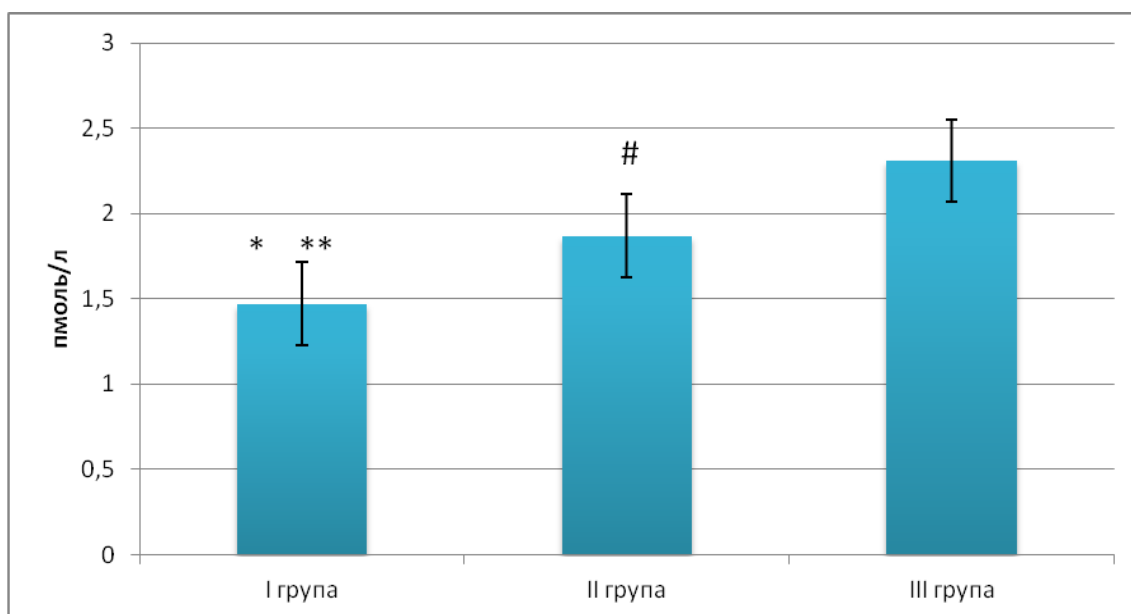


Рис. 4.12 Рівень остеопротегерину у групах обстежених

Примітки:

1. * – достовірність різниці між показниками I та II групи, $p < 0,01$;
2. ** – достовірність різниці між показниками I та III групи, $p < 0,01$;
3. # – достовірність різниці між показниками II та III групи, $p < 0,01$.

Проведений кореляційний аналіз дозволяє вважати, що рівень 25(OH)D має достовірний прямий сильний вплив на рівень OPG у обстежених жінок, про що свідчить індекс детермінації ($r=0,674$; $p=0,025$). Цей зв'язок можна виразити у вигляді лінійної регресії, графік якої зображено на рис 4.13. За значенням $R^2=0,4547$ можна сказати, що це рівняння регресії достатньо відображає залежність рівня 25(OH)D та рівня OPG ($R^2=0,5$).

Кореляційний аналіз дозволяє вважати, що рівень СТх має достовірний обернений сильний вплив на рівень OPG у обстежених жінок, про що свідчить коефіцієнт кореляції ($r=-0,773$; $p=0,001$). Цей зв'язок можна виразити у вигляді лінійної регресії, графік якої зображено на рис 4.14. За значенням $R^2=0,5969$ можна сказати, що це рівняння регресії достатньо відображає залежність рівня СТх та рівня OPG ($R^2 > 0,5$).

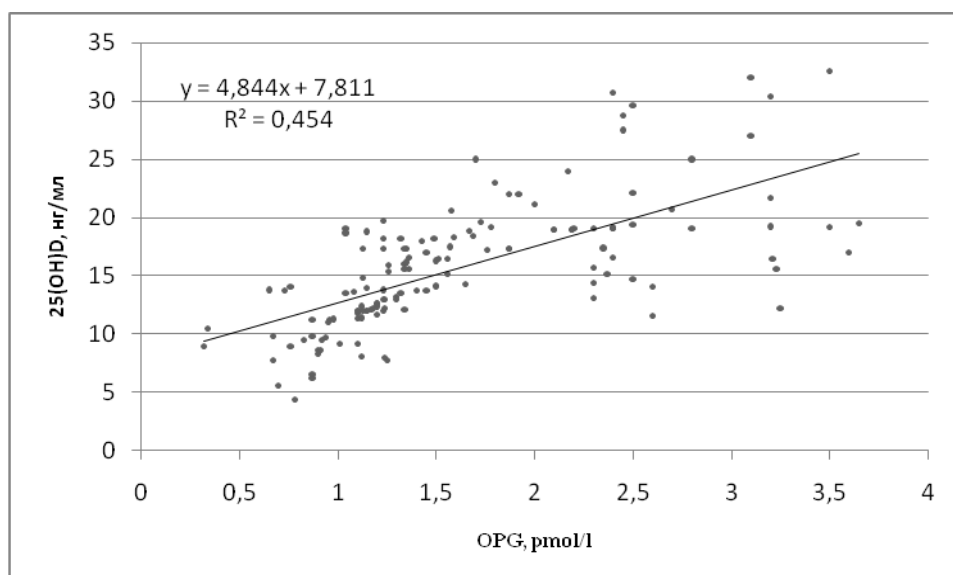


Рис. 4.13 Лінійна регресія залежності рівня 25-гідроксвітаміну D від остеопротегерину у жінок з артеріальною гіпертензією та ожирінням, що працюють під впливом шкідливих факторів виробництва

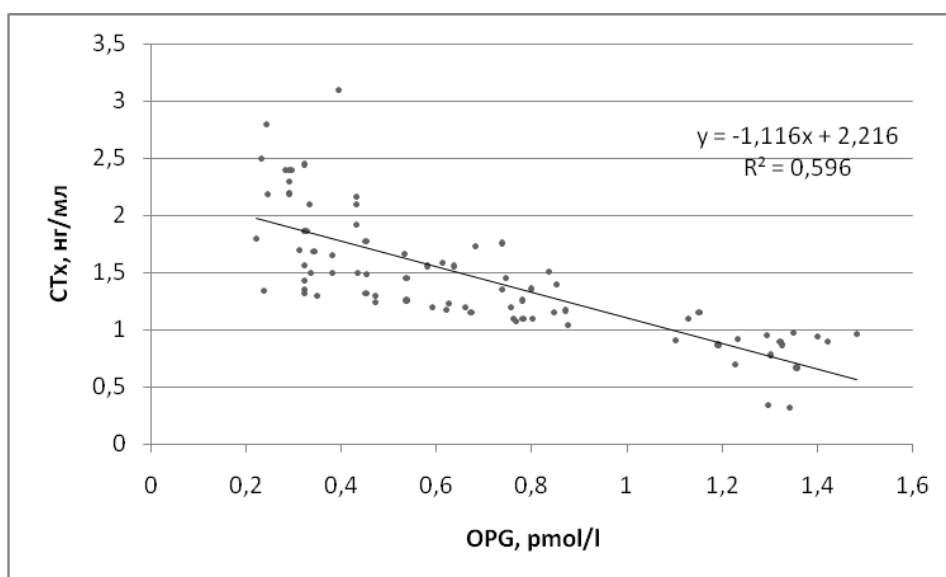


Рис. 4.14 Лінійна регресія залежності рівня СТх від остеопротегерину у жінок з артеріальною гіпертензією та ожирінням, що працюють під впливом шкідливих факторів виробництва

Проведений кореляційний аналіз дозволяє вважати, що ОК має достовірний прямий помірний вплив на рівень OPG у обстежених жінок, про що свідчить

індекс детермінації ($r=0,548$; $p=0,008$). Цей зв'язок можна виразити у вигляді лінійної регресії, графік якої зображено на рис 4.15.

Однак за значенням $R^2=0,246$ можна сказати, що це рівняння регресії не є придатним для відображення залежності ОК та OPG, оскільки $R^2<0,5$.

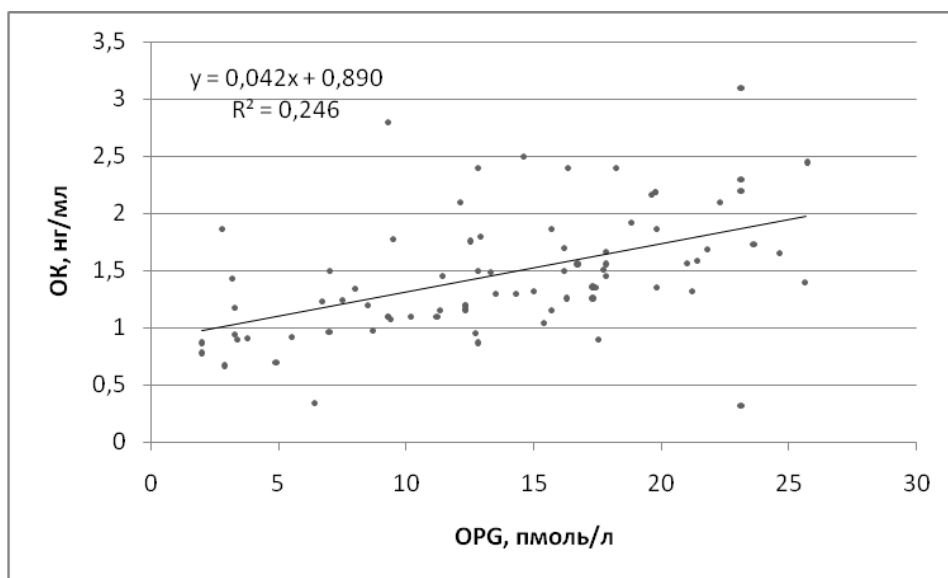


Рис. 4.15 Лінійна регресія залежності рівня остеокальцину від остеопротегерину у жінок з артеріальною гіпертензією та ожирінням, що працюють під впливом шкідливих факторів виробництва

У жінок з АГ та ОЖ виявлена достовірна залежність рівня OPG від стажу роботи у шкідливих умовах виробництва ($r=-0,695$; $p=0,001$).

На основі кореляційного аналізу було встановлено, що на рівень OPG у жінок із АГ та ОЖ також впливає тривалість АГ, ПМ та показник ІМТ. Зокрема, виявлено негативний достовірний зв'язок між рівнем OPG та тривалістю АГ ($r=-0,679$; $p=0,014$), рівнем OPG та тривалістю ПМ ($r=-0,435$; $p=0,003$), рівнем OPG та ІМТ ($r=-0,504$; $p=0,012$).

Виявлено достовірні кореляційні зв'язки між рівнем OPG та показниками ліпідного і вуглеводного обміну у жінок з АГ та ОЖ, що працюють під впливом ШФВ (табл. 4.7).

Таблиця 4.7

Кореляційні зв'язки між рівнем остеопротегерину і показниками ліпідного та вуглеводного обміну у жінок з артеріальною гіпертензією та ожирінням, що працюють під впливом шкідливих факторів виробництва

Показник	r	p
ЗХС	-0,653	0,011
ХС ЛПНЩ	-0,533	0,004
КА	-0,546	0,012
Глюкоза натще	-0,459	0,004
Інсулін натще	-0,328	0,019
Індекс НОМА-IR	-0,366	0,006

Результати дослідження показують достовірний негативний зв'язок між рівнем OPG і рівнем ЗХС ($r=-0,653$; $p=0,011$), рівнем OPG і рівнем ХС ЛПНЩ ($r=-0,533$; $p=0,004$), рівнем OPG і рівнем КА ($r=-0,546$; $p=0,012$). Отримані дані дозволяють розглядати дисліпідемію як фактор ризику розвитку дисбалансу системи остеокластогенезу.

Індекс кореляції між OPG та рівнем глюкози свідчить про існування оберненого зв'язку натще ($r=-0,459$; $p=0,012$), між рівнем OPG і рівнем інсуліну натще є слабкий обернений ($r=-0,328$; $p=0,019$), між рівнем OPG і індексом НОМА-IR є слабкий обернений ($r=-0,366$; $p=0,006$), що може свідчити про роль дисбалансу системи RANKL/OPG у розвитку IP серед жінок із АГ та ОЖ.

Таким чином, у робітниць з АГ та ОЖ у ПМ виявлено порушення процесів кісткового ремоделювання з переважанням кісткової резорбції на тлі сповільненого формування КТ ($p<0,05$). Причому достовірно ($p<0,05$) виражені зміни виявлені у жінок, які працюють під впливом ШФВ, що свідчить про негативний вплив факторів виробництва на кісткове ремоделювання. Виявлений дисбаланс в системі остеокластогенезу проявляється достовірним ($p<0,05$) зниженням рівня OPG у жінок з АГ та ОЖ. Однак достовірно нижчі показники OPG реєструвалися у жінок з АГ та ОЖ, що працюють на шкідливому

виробництві. Встановлена залежність між концентрацією OPG та рівнем вітаміну D ($p < 0,05$).

4.2 Стан мінеральної щільності кісткової тканини за даними ультразвукової денситометрії

Стан МЩКТ у жінок I групи відповідав ОП у 35 %, Оп – у 40 % і нормі – у 25 %; у II групі ОП зафіксовано у 18,3 %, Оп – у 35 % і МЩКТ відповідала нормі у 46,7 %; у III групі 100 % жінок мали нормальну МЩКТ (рис. 4.16).

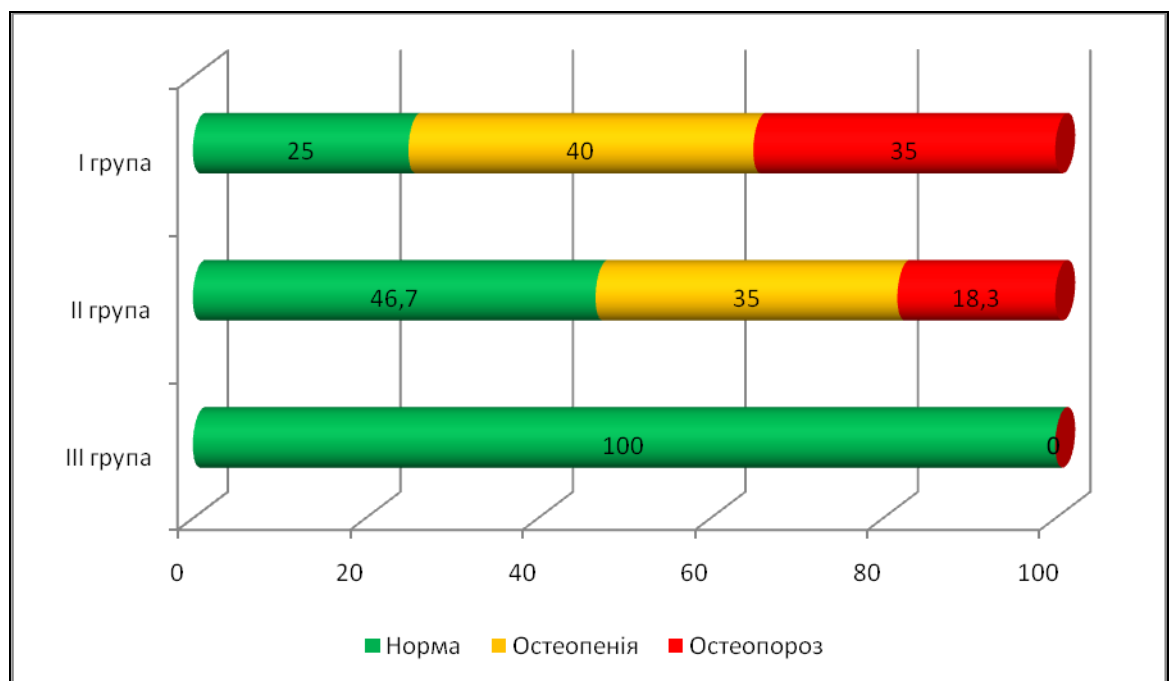


Рис. 4.16 Стан мінеральної щільності кісткової тканини

Показник Т-критерію у 28 робітниць I групи становив $(-3,49 \pm 0,18)$ SD, що відповідало ОП, у 32 жінок Т-критерій був $(-1,87 \pm 0,10)$ SD і свідчив про Оп і у 20 робітниць МЩКТ відповідала нормі $(-0,73 \pm 0,09)$ SD. У II групі в 11 жінок з ОП Т-критерій був $(-3,07 \pm 0,20)$ SD, у 21 – Т-критерій відповідав Оп і становив $(-1,73 \pm 0,11)$ SD, у 28 жінок була нормальна МЩКТ (Т-критерій $(-0,66 \pm 0,08)$ SD). У III групі всі жінки мали нормальну МЩКТ (Т-критерій $-0,54 \pm 0,11$ SD).

Середнє значення Т-критерію в I групі дорівнювало $(-2,14 \pm 0,31)$ SD, що достовірно нижче ($p < 0,05$) порівняно з робітницями II групи – $(-1,51 \pm 0,20)$ SD.

Більш низькі показники Т-критерію ($p < 0,05$) ОП і Оп у жінок I групи порівняно з II групою свідчать про несприятливий вплив факторів виробництва (табл. 4.8).

Таблиця 4.8

Показники Т-критерію в групах дослідження, ($M \pm m$)

Показник	I група, n=80	II група, n=60	III група, n=30	p
Остеопороз ($> -2,5$ SD)	$-3,49 \pm 0,18$	$-3,07 \pm 0,20$	-	$p_1 < 0,05$
Остеопенія ($> -2,5$ SD – $< -1,0$ SD)	$-1,87 \pm 0,10$	$-1,73 \pm 0,11$	-	$p_1 > 0,05$
Нормальна МЦКТ (< -1 SD)	$-0,73 \pm 0,09$	$-0,66 \pm 0,08$	$-0,54 \pm 0,11$	$p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$
Уся група	$-2,14 \pm 0,31$	$-1,51 \pm 0,20$	$-0,54 \pm 0,11$	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$

Примітки:

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

Дослідження показника швидкості проведення ультразвукової хвилі (SOS) дозволило визначити стан мікроархітекtonіки КТ у жінок досліджуваних груп. Результати показали зниження показника SOS ($p < 0,05$). У робітниць I групи SOS становив ($1517,19 \pm 8,47$) м/с ($p < 0,05$), у II групі – ($1532,45 \pm 8,48$) м/с ($p < 0,05$) та у III групи – ($1544,97 \pm 7,60$) м/с. Отже, у робітниць з АГ та ОЖ виявлені порушення мікроархітекtonіки КТ. Однак достовірно ($p < 0,05$) більш виражені та глибокі порушення структури КТ встановлено у жінок з АГ та ОЖ, що працюють під впливом ШФВ (рис. 4.17).

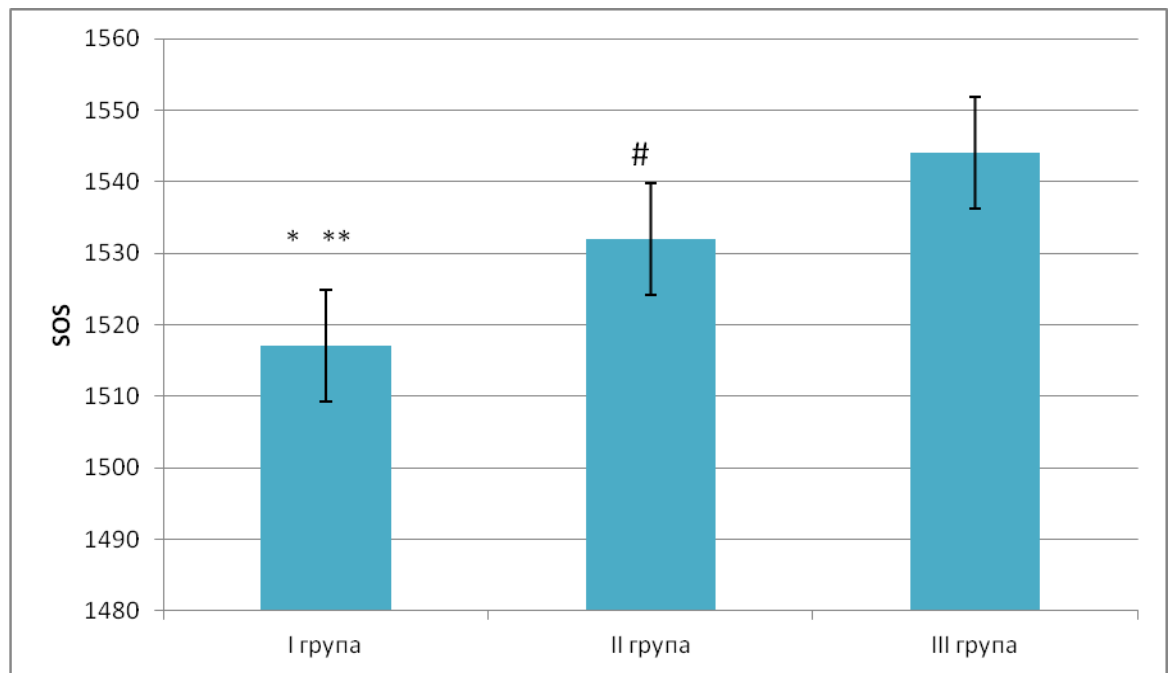


Рис. 4.17 Значення показника швидкості проведення ультразвуку у групах обстежених

Примітки:

1. * – достовірність різниці між показниками I та II групи, $p < 0,05$;
2. ** – достовірність різниці між показниками I та III групи, $p < 0,05$;
3. # – достовірність різниці між показниками II та III групи, $p < 0,05$.

Оцінка впливу стажу роботи у ШФВ на стан МЩКТ у робітниць з АГ та ОЖ показала достовірно ($p < 0,05$) нижчі показники МЩКТ (за даними Т-критерію) порівняно з жінками, які не працюють під впливом шкідливих факторів виробничого середовища. У I групі Т-критерій, що відповідав ОП при стажі роботи 10–19 років, становив $(-2,81 \pm 0,24)$ SD, у II групі – $(-2,54 \pm 0,27)$ SD ($p < 0,05$); при стажі роботи від 20 до 29 років: у I групі – $(-3,34 \pm 0,32)$ SD, у II групі – $(-2,74 \pm 0,3)$ SD ($p < 0,05$); при стажі роботи понад 30 років: у I групі – $(-3,92 \pm 0,22)$ SD, у II групі – $(-2,86 \pm 0,31)$ SD ($p < 0,05$).

Т-критерій, що відповідав Оп, у I групі зі стажем роботи від 10 до 19 років дорівнював $(-1,72 \pm 0,24)$ SD, у II групі – $(-1,23 \pm 0,25)$ SD ($p < 0,05$); при стажі роботи від 20 до 29 років: у I групі – $(-1,81 \pm 0,21)$ SD, у II групі – $(-1,38 \pm 0,27)$ SD ($p < 0,05$); зі стажем більше 30 років: у I групі – $(-1,92 \pm 0,32)$ SD, у II групі – $(-1,52 \pm 0,24)$ SD ($p < 0,05$).

Т-критерій, що відповідав нормі, у I групі у робітниць зі стажом роботи від 10 до 19 років становив $(-0,62 \pm 0,22)$ SD, у II групі – $(-0,26 \pm 0,32)$ SD ($p < 0,05$); при стажі роботи від 20 до 29 років: у I групі – $(-0,71 \pm 0,21)$ SD, у II групі – $(-0,39 \pm 0,22)$ SD ($p < 0,05$); при стажі роботи більше 30 років – $(-0,81 \pm 0,18)$ SD, у II групі – $(-0,52 \pm 0,17)$ SD ($p < 0,05$), (рис. 4.18).

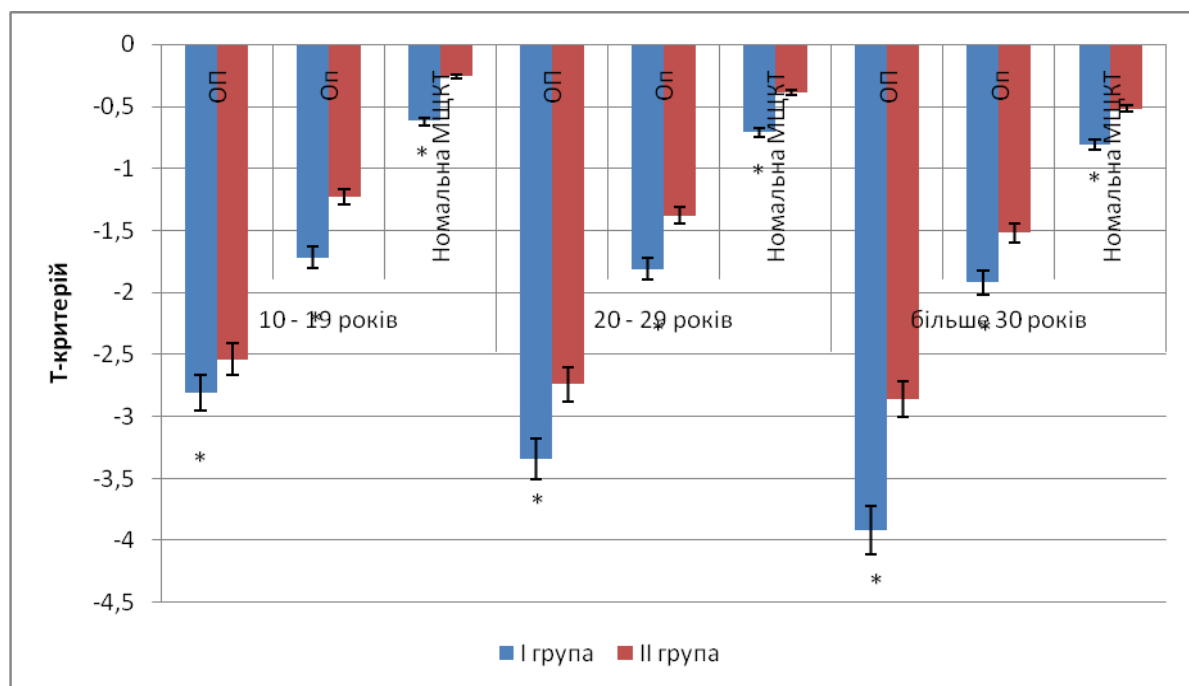


Рис. 4.18 Вплив стажу роботи на мінеральну щільність кісткової тканини (за даними Т-критерію)

Примітка. * – достовірність різниці між показниками I та II групи, $p < 0,05$.

Отже, дані, представлені на рис. 4.19, демонструють, що стаж роботи впливає на стан МЩКТ у жінок з АГ та ОЖ, однак достовірно ($p < 0,05$) нижчі показники виявлені у робітниць, зайнятих на шкідливому виробництві.

Кореляційний аналіз факторів ризику ОП та показника Т-критерію показав наявність достовірного зворотного негативного зв'язку між Т-критерієм та курінням ($r = -0,724$; $p = 0,012$), Т-критерієм і кількістю пологів у анамнезі ($r = -0,745$; $p = 0,001$), Т-критерієм і тривалістю лактації ($r = -0,694$; $p = 0,012$), Т-критерієм і схильністю до падіння ($r = -0,618$; $p = 0,008$), Т-критерієм і наявністю переломів у анамнезі ($r = -0,519$; $p = 0,032$), Т-критерієм і наявністю переломів у

матері ($r = -0,604$; $p = 0,017$), Т-критерієм і ШФВ ($r = -0,456$; $p = 0,011$, стажем роботи у ШФВ ($r = -0,724$; $p = 0,024$) (табл. 4.9).

Таблиця 4.9

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

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

За результатами кореляційного аналізу виявлено, що у робітниць з АГ та ОЖ наявний достовірний негативний кореляційний зв'язок між ІМТ та Т-критерієм ($r = -0,592$; $p = 0,014$) і прямий зв'язок між ІМТ та рівнем СТх ($r = 0,541$; $p = 0,001$). Це свідчить про те, що ОЖ впливає на дисбаланс ремоделювання КТ переважно у бік кісткової резорбції і сприяє зниженню МЦКТ.

Кореляційний аналіз з метою дослідження впливу рівня 25(OH)D на значення Т-критерію показав наявність достовірного прямого сильного зв'язку, про що свідчить коефіцієнт детермінації ($r = 0,656$; $p = 0,001$). Цей зв'язок можна виразити у вигляді лінійної регресії, графік якої зображено на рис. 4.19. За значенням $R^2 = 0,509$ можна сказати, що це рівняння регресії достатньо відображає залежність рівня 25(OH)D від Т-критерія ($R^2 > 0,5$).

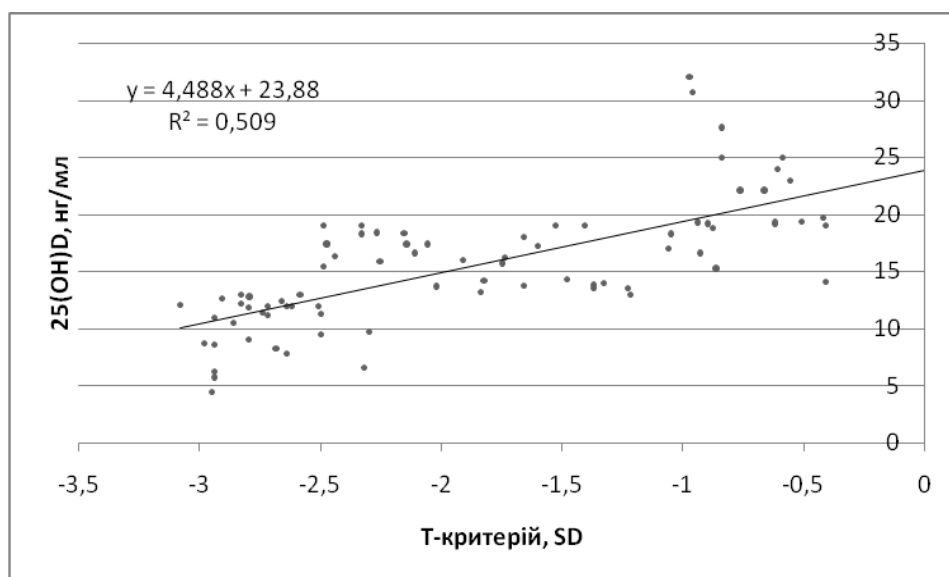


Рис. 4.19 Лінійна регресія залежності рівня 25-гідроксивітаміну D та Т-критерію у жінок з артеріальною гіпертензією і ожирінням, що працюють під впливом шкідливих факторів виробництва

Проведений кореляційний аналіз дозволяє вважати, що рівень OPG має достовірний прямий сильний вплив на Т-критерій у обстежених жінок, про що свідчить кореляційний індекс ($r=0,601$; $p=0,012$). Цей зв'язок можна виразити у вигляді лінійної регресії, графік якої зображено на рис 4.20.

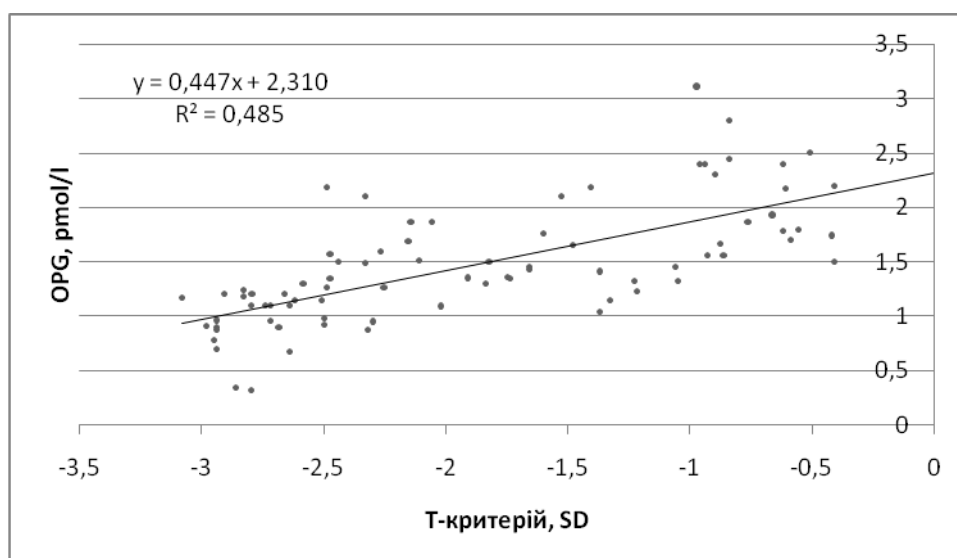


Рис. 4.20 Лінійна регресія залежності рівня остеопротегерину та Т-критерію у жінок з артеріальною гіпертензією і ожирінням, що працюють під впливом шкідливих факторів виробництва

За значенням $R^2=0,4857$ можна сказати, що це рівняння регресії достатньо відображає залежність рівня OPG та Т-критерію ($R^2=0,5$).

Крім того, було виявлено, що у робітниць з АГ та ОЖ Т-критерій достовірно негативно корелював із рівнем САТ ($r=-0,572$; $p=0,004$), тривалістю АГ ($r=-0,531$; $p=0,008$) та тривалістю ПМ ($r=-0,493$; $p=0,001$).

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

4.3 Ступінь тяжкості остеопорозу у жінок з артеріальною гіпертензією та ожирінням

Враховуючи наявність факторів ризику ОП у жінок із АГ та ОЖ, що працюють від впливом ШФВ (фізичне перенапруження, вплив хімічних факторів виробництва, ІМТ більше 30 кг/м^2 та ін.), високу частоту ОП та Оп (35 і 45 % відповідно) та досить низькі показники рівня вітаміну D для оцінки ступеня тяжкості ОП, скористались математичною теорією інформації з використанням поняття інформаційної ентропії, у відповідності до якої, збільшення інформаційної ентропії (симптомів) для будь-якої біологічної системи погіршує прогноз будь-якого захворювання. У зв'язку з цим, у нашій роботі інформаційна ентропія застосовувалася для факторів ризику ОП та переломів у жінок із АГ та ОЖ.

Для розв'язання поставленого завдання роботу виконали в два етапи. Спочатку аналізували найбільш інформативні показники. Для оцінки результатів обстеження всі отримані під час обстеження показники оцінювали в балах (від 0 до 4), далі для кожної пацієнтки підраховували суму балів за перерахованими

вище симптомами з подальшим визначенням ступеня тяжкості захворювання шляхом проведення спочатку кластерного, а потім кореляційного аналізів, де значення кожного показника оцінювали методом найменших квадратів. Значення інформаційної ентропії для факторів ризику ОП і переломів у жінок із АГ та ОЖ представлені в табл. 4.10.

Таблиця 4.10

Значення інформаційної ентропії для факторів ризику остеопорозу та переломів у жінок з артеріальною гіпертензією та ожирінням

Показник		Бали	Кількість пацієнтів	Достовірність	Інформаційна ентропія	
1		2	3	4	5	6
АТ, мм рт. ст						
САТ	До 140	0	6	0,033	0,164	0,000
	140–149	1	42	0,533	0,484	0,484
	150–159	2	27	0,283	0,516	1,031
	160–179	3	5	0,083	0,299	0,896
	≥180	4	-	-	-	-
ДАТ	До 90	0	10	0,083	0,299	0,000
	90–94	1	40	0,467	0,513	0,513
	95–99	2	24	0,233	0,490	0,980
	100–109	3	6	0,133	0,388	1,163
	≥110	4	-	-	-	-
ІМТ, кг/м ²	18,5–24,9	0	-	-	-	-
	25–29,9	1	17	0,133	0,388	0,388
	30,0–34,9	2	48	0,433	0,523	1,046
	35,0–39,9	3	15	0,367	0,531	1,592
	≥40	4	-	-	-	-
МЩКТ	Від +1 до -1	0	20	0,250	0,500	0,000
	Від -1 до -2,5	1	32	0,600	0,442	0,442
	Більше 2,5	2	28	0,150	0,411	0,821
Переломи в анамнезі	Немає	0	7	0,800	0,258	0,000
	1	1	6	0,133	0,388	0,388
	2	2	2	0,033	0,164	0,327
	Більше 2	3	2	0,033	0,164	0,491

Продовження табл. 4.10

1		2	3	4	5	6
Тривалість ПМ, роки	Немає	0	0	0	0	0,000
	До 5	1	33	0,783	0,276	0,276
	Від 5 до 10	2	42	0,083	0,299	0,597
	Від 11 до 20	3	5	0,050	0,216	0,648
	Більше 20	4	–	–	–	–
Тривалість АГ, роки	До 5	1	13	0,117	0,362	0,362
	Від 5 до 10	2	49	0,533	0,484	0,967
	Від 11 до 20	3	18	0,200	0,464	1,393
	Більше 20	–	–	–	–	–
Стаж роботи, роки	Від 10 до 19	2	9	0,083	0,299	0,597
	Від 20 до 29	3	48	0,167	0,431	1,292
	Більше 30	4	23	0,717	0,344	1,378
Біль у спині та м'язах	Немає	0	9	0,150	0,411	0,000
	Помірна	1	32	0,533	0,484	0,484
	Виражена	2	17	0,283	0,516	1,031
	Сильна	3	2	0,033	0,164	0,491
Рівень 25(ОН)D у крові, нг/мл	Більше 30	0	1	0,033	0,164	0,000
	20–29	1	6	0,133	0,388	0,388
	Від 10 до 19	2	49	0,683	0,375	0,751
	Менше 10	3	24	0,150	0,411	1,232

На основі кластерного аналізу була встановлена найбільша інформаційна значущість таких показників: ІМТ, рівень 25(ОН)D, Т-критерій, тривалість АГ, рівень САТ. Далі з урахуванням коефіцієнтів, які отримані при обчисленні, була представлена формула ступеня тяжкості ОП ($\Phi_{\text{тяж}}$):

$$\varphi_{\text{тяж}} = 0,7689 \cdot \text{ІМТ} - 1,163 \cdot 25(\text{ОН})\text{D} - 10,536 \cdot \text{T-кр.} + 0,21 \cdot \text{трив.АГ} + 0,1433 / \text{САД}$$

Проведена математична обробка отриманих даних дозволила визначити і представити інтерпретацію ступеня тяжкості ОП у жінок з АГ та ОЖ, що працюють під впливом шкідливих факторів виробництва (табл. 4.11).

Таблиця 4.11

Значення показника ступеня тяжкості остеопорозу
для жінок з артеріальною гіпертензією та ожирінням

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

Кореляційна залежність основних показників зображена на рис. 4.21–4.25. Виявлено сильний кореляційний зв'язок між тяжкістю ОП і ІМТ ($r=0,908$; $p<0,001$), див. рис. 4.21; тяжкістю ОП і рівнем 25(ОН)D у сироватці крові ($r=0,998$; $p<0,001$), див. рис. 4.22; тяжкістю ОП і Т-критерієм ($r=0,977$; $p<0,001$), див. рис. 4.23; тяжкістю ОП і тривалістю АГ ($r=0,945$; $p<0,001$), див. рис. 4.24 та тяжкістю ОП і рівнем САД ($r=0,988$; $p<0,001$), див. рис. 4.25.

Аналіз показника $\varphi_{\text{тяж}}$ у 31 (38,75 %) жінки І групи становив $8,27 \pm 2,20$ та відповідав задовільному стану КТ, у 38 (47,5 %) жінок $\varphi_{\text{тяж}}$ був середнього ступеня тяжкості ($36,09 \pm 1,74$), у 8 (10 %) жінок $\varphi_{\text{тяж}}$ тяжкого ступеня ($61,35 \pm 1,31$) та у 3 (3,75 %) жінок $\varphi_{\text{тяж}}$ був вкрай тяжкого ступеня – ($86,30 \pm 1,18$). У ІІ групі 29 (48,3 %) жінок мали задовільний стан КТ ($5,33 \pm 2,04$), у 26 (43,4 %) жінок $\varphi_{\text{тяж}}$ відповідав середньому ступеню тяжкості ($32,25 \pm 1,48$) та у 5 (8,3 %) жінок $\varphi_{\text{тяж}}$ був тяжкого ступеня ($57,99 \pm 1,30$) (табл. 4.12).

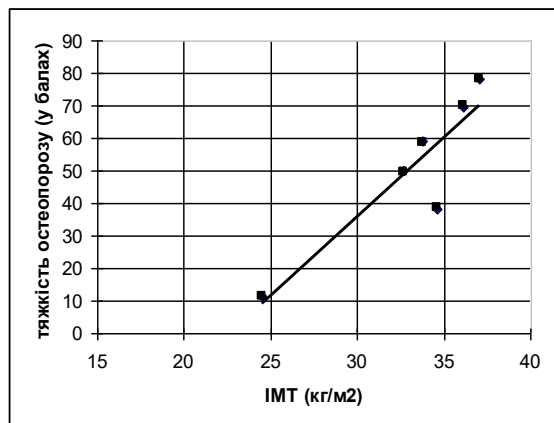


Рис. 4.21

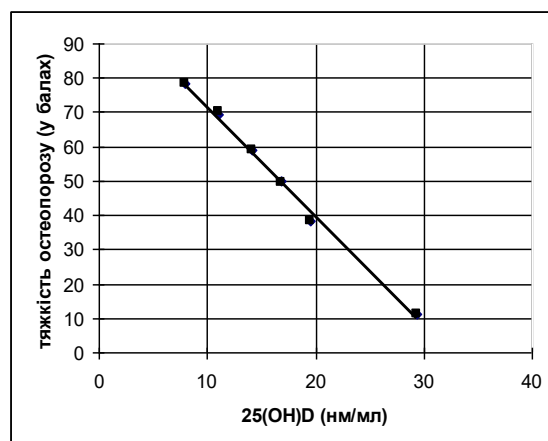


Рис. 4.22

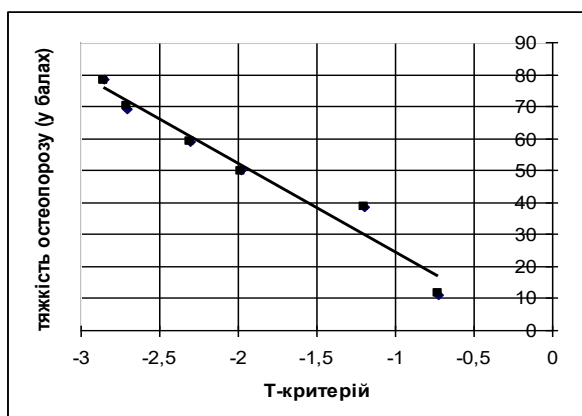


Рис. 4.23

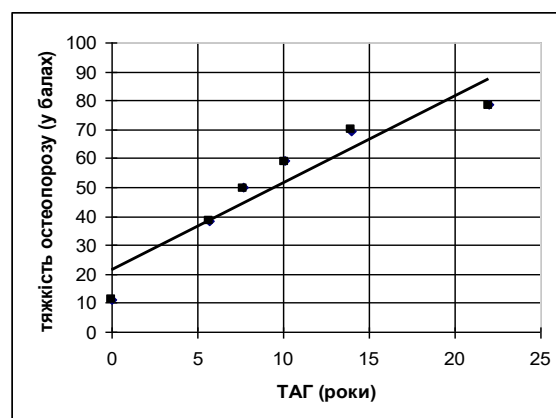


Рис. 4.24

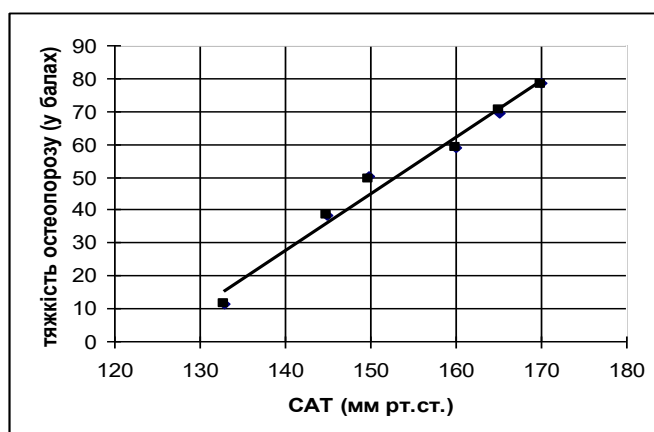


Рис. 4.25

Таблиця 4.12

Ступінь тяжкості остеопорозу у жінок
з артеріальною гіпертензією та ожирінням

Показник $\phi_{\text{тяж}}$	I група, n=80	II група, n=60	p
Задовільний стан КТ	8,27±2,20	5,33±2,04	<0,01
Середній ступінь тяжкості	36,09±1,74	32,25±1,48	<0,01
Тяжкий ступінь	61,35±1,31	57,99±1,30	<0,01
Вкрай тяжкий ступінь	86,30±1,18	-	-

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

Таким чином, запропонований спосіб дозволяє з урахуванням додаткових факторів ризику розвитку ОП оцінювати ступінь тяжкості структурно-функціональних порушень КТ у жінок із АГ та ОЖ, які працюють у ШФВ, дає можливість своєчасно проводити індивідуальне і диференційоване лікування та профілактику ОП, що дозволить значно знизити показники виробничого травматизму, кількість пацієнток із втратою працездатності та інвалідності (Патенти України на винахід № 117887 від 10.10.2018 р. та корисну модель № 125684 від 25.05.2018 р.).

Загальні підсумки до розділу 4:

У робітниць з АГ та ОЖ виявлені метаболічні зміни у вигляді порушення ліпідного обміну, що проявляються дисліпідемією (підвищенням рівня ЗХС та ХС ЛПНЩ і зниження ХС ЛПВЩ) і вуглеводного обміну – гіперінсулінемією та інсулінорезистентністю. Причому більш виражені зміни реєструвалися у жінок, що працюють під впливом ШФВ ($p < 0,05$).

Частота ДВД та НВД у робітниць з АГ та ОЖ, що працюють на шкідливому виробництві, була достовірно вищою порівняно з групою жінок, які не працюють у ШФВ (ДВД – 91,2 та 76,6 % ($p < 0,05$) відповідно; НВД – 7,5 і 20 % ($p < 0,05$) відповідно; ОВД – 1,3 та 3,3 % ($p < 0,05$) відповідно).

Встановлені достовірні кореляційні зв'язки між рівнем 25(OH)D і тривалістю АГ, рівнем САТ, тривалістю ПМ та ІМТ.

У робітниць з АГ та ОЖ, що працюють на шкідливому виробництві, виявлено порушення фосфорно-кальцієвого обміну (гіперкальціємія та гіпофосфатемія). Встановлена залежність між змінами у фосфорно-кальцієвому обміні та виробничим стажем роботи ($p < 0,05$).

У жінок з АГ та ОЖ у ПМ виявлено порушення процесів кісткового ремоделювання з переважанням кісткової резорбції на тлі сповільненого формування КТ ($p < 0,05$). Причому достовірно ($p < 0,05$) виражені зміни виявлені у жінок, які працюють під впливом ШФВ, що свідчить про негативний вплив факторів виробництва на кісткове ремоделювання.

Виявлений дисбаланс у системі остеокластогенезу проявляється достовірним ($p < 0,05$) зниженням рівня OPG у жінок з АГ та ОЖ. Однак достовірно нижчі показники OPG реєструвалися у жінок з АГ та ОЖ, що працюють на шкідливому виробництві.

У жінок з АГ та ОЖ, що працюють під впливом ШФВ, частота зниженої МЦКТ (ОП та Оп) становила 35 і 40 %, що достовірно вище ($p < 0,05$) порівняно з жінками, робота яких не пов'язана зі шкідливими умовами трудової діяльності (18,3 і 35 % відповідно).

Встановлено, що АГ, ОЖ, ШФВ виступають незалежними факторами ризику зниженої МЦКТ.

Аналіз клінічних факторів ризику розвитку ОП дозволив розробити математичну модель оцінки ступеня тяжкості ОП ($\phi_{\text{тяж}}$), яка дозволяє з урахуванням додаткових факторів ризику розвитку ОП своєчасно проводити діагностику зниженої МЦКТ і моніторинг ефективності лікування та профілактики.

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

1. Ігнат'єв ОМ, Прутіян ТЛ, Добровольська ОО. Дефіцит та недостатність вітаміну D серед працюючих в несприятливих умовах жінок із метаболічним синдромом (оригінальне дослідження). *Одеський медичний журнал*. 2017;5 (163):49-53.

2. Ігнат'єв АМ, Прутіян ТЛ. Частота остеопороза и остеопении у работающих в неблагоприятных условиях производства женщин с артериальной гипертензией и ожирением. *Вісник морської медицини*. 2017;4 (77):6-13

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

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

5. Ігнат'єв ОМ, Єрмоленко ТО, Мацко ОМ, Прутіян ТЛ, Турчин МІ, Добровольська ОО, патентовласники. Спосіб визначення ступеня тяжкості остеопорозу у жінок із артеріальною гіпертензією та ожирінням, які працюють в шкідливих умовах виробництва. Патент України UA 125684. 2018 трав. 25. 7 с.

6. Прутіян ТЛ, Добровольська ОО, Шанигін АВ. Визначення змін мінеральної щільності кісткової тканини та рівня вітаміну D у робітників промислових та транспортних підприємств Півдня України, хворих на артеріальну гіпертензію та ожиріння. В: Запорожан ВМ, голов. редактор. Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених). Матеріали міжнар. наук.-практ. конф., присвяченої 100-річчю з дня

народження професора І.Г. Герцена; 27-28 квіт. 2017; Одеса, Україна. Одеса; 2017. с.183.

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

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

9. Ігнат'єв ОМ, Прутіян ТЛ. Прогностичне значення факторів ризику в розвитку остеопорозу у жінок із артеріальною гіпертензією та ожирінням. В: Гоженко АІ, редактор. Патофизиология почек и водно-солевого обмена. Материалы науч.-практ. конф.; 2018 февр. 15-16; Одесса, Украина. Одесса; 2018. с. 91-5.

10. Ігнат'єв АМ, Прутіян ТЛ. Уровень витамина D у женщин с метаболическим синдромом, работающих в неблагоприятных условиях производства. В: Акилов ХА, редактор. Метаболический синдром и другие категории дисметаболизма. Материалы респуб. междунар. науч.-практ. конф., 2018 апр. 13; Ташкент, Узбекистан. Ташкент; 2018. с. 46-7.

11. Ігнат'єв ОМ, Єрмоленко ТО, Прутіян ТЛ, Турчин МІ, Добровольська ОО, Мацко ОМ. Стан кісткової тканини у жінок постменопаузального віку з артеріальною гіпертензією та ожирінням, що працюють у несприятливих умовах

виробництва. В: Спадкоємність у веденні пацієнта з поліморбідною патологією внутрішніх органів в умовах реформування системи охорони здоров'я. Матеріали наук.-практ. конф.; 2018 квіт. 26-27 р.; Одеса, Україна. Одеський мед. журн. 2018;3 (167):70-1.

12. Ігнат'єв ОМ, Прутіян ТЛ. Особливості ліпідного обміну та стан мінеральної щільності кісткової тканини у жінок із артеріальною гіпертензією та ожирінням. В: Якименко ОО, Себов ДМ, Кравчук ОЄ, Кравчук ОЄ, Єфременкова ЛН, Ключко ВВ, Бондар ВМ, Гриценко МВ, редактори. Актуальні питання внутрішньої медицини. Матеріали ІІІ наук.-практ. кардіоревматол. конф.; 2019 трав. 7-8; Одеса, Україна. Одеса; 2019. с. 27-9.

13. Ігнат'єв ОМ, Прутіян ТЛ. Особливості кісткового ремоделювання у жінок із артеріальною гіпертензією та ожирінням, що працюють у шкідливих умовах виробництва. В: Якименко ОО, Себов ДМ, Кравчук ОЄ, Єфременкова ЛН, Ключко ВВ, Бондар ВМ, редактори. Ревматологія ХХІ століття. Матеріали наук.-практ. конф.; 2019 верес. 26-27; Одеса, Україна. Одеса: ЕкспресРеклама; 2019. с. 17-8.

РОЗДІЛ 5

РЕЗУЛЬТАТИ КОРЕКЦІЇ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОРУШЕНЬ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ МЕТАБОЛІТАМИ ВІТАМІНУ D У ЖІНОК З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА ОЖИРІННЯМ, ЩО ПРАЦЮЮТЬ ПІД ВПЛИВОМ ШКІДЛИВИХ ФАКТОРІВ ВИРОБНИЦТВА

Власні дослідження показали, що у жінок з АГ та ОЖ, які працюють на виробничих підприємствах Півдня України, ДВД виявляється у 92,3 % робітниць, а НВД – у 7,5 %. Тому метою даного розділу було оцінити ефективність комбінованої терапії метаболітами вітаміну D на МЦКТ і маркери кісткового ремоделювання у жінок в ПМ із АГ, ОЖ і ДВД або НВД.

Під спостереженням знаходилися 79 жінок в ПМ, віком від 48 до 60 років (середній вік – $(55,7 \pm 0,9)$ року) з АГ I–II стадії (тривалість АГ – $(8,2 \pm 0,7)$ року) 1–2-го ступеня, ОЖ I ступеня ($IMT = (32,33 \pm 0,62)$ кг/м²) і ДВД або НВД, які працювали під впливом ШФВ (стаж роботи – $(26,1 \pm 0,9)$ року).

Групи були стандартизовані за віком, тривалістю ПМ. В залежності від проведеного лікування їх поділено на 3 групи:

- група А (n=30) – стандартна терапія АГ, холекальциферол у дозі 4000 МО до нормалізації оптимального рівня 25(OH)D з подальшою підтримуючою дозою 1000–2000 МО протягом року й альфакальцидол по 1 мкг 1 раз на добу протягом року;
- група В (n=30) – стандартна терапія АГ та холекальциферол у дозі 4000 МО на добу до нормалізації оптимального рівня 25(OH)D з подальшою підтримуючою дозою 1000–2000 МО протягом року;
- група контролю С (n=19) – стандартна терапія АГ.

5.1 Динаміка клінічних змін

Результати дослідження показали, що під впливом лікування у робітниць групи А та групи В відмічалось зменшення кількості скарг у цілому, проте у

жінок групи А спостерігалась достовірно ($p<0,05$) більш виражена динаміка суб'єктивних даних порівняно з жінками групи В (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

Динаміка скарг у групах дослідження через 6 та 12 місяців

Скарги	Термін	Група					
		Група А, n=30		Група В, n=30		Група С, n=19	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Головний біль	До лікування	16	53,3	14	46,7	10	52,6
	Через 6 міс.	10	33,3	11	36,7	10	52,6
	Через 12 міс.	6	20	8	26,7	12	63,2
Психоемоційні порушення	До лікування	18	60	19	63,3	12	63,2
	Через 6 міс.	13	43,3	16	53,3	13	68,4
	Через 12 міс.	9	30	12	40	12	63,2
Порушення сну	До лікування	13	43,3	12	40	8	42,1
	Через 6 міс.	11	36,7	10	33,3	7	36,8
	Через 12 міс.	7	23,3	8	26,7	9	47,3
Біль у м'язах	До лікування	24	80	22	73,3	14	73,6
	Через 6 міс.	12	40	20	66,7	14	73,6
	Через 12 міс.	8	26,6	15	50	16	84,2
Біль у кістках та хребті	До лікування	13	43,3	13	43,3	8	42,1
	Через 6 міс.	10	33,3	12	40	8	42,1
	Через 12 міс.	7	23,3	11	36,7	9	47,3
Страх падіння	До лікування	18	60	17	56,7	10	52,6
	Через 6 міс.	12	40	16	53,3	13	68,4
	Через 12 міс.	9	30	14	48,4	14	73,7

Наведені у табл. 5.1 дані показують, що у робітниць групи А та групи В спостерігалось достовірне ($p<0,05$) зменшення скарг, які, за даними літератури, можуть бути пов'язані з ДВД або НВД, а саме: наявність болів у м'язах, у кістках і хребті та страх падіння. Однак у жінок групи А, які знаходилися на комбінованій терапії метаболітами вітаміну D (холекальциферол і альфакальцидол),

спостерігалась більш виражена ($p<0,05$) динаміка скарг порівняно з жінками групи В. Збільшення частоти скарг у жінок групи С свідчить про роль вітаміну D у розвитку змін з боку КМС та демонструє необхідність своєчасної діагностики DBD або HBD і своєчасної корекції.

Початкові показники інтенсивності больового синдрому, за даними ВАШ, у групі А становили $(5,93\pm0,80)$ бала, у групі В – $(5,87\pm0,70)$ бала, у групі С – $(5,82\pm0,80)$ бала ($p>0,05$).

За 6 міс. показник ВАШ зменшився у жінок групи А до $(3,2\pm0,5)$ бала ($p<0,05$), у групі В – до $(4,7\pm0,6)$ бала ($p<0,05$), через 12 міс. показник ВАШ у групі А був $(1,8\pm0,5)$ бала ($p<0,05$), у групі В – $(4,1\pm0,6)$ бала ($p<0,05$). У групі С виявлено зростання показника ВАШ через 6 міс. до $(6,2\pm0,7)$ бала, через 12 міс. – до $(6,7\pm0,5)$ бала (рис. 5.1).

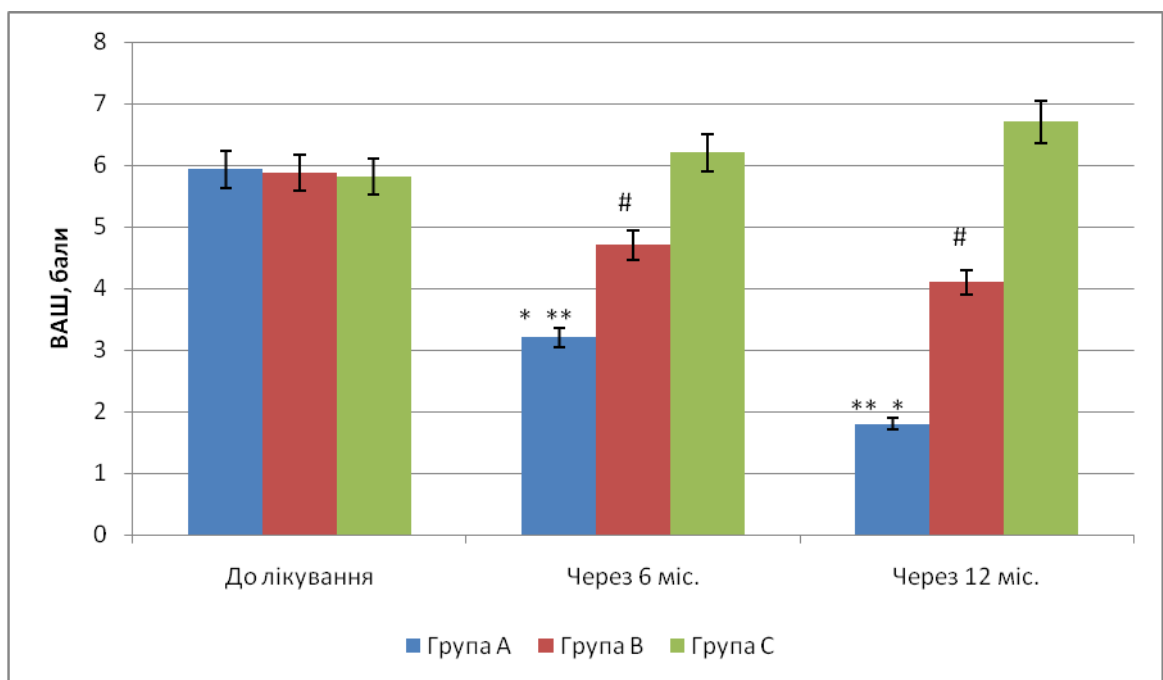


Рис. 5.1 Динаміка візуальної аналогової шкали через 6 та 12 місяців

Примітки:

1. * – достовірність різниці між показниками групи А та В, $p<0,05$;
2. ** – достовірність різниці між показниками групи А та С, $p<0,05$;
3. # – достовірність різниці між показниками групи В та С, $p<0,05$.

Аналіз антропометричних показників не показав достовірного ($p>0,05$) зниження показників ІМТ та зменшення індексу ОТ/ОС у жінок досліджуваних груп на тлі проведеного лікування, що свідчить про відсутність впливу метаболітів вітаміну D на динаміку зниження маси тіла у жінок із АГ та ОЖ, які працюють під впливом ШФВ (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

Динаміка антропометричних показників через 6 та 12 місяців

Показник	Термін	Група А, n=30	Група В, n=30	Група С, n=19	p
Зріст, см	До лікування	162,3±1,2	164,5±1,3	163,8±1,3	>0,05
	Через 6 міс.	162,2±1,2	164,1±1,2	163,5±1,3	>0,05
	Через 12 міс.	162,3±1,3	164,1±1,2	163,5±1,2	>0,05
Маса тіла, кг	До лікування	87,6±1,8	88,3±1,7	86,7±1,5	>0,05
	Через 6 міс.	89,3±1,7	87,3±1,8	87,4±1,8	>0,05
	Через 12 міс.	86,4±1,9	87,9±1,6	88,6±1,8	>0,05
ІМТ, кг/м ²	До лікування	32,04±0,50	32,45±0,70	31,98±0,50	>0,05
	Через 6 міс.	32,85±0,40	32,38±0,8	32,4±0,6	>0,05
	Через 12 міс.	32,80±0,50	32,6±0,6	32,54±0,40	>0,05
Індекс ОТ/ОС	До лікування	1,02±0,02	1,03±0,02	1,02±0,03	>0,05
	Через 6 міс.	1,02±0,01	1,02±0,02	1,02±0,01	>0,05
	Через 12 міс.	1,02±0,02	1,03±0,01	1,03±0,02	>0,05

Примітка. p – достовірність різниці показників між групами

Отже, запропонована терапія ДВДу жінок з АГ та ОЖ, що працюють під впливом ШФВ, сприяє зниженню ($p<0,05$) кількості скарг, зменшує інтенсивність больового синдрому за даними ВАШ. Однак не виявлено впливу запропонованих методів лікування на зниження ІМТ та зменшення індексу ОТ/ОС. Отримані результати демонструють необхідність своєчасної діагностики ДВД у даної категорії жінок і проведення своєчасного лікування.

5.2 Динаміка показників фосфорно-кальцієвого обміну та біохімічних маркерів кісткового ремоделювання

Рівень 25(OH)D у групах дослідження до лікування відповідав DBD та HBD та достовірно ($p>0,05$) не відрізнявся (група А – $(15,14\pm 1,96)$ нг/мл, у групі В – $(15,06\pm 1,69)$ нг/мл, у групі С – $(15,56\pm 1,85)$ нг/мл).

Рівень ПТГ до лікування у групах дослідження достовірно ($p>0,05$) не відрізнявся: у групі А – $(42,84\pm 1,59)$ нг/мл, у групі В – $(43,07\pm 1,39)$ нг/мл, у групі С – $(41,19\pm 1,34)$ нг/мл.

Вміст кальцію загального до лікування в групах дослідження достовірно ($p>0,05$) не відрізнявся: у групі А – $(2,51\pm 0,02)$ ммоль/л, у групі В – $(2,49\pm 0,02)$ ммоль/л, у групі С – $(2,50\pm 0,03)$ ммоль/л.

До лікування вміст кальцію іонізованого у групах дослідження достовірно ($p>0,05$) не відрізнявся: у групі А – $(1,34\pm 0,02)$ ммоль/л, у групі В – $(1,32\pm 0,03)$ ммоль/л, у групі С – $(1,33\pm 0,02)$ ммоль/л.

Рівень фосфору до лікування в групах дослідження достовірно ($p>0,05$) не відрізнявся: у групі А – $(0,95\pm 0,02)$ ммоль/л, у групі В – $(0,98\pm 0,01)$ ммоль/л, у групі С – $(0,97\pm 0,02)$ ммоль/л (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

Стан фосфорно-кальцієвого обміну в групах дослідження до лікування, ($M\pm m$)

Показник	Група дослідження			p
	Група А, n=30	Група В, n=30	Група С, n=19	
25(OH)D, нг/мл	$15,14\pm 1,96$	$15,06\pm 1,69$	$15,56\pm 1,85$	$>0,05$
ПТГ, пг/мл	$42,84\pm 1,59$	$43,07\pm 1,39$	$41,19\pm 1,34$	$>0,05$
Кальцій загал., ммоль/л	$2,51\pm 0,02$	$2,49\pm 0,02$	$2,50\pm 0,03$	$>0,05$
Кальцій іоніз., ммоль/л	$1,34\pm 0,02$	$1,32\pm 0,03$	$1,33\pm 0,02$	$>0,05$
Фосфор, ммоль/л	$0,95\pm 0,02$	$0,98\pm 0,01$	$0,97\pm 0,02$	$>0,05$

Примітка. p – достовірність різниці показників між групами.

Маркер кісткової резорбції СТх до лікування в групах дослідження достовірно ($p>0,05$) не відрізнявся: у групі А – $(0,684\pm0,085)$ ммоль/л, у групі В – $(0,675\pm0,084)$ ммоль/л, у групі С – $(0,679\pm0,086)$ ммоль/л.

Маркер формування КТ ОК до лікування в групах дослідження достовірно ($p>0,05$) не відрізнявся: у групі А – $(13,81\pm1,51)$ нг/мл, у групі В – $(13,77\pm1,44)$ нг/мл, у групі С – $(13,75\pm1,52)$ нг/мл.

Рівень ОРГ до лікування в групах дослідження достовірно ($p>0,05$) не відрізнявся: у групі А – $(1,47\pm0,19)$ пмоль/л, у групі В – $(1,48\pm0,19)$ пмоль/л, у групі С – $(1,46\pm0,19)$ пмоль/л.

За даними Т-критерію, МЩКТ достовірно до лікування в групах дослідження ($p>0,05$) не відрізнялася: у групі А – $(-2,34\pm0,52)$ SD, у групі В – $(-2,28\pm0,48)$ SD, у групі С – $(-2,29\pm0,5)$ SD.

Показник SOS до лікування в групах дослідження достовірно ($p>0,05$) не відрізнявся: у групі А – $(1516,73\pm6,25)$ м/с, у групі В – $(1518,32\pm7,44)$ м/с, у групі С – $(1517,47\pm7,83)$ м/с (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

Характеристика структурно-функціонального стану
кісткової тканини у групах дослідження до лікування, ($M\pm m$)

Показник	Група дослідження			p
	Група А, n=30	Група В, n=30	Група С, n=19	
СТх, нг/мл	$0,684\pm0,085$	$0,675\pm0,084$	$0,679\pm0,086$	$>0,05$
ОК, нг/мл	$13,81\pm1,51$	$13,77\pm1,44$	$13,75\pm1,52$	$>0,05$
ОРГ, пмоль/л	$1,47\pm0,19$	$1,48\pm0,19$	$1,46\pm0,19$	$>0,05$
Т-критерій, SD	$-2,34\pm0,52$	$-2,33\pm0,48$	$-2,35\pm0,5$	$>0,05$
SOS	$1516,73\pm6,25$	$1518,32\pm7,44$	$1517,47\pm7,83$	$>0,05$

Примітка. p – достовірність різниці показників між групами.

На фоні проведеної терапії у жінок групи А рівень 25(OH)D через 3 міс. лікування становив $(25,85\pm1,41)$ нг/мл ($p<0,05$), у групі В – $(24,91\pm1,28)$ нг/мл

($p < 0,05$), у групі С – ($15,99 \pm 1,81$) нг/мл; через 6 міс. рівень 25(OH)D в А групі – ($34,79 \pm 1,65$) нг/мл ($p < 0,05$), у групі В – ($32,43 \pm 1,72$) нг/мл ($p < 0,05$), у групі С – ($16,21 \pm 1,70$) нг/мл; через 12 міс. рівень 25(OH)D у групі А становив ($38,66 \pm 1,51$) нг/мл ($p < 0,05$), у групі В – ($34,86 \pm 1,33$) нг/мл ($p < 0,05$), у групі С – ($16,07 \pm 1,54$) нг/мл. Сезонний фактор не враховувався у зв'язку з особливостями трудового процесу (рис. 5.2).

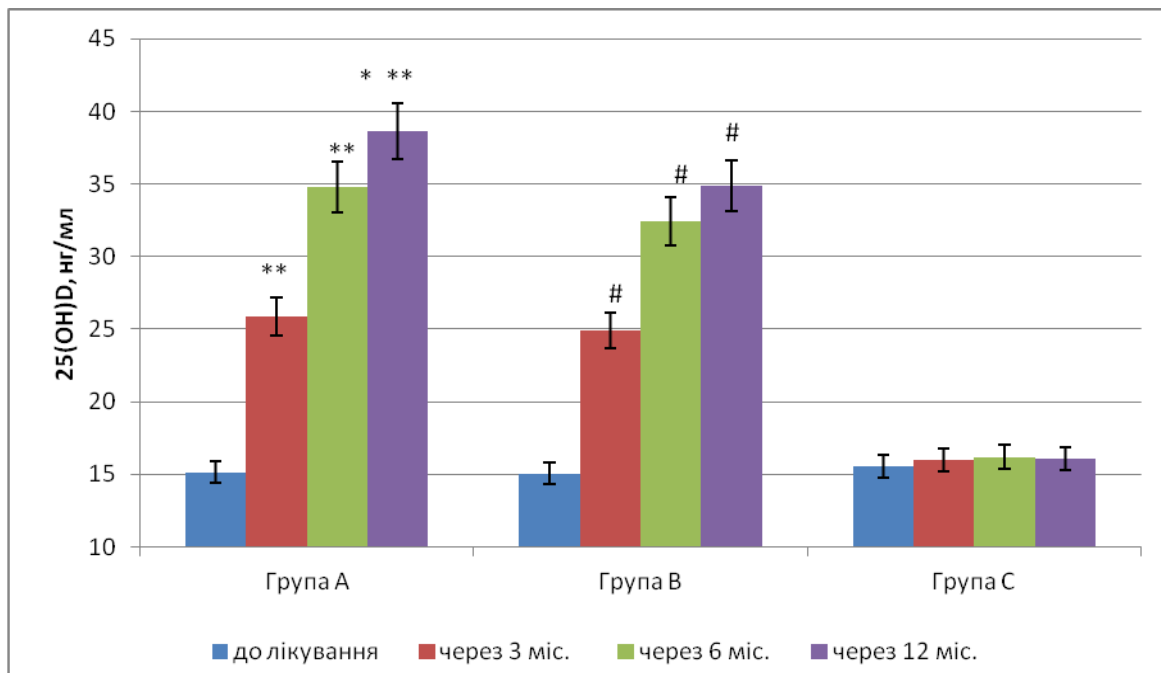


Рис. 5.2 Динаміка 25-гідроксивітаміну D через 3, 6 та 12 місяців

Примітки:

1. * – достовірність різниці між показниками групи А та В, $p < 0,05$;
2. ** – достовірність різниці між показниками групи А та С, $p < 0,05$;
3. # – достовірність різниці між показниками групи В та С, $p < 0,05$.

Результати аналізу динаміки рівня 25(OH)D, подані на рис. 5.2, показали, що у жінок групи А і групи В, порівняно з групою С, вживання вітаміну D протягом 12 міс. привело до достовірного ($p < 0,05$) підвищення рівня 25(OH)D у сироватці крові. Виявлена достовірна ($p < 0,05$) тенденція до більшого зростання рівня 25(OH)D через 12 міс. у жінок групи А, які приймали комбіновану терапію (холекальциферол і альфакальцидол) порівняно з жінками групи В, які приймали тільки холекальциферол.

Через 6 міс. лікування відмічалось зниження рівня ПТГ: в А групі до $(35,36 \pm 1,13)$ пг/мл ($p < 0,05$), у групі В – до $(38,73 \pm 1,12)$ пг/мл ($p > 0,05$), в групі С показник ПТГ становив $(40,02 \pm 1,12)$ пг/мл; через 12 міс. рівень ПТГ у групі А дорівнював $(33,17 \pm 1,14)$ пг/мл ($p < 0,05$), у групі В – $(36,29 \pm 1,15)$ пг/мл ($p < 0,05$), в групі С – $(39,66 \pm 1,17)$ пг/мл (рис. 5.3).

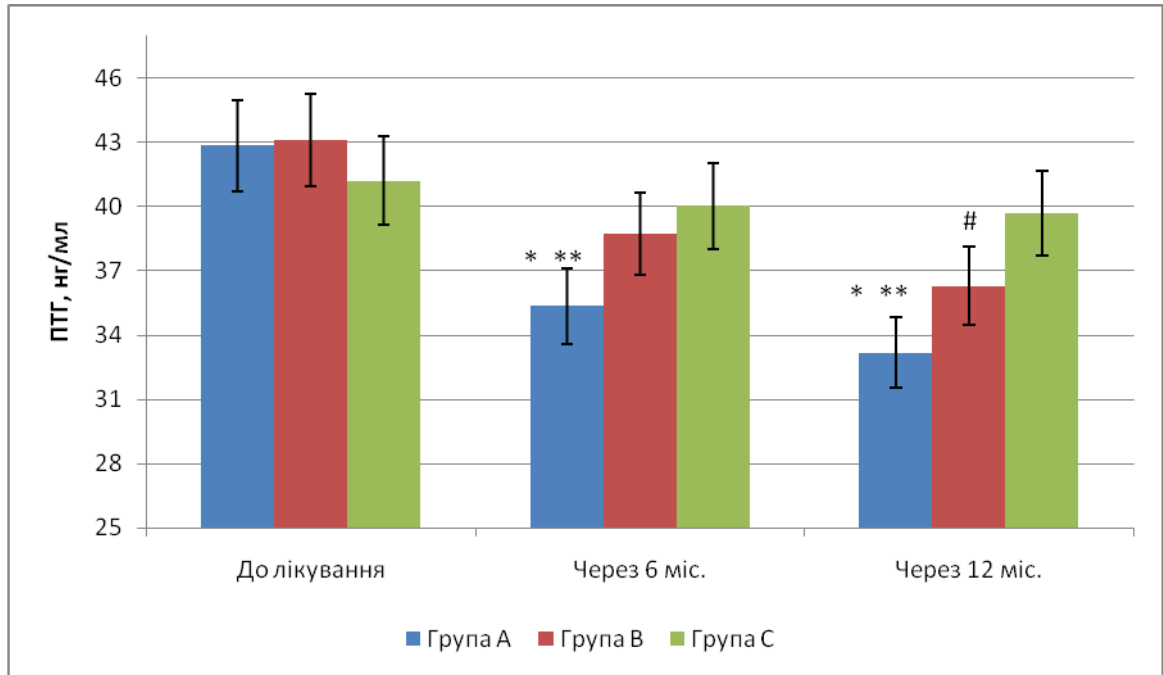


Рис. 5.3 Динаміка паратгормону через 6 та 12 місяців

Примітки:

1. * – достовірність різниці між показниками групи А та В, $p < 0,05$;
2. ** – достовірність різниці між показниками групи А та С, $p < 0,05$;
3. # – достовірність різниці між показниками групи В та С, $p < 0,05$.

Результати дослідження, продемонстровані на рис. 5.3, показують достовірне ($p < 0,05$) зниження рівня ПТГ у групах А та В, порівняно з групою С. Однак у жінок групи А, що знаходилися на комбінованому лікуванні (холекальциферол і альфакальцидол), виявлено більш виражене достовірне ($p < 0,05$) зниження ПТГ, порівняно з жінками групи В, які приймали лише холекальциферол. Отримані дані підтверджують залежність рівня ПТГ від рівня забезпеченості 25(ОН)D, про що свідчать численні наукові дослідження [142, 152].

Рівень загального кальцію через 6 міс. мав тенденцію до зниження: у групі А до $(2,43 \pm 0,03)$ ммоль/л ($p < 0,05$), у групі В – до $(2,42 \pm 0,02)$ ммоль/л ($p < 0,05$), у групі С – до $(2,52 \pm 0,02)$ ммоль/л; через 12 міс. рівень загального кальцію у групі А становив $(2,33 \pm 0,02)$ ммоль/л ($p < 0,05$), у групі В – до $(2,35 \pm 0,02)$ ммоль/л ($p < 0,05$), у групі С – до $(2,51 \pm 0,02)$ ммоль/л.

Через 6 міс. виявлено зниження рівня кальцію іонізованого у групі А до $(1,27 \pm 0,01)$ ммоль/л ($p < 0,05$), у групі В – до $(1,28 \pm 0,02)$ ммоль/л ($p < 0,05$), у групі С – до $(1,33 \pm 0,02)$ ммоль/л; через 12 міс. рівень кальцію іонізованого у групі А становив $(1,21 \pm 0,02)$ ммоль/л ($p < 0,05$), у групі В – $(1,24 \pm 0,01)$ ммоль/л ($p < 0,05$), у групі С – $(1,35 \pm 0,02)$ ммоль/л.

Рівень фосфору на тлі проведеного лікування через 6 міс. мав тенденцію до підвищення в групі А до $(1,02 \pm 0,02)$ ммоль/л ($p < 0,05$), в групі В – до $(1,01 \pm 0,02)$ ммоль/л ($p < 0,05$), в групі С – до $(0,95 \pm 0,01)$ ммоль/л; через 12 міс. в групі А – до $(1,05 \pm 0,02)$ ммоль/л ($p < 0,05$), в групі В – до $(1,04 \pm 0,02)$ ммоль/л ($p < 0,05$), в групі С – до $(0,94 \pm 0,02)$ ммоль/л (табл. 5.5).

Дані, представлені в табл. 5.5, демонструють достовірний ($p < 0,05$) позитивний вплив терапії на рівень загального та іонізованого кальцію у жінок групи А та групи В, порівняно з групою С, де рівень загального та іонізованого кальцію не зазнав достовірних змін ($p > 0,05$). Рівень фосфору у жінок групи А та групи В мав тенденцію до достовірного ($p < 0,05$) підвищення, порівняно з жінками групи С, де рівень фосфору достовірно не змінювався ($p > 0,05$).

Рівень СТх через 3 міс. лікування в А групі становив $(0,533 \pm 0,088)$ нг/мл ($p < 0,05$), у групі В – $(0,604 \pm 0,098)$ нг/мл ($p < 0,05$). Через 6 міс. рівень СТх у групі А дорівнював $(0,474 \pm 0,072)$ нг/мл ($p < 0,05$), у групі В – $(0,563 \pm 0,083)$ нг/мл ($p < 0,05$). У жінок групи С відмічали збільшення маркера СТх через 3 міс. до $(0,705 \pm 0,094)$ нг/мл ($p < 0,05$) і через 6 міс. – до $(0,735 \pm 0,092)$ нг/мл ($p < 0,05$) (рис. 5.4).

Таблиця 5.5

Динаміка показників фосфорно-кальцієвого обміну
через 6 та 12 місяців ($M \pm m$)

Показник	Термін	Група А, n=30	Група В, n=30	Група С, n=19	p
Загальний кальцій, ммоль/л	До лікування	2,51±0,02	2,49±0,02	2,50±0,03	$p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
	Через 6 міс.	2,43±0,03	2,42±0,02	2,52±0,02	$p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$
	Через 12 міс.	2,33±0,01	2,35±0,02	2,51±0,02	$p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$
Кальцій іонізований, ммоль/л	До лікування	1,34±0,02	1,32±0,03	1,33±0,02	$p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
	Через 6 міс.	1,27±0,01	1,28±0,02	1,33±0,02	$p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$
	Через 12 міс.	1,21±0,02	1,24±0,01	1,35±0,02	$p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$
Фосфор, ммоль/л	До лікування	0,95±0,02	0,98±0,01	0,97±0,02	$p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
	Через 6 міс.	1,02±0,02	1,01±0,02	0,95±0,01	$p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$
	Через 12 міс.	1,05±0,02	1,04±0,02	0,94±0,02	$p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$

Примітки:

1. p_1 – достовірність різниці між показниками А та В групи;
2. p_2 – достовірність різниці між показниками А та С групи;
3. p_3 – достовірність різниці між показниками В та С групи.

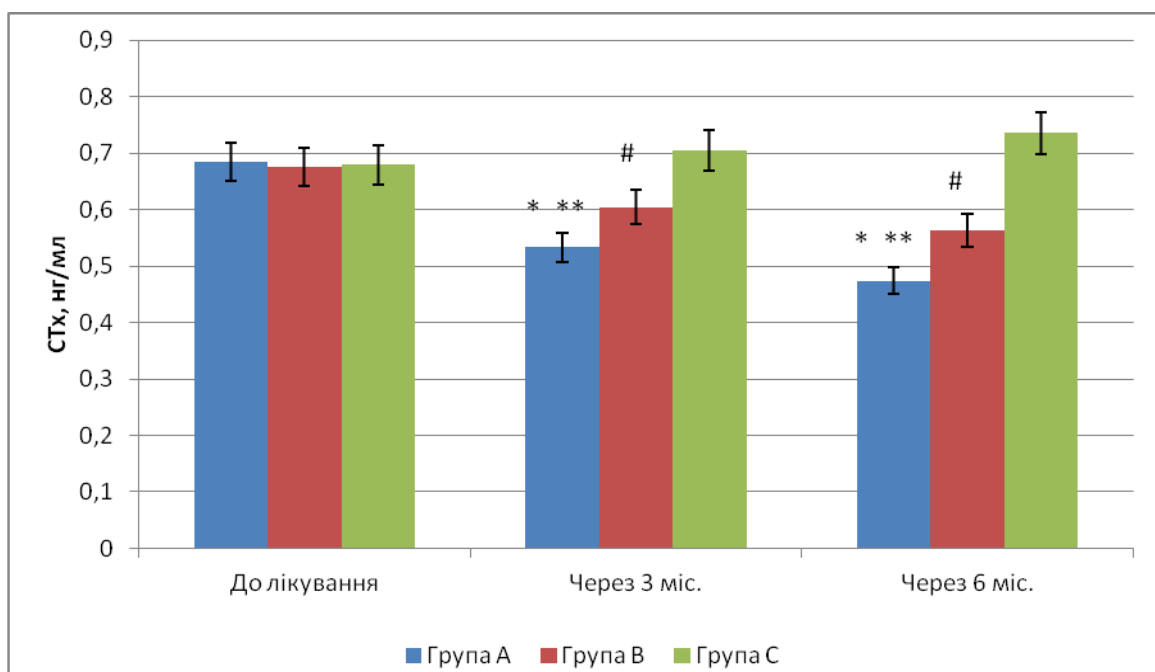


Рис. 5.4 Динаміка С-телопептиду колагену І типу через 3 та 6 місяців

Примітки:

1. * – достовірність різниці між показниками групи А та В, $p < 0,05$;
2. ** – достовірність різниці між показниками групи А та С, $p < 0,05$;
3. # – достовірність різниці між показниками групи В та С, $p < 0,05$.

Результати дослідження, представлені на рис. 5.5, показали, що в групі А та групі В, порівняно з групою С, застосування препаратів вітаміну D приводило через 6 міс. до зниження ($p < 0,05$) рівня маркера кісткової резорбції СТх. Причому достовірно ($p < 0,05$) більше зниження маркера СТх у жінок групи А, які приймали комбіновану терапію (холекальциферол і альфакальцидол), порівняно з групою В, де робітниці приймали лише холекальциферол. Крім того, у жінок групи С, які знаходилися тільки на стандартній терапії АГ і не приймали препарати вітаміну D, виявлено достовірне ($p < 0,05$) зростання рівня маркера СТх.

Рівень маркера формування КТ ОК через 6 міс. в групі А становив $(15,23 \pm 1,60)$ нг/мл ($p > 0,05$), у групі В – $(14,40 \pm 1,48)$ нг/мл ($p > 0,05$), у групі С – $(13,68 \pm 1,53)$ нг/мл; через 12 міс. Рівень ОК в групі А дорівнював $(16,83 \pm 1,54)$ нг/мл ($p < 0,05$), у групі В – $(15,02 \pm 1,50)$ нг/мл ($p < 0,05$), у групі С – $(13,16 \pm 1,49)$ нг/мл (рис. 5.5).

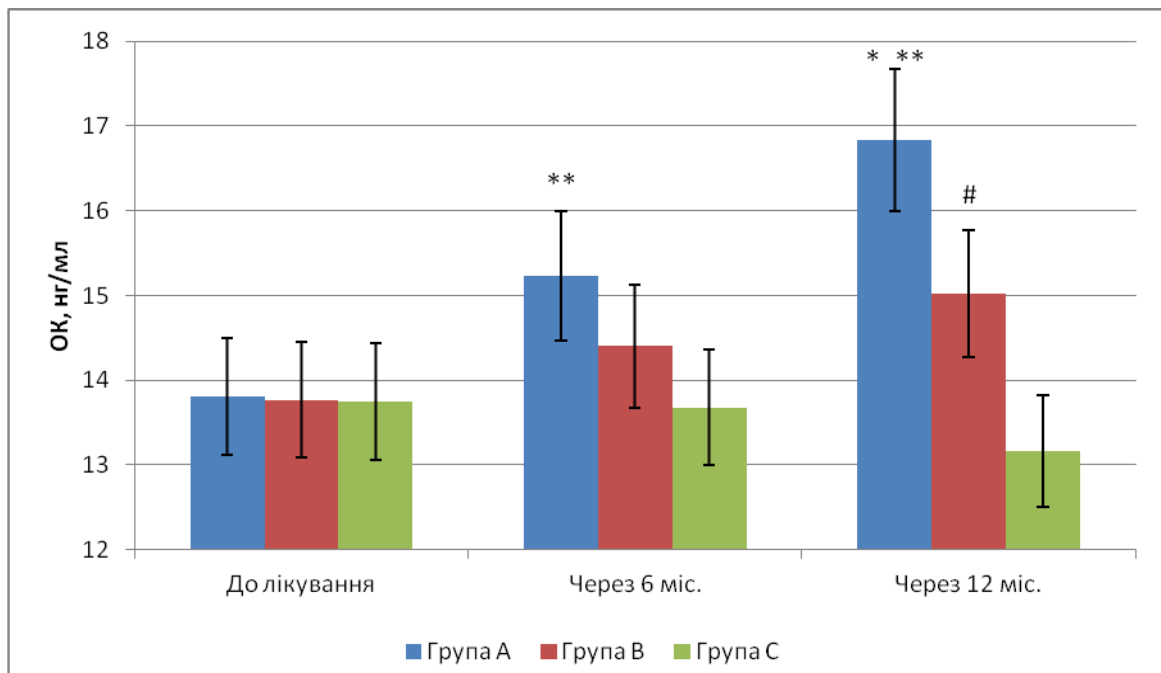


Рис. 5.5 Динаміка остеокальцину через 6 та 12 місяців

Примітки:

1. * – достовірність різниці між показниками групи А та В, $p < 0,05$;
2. ** – достовірність різниці між показниками групи А та С, $p < 0,05$;
3. # – достовірність різниці між показниками групи В та С, $p < 0,05$.

Аналіз маркера ОК, поданого на рис. 5.5, показав достовірне ($p < 0,05$) підвищення через 12 міс. показника ОК у жінок групи А та групи В, порівняно з групою С, де встановлено достовірне ($p < 0,05$) зниження ОК. Крім того, виявлена достовірна ($p < 0,05$) тенденція до збільшення рівня ОК у жінок групи А, які знаходилися на комбінованій терапії препаратами вітаміну D, порівняно з жінками групи В, що знаходилися на монотерапії препаратом вітаміну D.

Через 6 міс. лікування в групі А рівень OPG становив ($2,04 \pm 0,17$) пмоль/л ($p < 0,05$), у групі В – ($1,85 \pm 0,17$) пмоль/л ($p < 0,05$), у групі С – ($1,45 \pm 0,18$) пмоль/л; через 12 міс. рівень OPG в групі А дорівнював ($2,53 \pm 0,16$) пмоль/л ($p < 0,05$), у групі В – ($2,26 \pm 0,18$) пмоль/л ($p < 0,05$), у групі С – ($1,47 \pm 0,18$) пмоль/л (рис. 5.6).

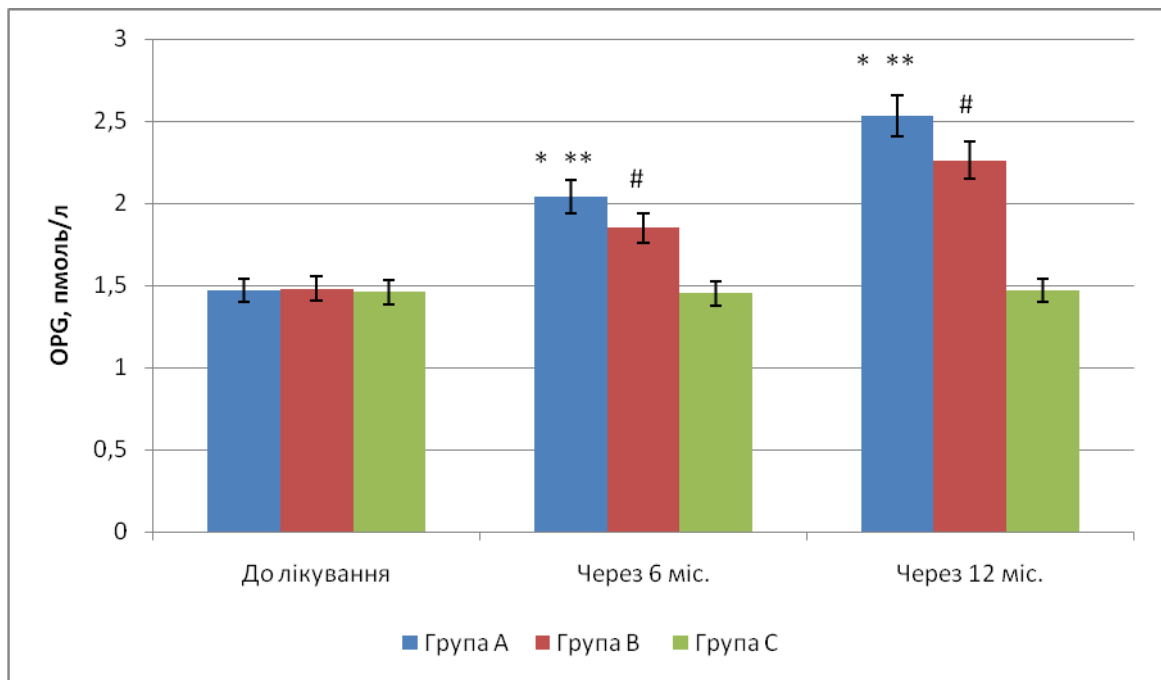


Рис. 5.6 Динаміка остеопротегерину через 6 та 12 місяців

Примітки:

1. * – достовірність різниці між показниками групи А та В, $p < 0,05$;
2. ** – достовірність різниці між показниками групи А та С, $p < 0,05$;
3. # – достовірність різниці між показниками групи В та С, $p < 0,05$.

Результати аналізу динаміки рівня OPG, подані на рис. 5.6, демонструють, що у жінок групи А та групи В, порівняно з групою С, вживання метаболітів вітаміну D протягом 12 міс. сприяло достовірному ($p < 0,05$) підвищенню рівня OPG. Виявлене достовірне ($p < 0,05$) збільшення показника OPG у жінок, що знаходилися на комбінованій терапії (холекальциферол і альфакальцидол), порівняно з робітницями, які вживали лише холекальциферол.

Таким чином, проведене лікування показало, що в групі А і групі В, порівняно з групою С, вживання вітаміну D протягом 12 міс. сприяло достовірному підвищенню рівня 25(OH)D ($p < 0,05$) і рівня маркера формування КТ ОК ($p < 0,05$). На тлі проведеного лікування відмічалось підвищення рівня OPG ($p < 0,05$). Дана терапія приводила до зниження рівня СТх ($p < 0,05$) у жінок групи А і В, порівняно з групою С, а також до зниження рівня ПТГ ($p < 0,05$).

Крім того, виявлена достовірна тенденція ($p < 0,05$) до більшого зростання показників 25(OH)D, OPG, ОК і більшого зниження рівня ПТГ і СТх через 12 міс.

У жінок групи А, які приймали комбіновану терапію (холекальциферол і альфакальцидол), порівняно з групою В, жінки якої приймали тільки холекальциферол.

5.3 Динаміка показників мінеральної щільності кісткової тканини

Аналіз показників ультразвукової денситометрії показав приріст Т-критерію за 6 міс. лікування в групі А на 2,1 % – до $(-2,29 \pm 0,44)$ SD ($p < 0,05$), в групі В на 0,9 % – до $(-2,31 \pm 0,47)$ SD ($p < 0,05$); через 12 міс. у групі А на 3,8 % – до $(-2,25 \pm 0,41)$ SD ($p < 0,05$), в групі В на 2,1 % – до $(-2,28 \pm 0,5)$ SD ($p < 0,05$).

У групі С Т-критерій через 6 міс. знизився на 1,7 % від початкового до $(-2,39 \pm 0,55)$ SD ($p < 0,05$), через 12 міс. на 3,4 % – до $(-2,45 \pm 0,56)$ SD ($p < 0,05$) (рис. 5.7).

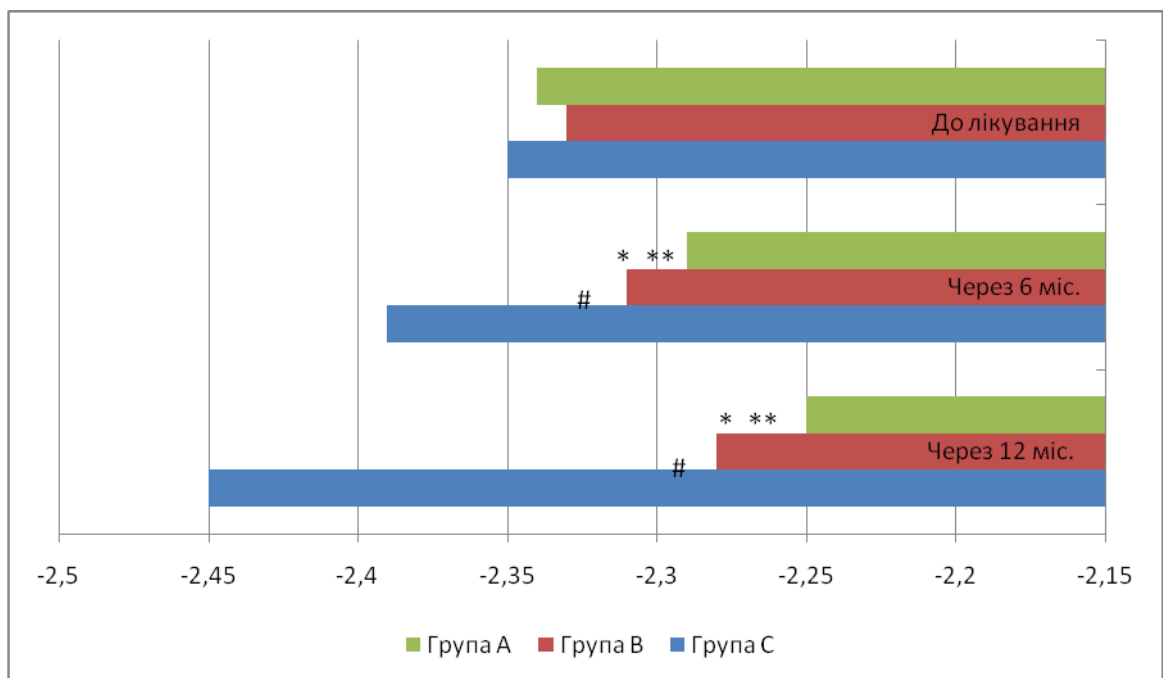


Рис. 5.7 Динаміка мінеральної щільності кісткової тканини
за даними Т-критерію через 6 та 12 місяців

Примітки:

1. * – достовірність різниці між показниками групи А та В, $p < 0,05$;
2. ** – достовірність різниці між показниками групи А та С, $p < 0,05$;
3. # – достовірність різниці між показниками групи В та С, $p < 0,05$.

Результати дослідження, представлені на рис. 5.7 показали приріст Т-критерію ($p<0,05$) через 12 міс. лікування в групі А і В порівняно з групою С. У групі С виявлено зниження МЩКТ на 3,5 % – до $(-2,37\pm0,56)$ ($p<0,05$) порівняно з початковими даними.

Через 6 міс. лікування показник SOS у групі А зріс до $(1521,43\pm7,12)$ м/с, в групі В – до $(1520,65\pm6,34)$ м/с; через 12 міс. показник SOS у групі А становив $(1530,21\pm6,74)$ м/с, у групі В – $(1523,42\pm6,73)$ м/с. В групі С показник SOS мав тенденцію до зниження через 6 міс. до $(1513,27\pm7,20)$ м/с, через 12 міс. – до $(1510,17\pm6,30)$ м/с (рис. 5.8).

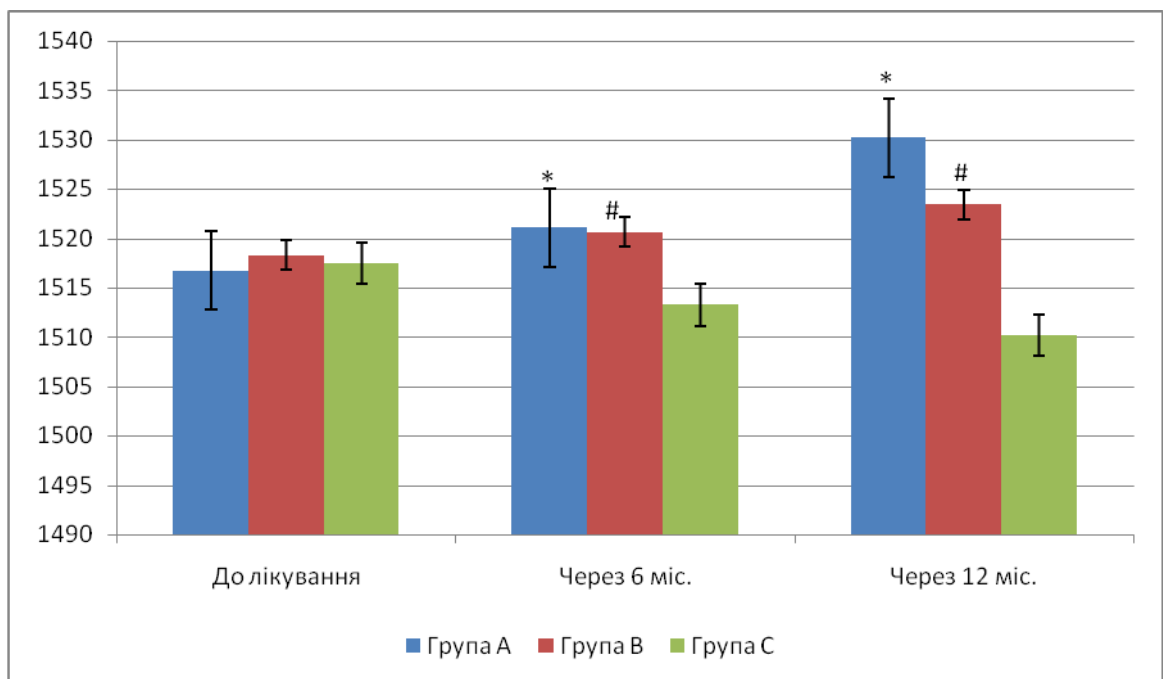


Рис. 5.8 Динаміка показника швидкості проведення ультразвуку через 6 та 12 місяців

Примітки:

1. * – достовірність різниці між показниками групи А та С, $p<0,05$;
2. # – достовірність різниці між показниками групи В та С, $p<0,05$.

Аналіз динаміки показника SOS, поданого на рис. 5.8, показав достовірне ($p<0,05$) його підвищення за 12 міс. у жінок групи А і групи В порівняно з жінками групи С. Однак у групі А збільшення показника SOS було достовірно ($p<0,05$) більшим, ніж у групі В.

Таким чином, дане дослідження виявило позитивний ($p<0,05$) вплив препаратів холекальциферолу і альфакальцидолу на МЩКТ та структуру КТ у жінок в ПМ з АГ, ОЖ та ДВД або НВД, які працювали під впливом ШФВ. Однак комбінована терапія метаболітами вітаміну D показала більш виражений позитивний ($p<0,05$) ефект на процеси кісткоутворення і МЩКТ. Також встановлено, що відсутність корекції ДВД і НВД призводить до прогресивного зниження МЩКТ.

5.4 Динаміка показників ліпідного та вуглеводного обміну у жінок із артеріальною гіпертензією та ожирінням

З метою оцінки впливу комбінованої терапії метаболітами вітаміну D на ліпідний обмін вивчали рівень ЗХС, ТГ, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, КА через 6 та 12 міс. від початку лікування.

Через 6 міс. рівень ЗХС знизився у жінок групи А до ($5,59\pm 0,13$) ммоль/л ($p<0,05$), у групі В – до ($5,97\pm 0,16$) ммоль/л ($p<0,05$); через 12 міс. рівень ЗХС в групі А становив ($5,17\pm 0,13$) ммоль/л ($p<0,05$), у групі В – ($5,60\pm 0,14$) ммоль/л ($p<0,05$). В групі С виявлено через 6 міс. зростання рівня ЗХС до ($6,58\pm 0,14$) ммоль/л, через 12 міс. – до ($6,72\pm 0,11$) ммоль/л.

Показник ТГ у сироватці крові не зазнав достовірних змін на фоні проведеної терапії ($p>0,05$) у всіх групах дослідження. Через 6 міс. рівень ТГ у жінок групи А дорівнював ($1,79\pm 0,07$) ммоль/л, у групі В – ($1,79\pm 0,11$) ммоль/л, у групі С – ($1,83\pm 0,11$) ммоль/л. Через 12 міс. рівень ТГ у групі А становив ($1,78\pm 0,07$) ммоль/л, у групі В – ($1,79\pm 0,09$) ммоль/л, у групі С – ($1,90\pm 0,09$) ммоль/л.

Через 6 міс. рівень ХС ЛПВЩ достовірно збільшувався в групі А до ($1,21\pm 0,05$) ммоль/л ($p<0,05$), у групі В – ($1,19\pm 0,05$) ммоль/л ($p<0,05$); через 12 міс. у групі А дорівнював ($1,43\pm 0,05$) ммоль/л ($p<0,05$), у групі В – ($1,32\pm 0,05$) ммоль/л ($p<0,05$). У групі С рівень ХС ЛПВЩ мав тенденцію до зниження через 6 міс. – ($1,15\pm 0,04$) ммоль/л, через 12 міс. – ($1,11\pm 0,05$) ммоль/л, хоча отримані результати не набули достовірних значень ($p>0,05$).

У жінок групи А рівень ХС ЛПНЩ через 6 міс. знизився до $(3,58 \pm 0,25)$ ммоль/л ($p < 0,05$), у групі В – до $(3,87 \pm 0,27)$ ммоль/л ($p < 0,05$). Через 12 міс. у групі А ХС ЛПНЩ становив $(3,25 \pm 0,23)$ ммоль/л ($p < 0,05$), у групі В – $(3,59 \pm 0,25)$ ммоль/л ($p < 0,05$). У групі С динаміка достовірно не змінювалася ($p > 0,05$) через 6 міс. – $(4,13 \pm 0,26)$ ммоль/л, через 12 міс. – $(4,28 \pm 0,23)$ ммоль/л.

Показник ХС ЛПДНЩ у сироватці крові не змінився під час корекції ($p > 0,05$). Через 6 міс. ХС ЛПНЩ у жінок групи А – $(0,78 \pm 0,03)$ ммоль/л, у групі В – $(0,78 \pm 0,04)$ ммоль/л, у групі С – $(0,79 \pm 0,03)$ ммоль/л; через 12 міс. у групі А – $(0,78 \pm 0,03)$ ммоль/л, у групі В – $(0,78 \pm 0,04)$ ммоль/л, у групі С – $(0,85 \pm 0,03)$ ммоль/л.

Показник КА мав тенденцію до достовірного зниження через 6 міс. у жінок групи А до $3,05 \pm 0,23$ ($p < 0,05$), у групі В – до $3,36 \pm 0,22$ ($p < 0,05$); через 12 міс. КА в групі А становив $2,89 \pm 0,21$ ($p < 0,05$), у групі В – $3,12 \pm 0,20$ ($p < 0,05$). У групі С КА підвищився через 6 міс. до $3,74 \pm 0,25$ ($p < 0,05$), через 12 міс. – до $3,95 \pm 0,22$ ($p < 0,05$) (табл. 5.6).

Таблиця 5.6

Динаміка показників ліпідного обміну через 6 та 12 місяців

Показник	Термін	Група А, n=30	Група В, n=30	Група С, n=19	p
1	2	3	4	5	6
ЗХС, ммоль/л	До лікування	$6,32 \pm 0,17$	$6,31 \pm 0,15$	$6,33 \pm 0,18$	$p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
	Через 6 міс.	$5,59 \pm 0,13$	$5,97 \pm 0,16$	$6,58 \pm 0,14$	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$
	Через 12 міс.	$5,17 \pm 0,13$	$5,60 \pm 0,14$	$6,72 \pm 0,11$	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$
ТГ, ммоль/л	До лікування	$1,82 \pm 0,12$	$1,81 \pm 0,14$	$1,80 \pm 0,12$	$p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
	Через 6 міс.	$1,79 \pm 0,07$	$1,79 \pm 0,11$	$1,83 \pm 0,11$	$p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
	Через 12 міс.	$1,78 \pm 0,07$	$1,79 \pm 0,09$	$1,90 \pm 0,11$	$p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	До лікування	$1,14 \pm 0,07$	$1,13 \pm 0,06$	$1,14 \pm 0,05$	$p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$

Продовження табл.5.6

1	2	3	4	5	6
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	Через 6 міс.	1,21±0,05	1,19±0,05	1,15±0,04	p ₁ >0,05 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05
	Через 12 міс.	1,43±0,05	1,32±0,05	1,11±0,05	p ₁ <0,05 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	До лікування	4,13±0,24	4,14±0,25	4,16±0,23	p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05
	Через 6 міс.	3,58±0,25	3,87±0,27	4,13±0,26	p ₁ <0,05 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05
	Через 12 міс.	3,25±0,23	3,59±0,25	4,28±0,23	p ₁ <0,05 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	До лікування	0,79±0,03	0,79±0,04	0,79±0,02	p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05
	Через 6 міс.	0,78±0,03	0,78±0,04	0,79±0,03	p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05
	Через 12 міс.	0,78±0,03	0,78±0,04	0,85±0,03	p ₁ >0,05 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05
КА	До лікування	3,64±0,22	3,65±0,23	3,61±0,24	p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05
	Через 6 міс.	3,05±0,23	3,36±0,22	3,74±0,25	p ₁ <0,05 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05
	Через 12 міс.	2,89±0,21	3,12±0,20	3,95±0,22	p ₁ <0,05 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05

Примітки:

1. p₁ – достовірність різниці між показниками групи А та В;
2. p₂ – достовірність різниці між показниками групи А та С;
3. p₃ – достовірність різниці між показниками групи В та С.

Дані, наведені у табл. 5.5, демонструють достовірне ($p<0,05$) покращання показників ліпідного профілю у жінок групи А та групи В порівняно з жінками групи С. Отже, терапія метаболітами вітаміну D протягом 12 міс. справляла достовірний ($p<0,05$) позитивний вплив на показники ліпідного профілю у групі А та групі В порівняно з групою С. У групі А, жінки якої приймали комбіновану терапію (холекальциферол і альфакальцидол), виявлена нормалізація показників ЗХС, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ та КА, порівняно з жінками групи В, які знаходилися на монотерапії холекальциферолом, де показники ліпідного спектра мали тенденцію до покращання, але не досягли референтних значень ($p<0,05$). Крім того, встановлено, що відсутність корекції DBD та HBD призводить до прогресування дисліпідемії.

Глюкоза крові натще достовірно не змінювалася ($p>0,05$) під впливом терапії в усіх групах дослідження. Через 6 міс. глюкоза крові натще в групі А становила ($5,54\pm 0,21$) ммоль/л, у групі В – ($5,63\pm 0,22$) ммоль/л, у групі С – ($5,79\pm 0,23$) ммоль/л. Через 12 міс. глюкоза крові натще в групі А дорівнювала ($5,36\pm 0,24$) ммоль/л, у групі В – ($5,59\pm 0,20$) ммоль/л, у групі С – ($5,76\pm 0,23$) ммоль/л.

Аналіз рівня інсуліну натще показав зниження у жінок групи А через 6 міс. до ($12,50\pm 1,42$) мкОД/мл ($p<0,05$), у групі В – до ($13,35\pm 1,46$) мкОД/мл ($p<0,05$); через 12 міс. у групі А – ($10,23\pm 1,43$) мкОД/мл ($p<0,05$), в групі В – ($12,93\pm 1,41$) мкОД/мл ($p<0,05$). У групі С виявлено підвищення рівня інсуліну натще через 6 міс. до ($15,20\pm 1,45$) мкОД/мл ($p<0,05$), через 12 міс. – до ($15,60\pm 1,44$) мкОД/мл ($p<0,05$).

Індекс НОМА-IR знижувався у жінок групи А через 6 міс. до $3,16\pm 0,43$ ($p<0,05$), у групі В – до $3,49\pm 0,45$ ($p<0,05$); через 12 міс. індекс НОМА-IR у групі А становив $2,62\pm 0,38$ ($p<0,05$), у групі В – $3,24\pm 0,39$ ($p<0,05$). У групі С індекс НОМА-IR мав тенденцію до збільшення через 6 міс. до $3,94\pm 0,44$ ($p<0,05$); через 12 міс. – до $4,01\pm 0,42$ ($p<0,05$) (табл. 5.7).

Таблиця 5.7

Динаміка показників вуглеводного обміну через 6 та 12 місяців

Показник	Термін	Група А, n=30	Група В, n=30	Група С, n=19	p
Глюкоза натще, ммоль/л	До лікування	5,68±0,23	5,67±0,29	5,76±0,25	p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05
	Через 6 міс.	5,54±0,21	5,63±0,22	5,79±0,23	p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05
	Через 12 міс.	5,36±0,24	5,59±0,20	5,76±0,23	p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05
Інсулін натще, мк ОД/мл	До лікування	13,98±1,48	14,03±1,45	13,91±1,47	p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05
	Через 6 міс.	12,50±1,42	13,35±1,46	15,20±1,45	p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ <0,05
	Через 12 міс.	10,23±1,43	12,93±1,41	15,60±1,44	p ₁ <0,05 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05
Індекс НОМА-IR	До лікування	3,67±0,42	3,65±0,44	3,59±0,45	p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05
	Через 6 міс.	3,16±0,43	3,49±0,45	3,94±0,44	p ₁ >0,05 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05
	Через 12 міс.	2,62±0,38	3,24±0,39	4,01±0,42	p ₁ <0,05 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05

Примітки:

1. p₁ – достовірність різниці між показниками групи А та В;
2. p₂ – достовірність різниці між показниками групи А та С;
3. p₃ – достовірність різниці між показниками групи В та С.

На основі наведених у табл. 5.7 даних видно, що у жінок групи А проведена терапія протягом 6 та 12 міс. приводила до достовірної ($p < 0,05$) нормалізації показників інсуліну натще та індексу НОМА-ІР порівняно з жінками групи В, де виявлено достовірне зниження лише індексу НОМА-ІР тільки через 12 міс., хоча його показник не досяг референтних величин. Також показано, що відсутність корекції ДВД та НВД призводить до збільшення показника інсулінорезистентності НОМА-ІР.

Таким чином, дане дослідження виявило позитивний вплив ($p < 0,05$) препаратів холекальциферол і альфакальцидол на показники ліпідного та вуглеводного обміну у робітниць із АГ, ОЖ та ДВД, які працюють під впливом шкідливих факторів виробничого середовища. Однак комбінована терапія мала більш виражений ($p < 0,05$) ефект на показники ЗХС, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ, КА, інсуліну натще та індекс НОМА-ІР.

Загальні підсумки до розділу 5:

Комбінована терапія метаболітами вітаміну D (холекальциферол і альфакальцидол) є ефективною ($p < 0,05$) і безпечною в лікуванні ДВД і структурно-функціональних порушень КТ, позитивно впливає на параметри клінічного перебігу, стан ліпідного і вуглеводного обміну у жінок в ПМ з АГ та ОЖ, що працюють під впливом ШФВ.

Відсутність патогенетичної корекції ДВД у жінок в ПМ з АГ та ОЖ, що працюють в несприятливих умовах виробничого середовища, сприяє прогресивному зниженню МЩКТ ($p < 0,05$) і порушенню процесів кісткоутворення. Корекція рівня 25(ОН)D приводить до зниження ризику розвитку захворювань КМС (ОП) і зменшення ризику переломів, відповідно й до покращання якості життя, соціальної та професійної значущості та збільшення тривалості життя.

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

1. Игнатьев АМ, Турчин НИ, Ермоленко ТА, Манасова ГС, Прутиян ТЛ. Эффективность терапии метаболитами витамина D структурно-функциональных

изменений костной ткани у женщин с артериальной гипертензией, ожирением и дефицитом витамина D. *Georgian Medical News*. 2020;6 (303):93-7.

2. Ігнат'єв ОМ, Прутіян ТЛ, Добровольська ОО, Турчин МІ, Шанигін АВ, патентовласники. Спосіб корекції дефіциту вітаміну D у жінок, які працюють у несприятливих умовах. Патент України UA 116961. 2018 трав. 25. 4 с.

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

4. Ігнат'єв ОМ, ТО Ермоленко, ТЛ Прутіян, АВ Шанигін Комплексна корекція дефіциту та недостатності вітаміну D у працівників море-господарського комплексу України. В: Дімов ГМ, редактор. Сучасні теоретичні та практичні аспекти здорового способу життя. Матеріали міжнар. наук.-практ. конф., 2016 серп. 27-30; Одеса, Україна. Одеса; 2016. с. 47-51.

7. Прутіян, ТЛ Добровольська ОО, Майстренко МС. Комплексна корекція дефіциту вітаміну D у жінок, які працюють у несприятливих умовах виробництва. В: Запорожан ВМ, голов. редактор. Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених). Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 100-річчю з дня народження С.І. Корхова; 2018 квіт. 19-20; Одеса, Україна. Одеса; 2018. с. 160-1.

8. Прутіян ТЛ. Патогенетические аспекты комплексной терапии дефицита витамина D в лечении структурно-функциональных изменений костной ткани у женщин с артериальной гипертензией и ожирением. В: Запорожан ВМ, Вастьянов РС, Юшковська ОГ. Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених) 9-10 квітня 2020. Матеріали наук.-практ. конф з міжнар. участю, присвячен. 150-річчю з дня народження ВВ Вороніна; 2020 квіт. 9-10; Одеса, Україна. Одеса: ОНМедУ; 2020. с. 162.

РОЗДІЛ 6

МАТЕМАТИЧНЕ МОДЕЛЮВАННЯ В ПРОГНОЗУВАННІ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОРУШЕНЬ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ЖІНОК З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА ОЖИРІННЯМ

Математичне моделювання широко використовується в різних наукових дослідженнях, у тому числі в медицині. Метою математичного моделювання в медичних дослідженнях є встановлення складних і глибоких взаємозв'язків між певними процесами та явищами, що відбуваються в організмі людини, а також прогнозування (оцінка) значення показників при зміні значень чинників, що впливають на ці показники. Під математичним моделюванням розуміють створення математичних моделей та подальше їхнє дослідження [278].

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

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

У табл. 4.6, 4.7, 4.9 представлено дані кореляційного аналізу – значення парних коефіцієнтів кореляції для пар показників, що досліджувалися. Отже, для аналізу були розглянуті такі показники: стаж роботи, тривалість ПМ, тривалість АГ (ТАГ), ІМТ, САТ; лабораторні показники: рівень 25(OH)D, СТх, ОК, ОРГ, ЗХС, ТГ, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, КА та інструментальні показники: Т-критерій, SOS.

На основі кореляційного аналізу було проведено математичне моделювання найбільш важливих щодо оцінки структурно-функціональних порушень КТ показників: OPG і Т-критерій у вигляді лінійної множинної регресії.

Особливий інтерес у побудові моделі становить визначення можливості прогнозування значення OPG через показники ліпідного обміну та рівня 25(OH)D як найбільш простих і доступних лабораторних показників.

Спочатку значення всіх показників, що вивчалися, були нормовані. Це є обов'язковою умовою для побудови лінійної моделі множинної регресії, якщо необхідно встановити ранги впливовості чинників на показник, що моделюється. Рівняння лінійної множинної регресії будується за формулою:

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

де y – показник, що моделюється;

$\alpha_0, \alpha_1, \alpha_2, \alpha_3, \dots, \alpha_n$ – коефіцієнти рівняння лінійної множинної регресії;

$x_1, x_2, x_3, \dots, x_n$ – фактори, які впливають на значення показника, який моделюється.

Якщо значення чинників є нормованими, то коефіцієнти множинної регресії встановлюють ранги чинників: що вищий коефіцієнт множинної регресії, то вищим є ранг чинника, тобто його впливовість на формування значення показника, що моделюється.

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

Для моделювання значень OPG та Т-критерію, оцінка вихідних показників здійснювалася для жінок із АГ та ОЖ і не залежала від умов праці та методики лікування.

У табл. 6.1 представлені коефіцієнти моделей множинної регресії, побудованих на чинниках, що впливають на значення OPG.

Таблиця 6.1

Моделі оцінки значення остеопротегерину за даними лабораторного дослідження у жінок з артеріальною гіпертензією та ожирінням

Модель (y)	R ²	Фактори (x), коефіцієнти (α)			
		α ₀	25(OH)D, α ₁	ЗХС, α ₂	ХС ЛПНЩ, α ₃
1	0,91	-	0,099	0,08	-0,127
2	0,8	-	-	0,599	-0,537
3	0,47	0,635	0,092	-0,044	-0,066
4	0,12	3,374	-	-0,259	-0,055

Дані, представлені в табл. 6.1, показують, що моделі 2 та 4 були побудовані без включення первинного показника 25(OH)D:

$$\text{OPG} = 0,599 \cdot \text{ЗХС} - 0,537 \cdot \text{ХС ЛПНЩ}, R^2 = 0,8 \text{ (модель 2)},$$

$$\text{OPG} = 3,374 + 0,259 \cdot \text{ЗХС} - 0,055 \cdot \text{ХС ЛПНЩ}, R^2 = 0,12 \text{ (модель 4)}$$

На відміну від моделі 2, у моделі 4, крім 25(OH)D, ЗХС, ХС ЛПНЩ, додатково враховувався вплив невідомого випадкового фактора (α₀).

У моделі 2 R²=0,8, а в моделі 4 R²=0,12. У зв'язку з низьким значенням (менше 0,5) R² модель 4 виключається з дослідження.

На рис. 6.1 представлено графічне відтворення розрахованого за моделями 1–4 значення OPG та значення OPG, отримані під час первинного обстеження.

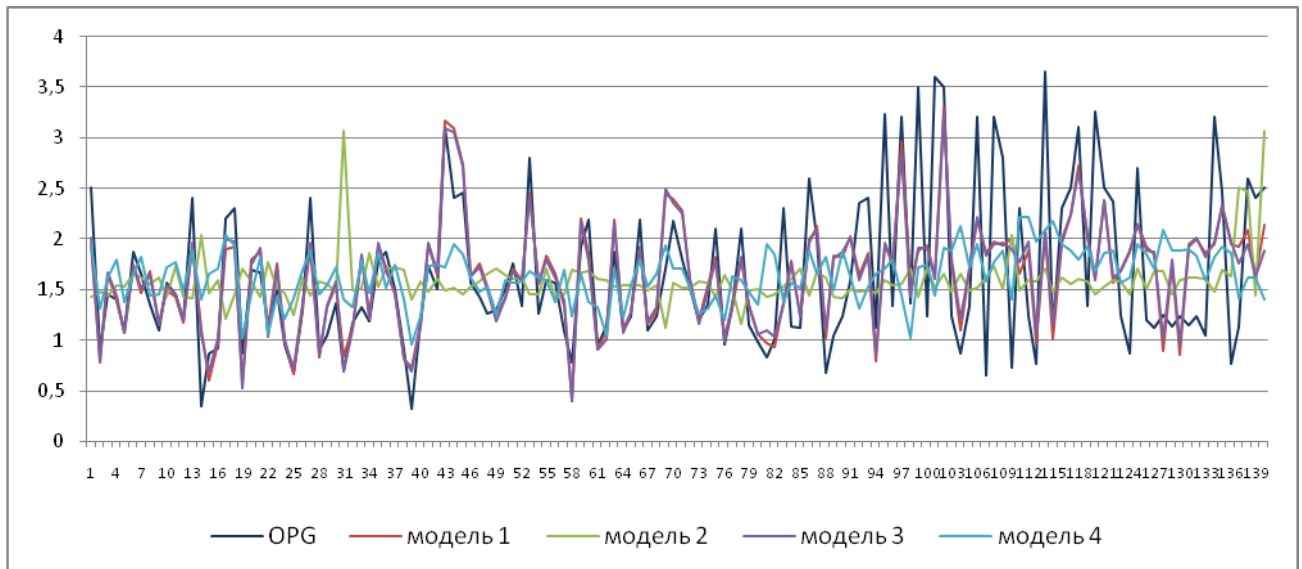


Рис. 6.1 Значення остеопротегерину: первинні
та розраховані за допомогою моделей 1–4

Як видно з рис. 6.1, моделі 2 та 4 значно усереднюють значення показника OPG, тобто вони не чутливі до сильних коливань оригінальних значень показника OPG.

Моделі 1 та 3 були побудовані додатково з урахуванням показника 25(OH)D:

$$\text{OPG} = 0,099 \cdot 25(\text{OH})\text{D} + 0,083 \cdot 3\text{XC} - 0,127 \cdot \text{XC ЛПНЩ}, R^2 = 0,91 \text{ (модель 1)}$$

$$\text{OPG} = 3,374 + 0,259 \cdot 3\text{XC} - 0,055 \cdot \text{XC ЛПНЩ}, R^2 = 0,12 \text{ (модель 3)}$$

У моделі 3 також було враховано вплив невідомого випадкового фактора (α_0). Отримані результати свідчать, що моделі, до яких включений 25(OH)D, досить точно відображають поведінку моделюючого показника OPG, тому від моделі 2 та 4 можна відмовитися. Вибір залишається між моделлю 1 та 3. Якщо порівнювати значення R^2 у цих моделях, то в моделі 1 $R^2 = 0,91$, а в моделі 3 $R^2 = 0,47$, що менше 0,5 та свідчить про необхідність виключення моделі 3 з дослідження. Тому перевагу віддаємо моделі 1. Враховуючи коефіцієнти моделі 1,

можна встановити ранги чинників: найвпливовішим є ХС ЛПНЩ, далі – 25(OH)D, а потім – ЗХС. Отже, об'єктивно найкращою є модель 1, тому її можна використовувати на практиці.

У табл. 6.2 представлені коефіцієнти моделей множинної регресії, побудованих на чинниках, що впливають на значення Т-критерію.

Таблиця 6.2

Моделі оцінки значення Т-критерію у жінок
з артеріальною гіпертензією та ожирінням

Модель (у)	R ²	Фактори (х), коефіцієнти (α)						
		α_0	ТАГ, α_1	ІМТ, α_2	25(OH)D, α_3	СТх, α_4	ЗХС, α_5	ХС ЛПНЩ, α_6
1	0,88	-	-0,017	-0,00009	0,066	-1,466	-0,203	-0,187
2	0,6	1,199	-0,015	-0,023	0,055	-1,458	-0,272	-0,156
3	0,85	-	-0,036	-0,042	0,111	-	-0,193	-0,246
4	0,53	1,413	-0,034	-0,069	0,098	-	-0,274	-0,209

За даними табл. 6.2, можна встановити ранги чинників, на основі яких будуються моделі: що більший за модулем коефіцієнт, то більшу значущість має відповідний чинник.

Як видно з табл. 6.2, модель 1 та 2 побудовані з урахуванням маркера резорбції СТх, але відрізняються між собою наявністю у моделі 2, крім ТАГ, ІМТ, 25(OH)D, ЗХС та ХС ЛПНЩ, додаткового незалежного випадкового фактора (α_0):

$$\begin{aligned} \text{Т-критерій} = & -0,017 \cdot \text{ТАГ} - 0,00009 \cdot \text{ІМТ} + 0,066 \cdot 25(\text{ОН})\text{D} - 1,466 \cdot \text{СТх} - \\ & - 0,203 \cdot 3\text{ХС} - 0,187 \cdot \text{ХС ЛПНЩ}, R^2=0,88 \text{ (модель 1)} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Т-критерій} = & 1,199 - 0,015 \cdot \text{ТАГ} - 0,023 \cdot \text{ІМТ} + 0,055 \cdot 25(\text{ОН})\text{D} - 1,458 \cdot \text{СТх} - \\ & - 0,272 \cdot 3\text{ХС} - 0,156 \cdot \text{ХС ЛПНЩ}, R^2=0,6 \text{ (модель 2)} \end{aligned}$$

Якщо порівнювати значення R^2 , то в моделі 1 $R^2 = 0,88$, а в моделі 2 $R^2 = 0,6$, у зв'язку з цим від моделі 2 можна відмовитися.

Моделі 3 та 4 побудовані без урахування показника СТх:

$$\begin{aligned} \text{Т-критерій} = & -0,036 \cdot \text{ТАГ} - 0,042 \cdot \text{ІМТ} + 0,111 \cdot 25(\text{ОН})\text{D} - 0,193 \cdot 3\text{ХС} - \\ & - 0,246 \cdot \text{ХС ЛПНЩ}, R^2=0,85 \text{ (модель 3)} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Т-критерій} = & 1,143 - 0,034 \cdot \text{ТАГ} - 0,069 \cdot \text{ІМТ} + 0,098 \cdot 25(\text{ОН})\text{D} - 0,274 \cdot 3\text{ХС} - \\ & - 0,209 \cdot \text{ХС ЛПНЩ}, R^2=0,53 \text{ (модель 4)} \end{aligned}$$

Модель 4 відрізняється від моделі 3 наявністю додаткового невідомого випадкового фактора (α_0). R^2 у моделі 3 дорівнює 0,85, що вище порівняно з моделлю 4 ($R^2 = 0,53$). Враховуючи, що R^2 у моделі 1 та 3 майже однакові, можна віддати перевагу обом моделям. Це дає можливість обчислювати значення Т-критерію як з урахуванням (модель 1), так і без урахування маркера СТх (модель 3).

На рис. 6.2 представлено графічне відтворення Т-критерію порівняно з первинними даними та даними, обчисленими за допомогою моделей 1–4.

Як видно з наведеного графіка, побудовані моделі 1 та 3 максимально відтворюють первинні показники Т-критерію і можуть бути рекомендовані для практичного застосування.

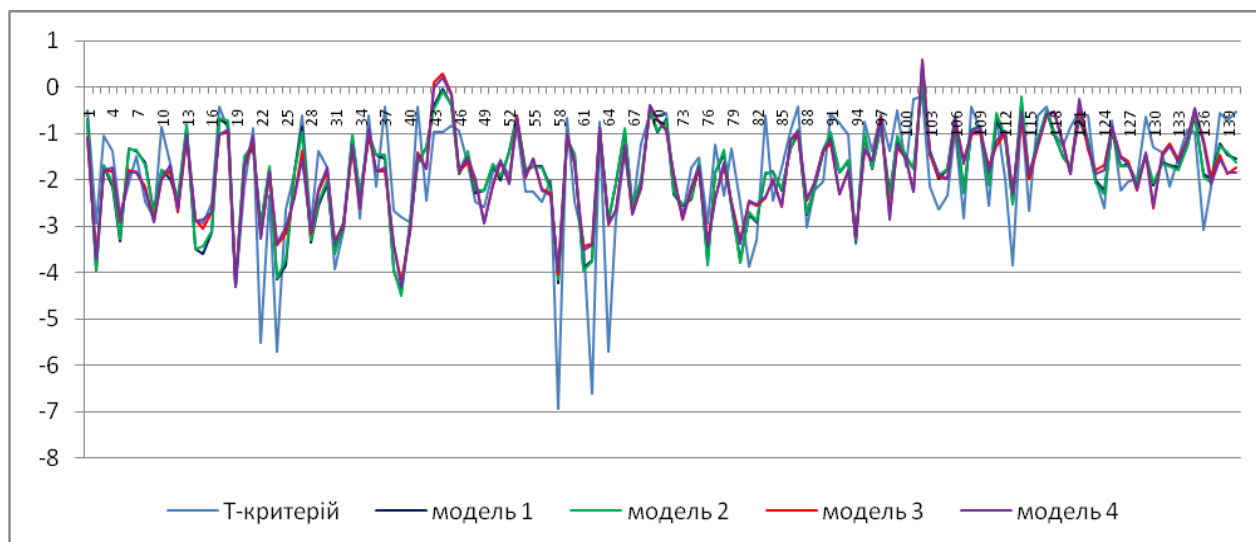


Рис. 6.2 Значення Т-критерію: первинні та розраховані за моделями 1–4

Таким чином, аналізуючи різні моделі, ми дійшли висновку, що за допомогою анамнестичних (тривалість АГ), об'єктивних даних (ІМТ) та лабораторних показників (25(ОН)D, СТх,ЗХС, ХС ЛПНЩ), які при проходженні медичних оглядів є обов'язковими для визначення, можна швидко та достовірно, без спеціального обладнання і значних економічних затрат оцінювати структурно-функціональний стан КТ у жінок в ПМ із АГ та ОЖ.

Загальні підсумки до розділу 6:

Отже, математичне моделювання дозволяє за відсутності можливості остеоденситометричного визначення Т-критерію і лабораторного визначення рівня OPG розраховувати дані показники за допомогою значень ЗХС, ХС ЛПНЩ та рівня 25(ОН)D, також визначати Т-критерій через показники ЗХС, ХС ЛПНЩ, рівня 25(ОН)D, ІМТ, тривалості АГ з урахуванням або без урахування маркера СТх для оцінки структурно-функціонального стану КТ.

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

1. Ignatiev AM, Prutyan TL. Mathematical modeling and the structural and functional state of bone tissue in women with arterial hypertension and obesity. *Journal of Education, Health and Sport*. 2019;9 (11);259-68.

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

В Україні спостерігаються демографічні зміни, типові для популяції зі збільшенням осіб старшого і похилого віку, особливо жінок. Ця тенденція до збільшення кількості жінок у ПМ є справедливою і для розподілу працівників за статтю та віком на всіх підприємствах, у тому числі на роботах зі шкідливими факторами виробничого середовища [111].

На шкідливих виробництвах Півдня України відмічена відносно велика кількість жінок у ПМ [44]. Збільшення зазначеної категорії робітниць зумовлено не лише постарінням населення, але і змінами у трудовому законодавстві більшості цивілізованих країн з підвищенням пенсійного віку та більш безпечним виробництвом. З огляду на подальшу тенденцією розвитку цивілізації, можливо стверджувати, що кількість працюючих жінок у ПМ буде тільки зростати [84].

З другого боку, у зазначеної категорії жінок, у зв'язку з інволютивною гормонально перебудовою, є схильність до різкого зростання захворюваності на «хвороби цивілізації» – АГ, ОЖ, ОП. Так, якщо у перименопаузальному періоді захворюваність на АГ і пов'язані з нею судинні катастрофи значно нижчі, порівняно з чоловіками, після менопаузи настає прогресивне зростання захворюваності [2, 52]. Це справедливо і по відношенню до ОЖ і найбільш яскраво спостерігається на прикладі ОП. Патогенетично такі драматичні зміни у захворюваності зумовлені зменшенням протекторної дії естрогенів і порушенням балансу багатьох регуляторних систем жіночого організму [21, 196]. Найбільш важливим на сьогоднішньому етапі розвитку медицини вважається порушення регуляції системи остеокластогенезу на клітинах макрофагального ряду, яке виражається у зміні співвідношення між активізуючою дією RANKL і блокуючою дією OPG [98, 99].

Згідно з даними літератури, співвідношення RANKL і OPG порушується не лише в КТ зі збільшенням кількості та підвищенням активності Ок. Воно

стосується в цілому макрофагальних клітин, у тому числі у жировій тканині, судинній стінці та ін. Цей дисбаланс вважається одним з головних чинників у прогресивному зростанні кількості жінок з АГ, ОЖ і ОП в ПМ [56, 137, 148].

Згідно з чинним законодавством, жінки в періоді ПМ є працездатними [132]. Зі збільшенням пенсійного віку існує медична проблема щодо забезпечення їхньої загальної працездатності та професійної придатності шляхом запобігання клінічнозначущим формам АГ і ОП, а також їхнім ускладненням. Особливо гостро ця проблема постає на виробництвах в умовах дії шкідливих факторів, які справляють незалежний вплив на КТ, баланс системи остеокластогенезу та інші ланки метаболізму [111].

Існуюча проблема одночасної дії інволютивних процесів у жінок в ПМ і вплив ШФВ на структурно-функціональний стан КТ і судинну систему зумовлює наявність серед жінок старшої вікової групи, які працюють, надзвичайно великого ризику ускладнень АГ і ОП [85].

Метою дослідження було удосконалити методи прогнозування, ранньої діагностики та підвищення ефективності лікування структурно-функціональних порушень кісткової тканини в постменопаузі у жінок з артеріальною гіпертензією та ожирінням, які працюють в шкідливих умовах виробництва.

Для реалізації поставлених мети та завдань дослідження проводили у два етапи. На першому етапі вивчали частоту та фактори ризику розвитку ОП і Оп, частоту ДВД та НВД, особливості ліпідного, вуглеводного та фосфорно-кальцієвого обміну, кісткового ремоделювання у жінок в ПМ із АГ та ОЖ з урахуванням особливостей умов праці.

На другому етапі оцінювали ефективність комбінованої терапії метаболітами вітаміну D на мінеральну щільність кісткової тканини і маркери кісткового ремоделювання, показники ліпідного та вуглеводного обміну у 79 жінок у постменопаузі з АГ, ОЖ та ДВД або НВД, що працюють під впливом ШФВ.

Загалом проведено клініко-інструментальне обстеження 170 жінок (середній вік – $(56,80 \pm 3,02)$ року) у ПМ (тривалість ПМ – $(7,4 \pm 2,4)$ року), із них 140 мали

АГ I–II стадії, 1–2-го ступеня та ОЖ I–II ступеня: I група – 80 жінок, які працювали в умовах дії ШФВ, до II групи увійшло 60 робітниць, праця яких не пов'язана з дією шкідливих факторів виробництва. Контрольна група (III) – 30 практично здорових жінок у ПМ. У відповідності до «Переліку загальних медичних протипоказань до роботи з шкідливими та небезпечними факторами виробничого середовища і трудового процесу» п.2.15 додатку 6 Наказу МОЗ України № 246 «Порядок проведення медичних оглядів працівників певних категорій» від 21 травня 2007 р., АГ I–II стадії, 1–2-го ступеня не є протипоказанням до роботи на виробництві зі шкідливими факторами.

При порівнянні тривалості ПМ у групах дослідження було встановлено, що у жінок I групи тривалість періоду ПМ становила $(6,9 \pm 0,8)$ року ($p < 0,05$), що достовірно вище порівняно з жінками II групи – $(5,6 \pm 0,8)$ року та III групи – $(5,3 \pm 1,2)$ року. Отримані дані свідчать про більш ранній початок менопаузи у жінок I групи внаслідок тривалого впливу на організм робітниць факторів виробничого середовища. Результати дослідження узгоджуються з даними літератури і демонструють, що ШВФ сприяють початку більш ранніх інволютивних змін та впливають на розвиток метаболічних порушень [247, 248].

Аналіз скарг показав у більшості робітниць I та II груп наявність скарг на болі в м'язах спини, верхніх та нижніх кінцівках, відчуття «важкості» між лопатками, наявність болів у кістках таза, передпліччі та хребті, причому більш виражені скарги мали жінки I групи ($p < 0,05$).

У результаті дослідження було встановлено, що інтенсивність больового синдрому, за даними ВАШ, у жінок I групи дорівнювала $(5,42 \pm 0,70)$ бала проти $(4,27 \pm 0,76)$ бала у жінок II групи ($p < 0,05$). Зі збільшенням виробничого стажу роботи виявлено зростання ($p < 0,05$) інтенсивності больового синдрому (рис. 7.1).

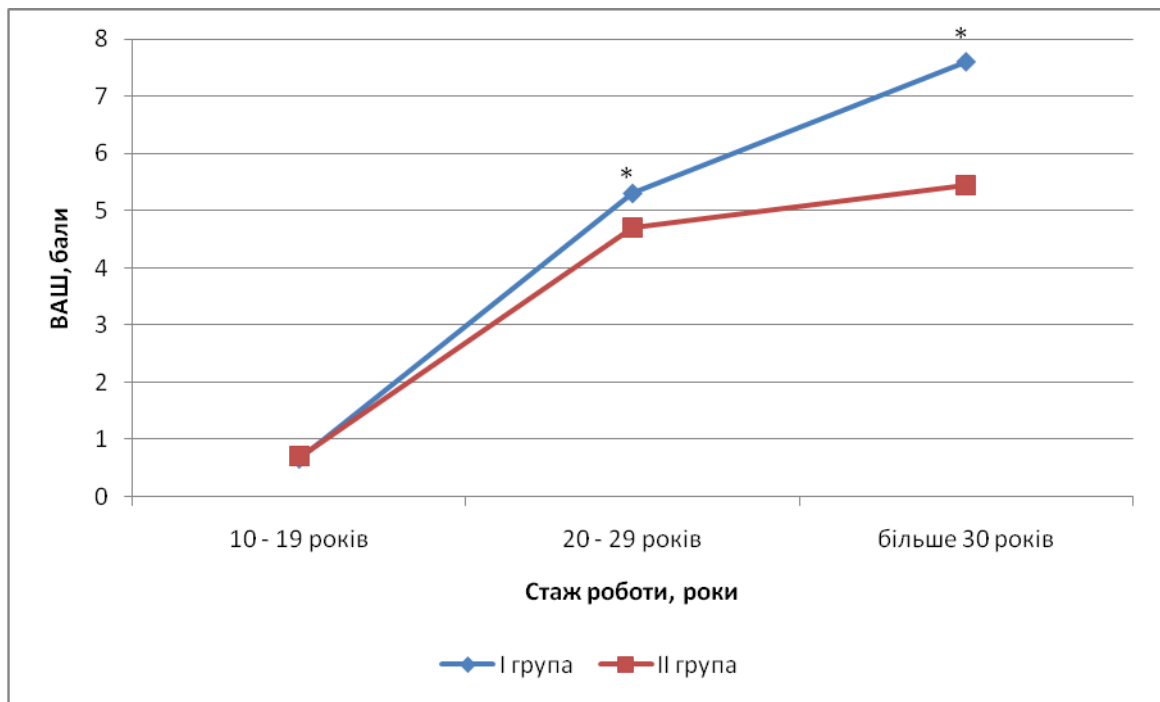


Рис. 7.1 Інтенсивність болювого синдрому, за даними візуальної аналогової шкали, у жінок з артеріальною гіпертензією та ожирінням залежно від стажу роботи

Примітка.* – достовірність різниці між показниками I та II групи, $p < 0,05$.

Також було встановлено, що у жінок, які працюють на хімічному виробництві, болювий синдром був виявлений у більшій частині робітниць порівняно з жінками, що працюють в інших виробничих цехах (88,6 та 62,2 %; $p < 0,05$ відповідно), а його інтенсивність, за даним ВАШ, була вищою – $(6,29 \pm 0,9)$ та $(4,76 \pm 0,92)$ бала відповідно ($p < 0,05$). Аналіз отриманих даних показав зв'язок між стажем роботи та інтенсивністю болювого синдрому в обстежених жінок, які працюють на шкідливому виробництві ($r = 0,708$; $p = 0,001$).

За даними ультразвукової денситометрії зареєстровано достовірно вищу ($p < 0,05$) частоту зниженої МЩКТ (ОП та Оп) у жінок I групи (35 та 40 %) порівняно з II групою (18,3 та 35 %). Середнє значення показника Т-критерію у жінок I групи становило $(-2,14 \pm 0,31)$ SD ($p < 0,05$), у II групі – $(-1,51 \pm 0,20)$ SD ($p < 0,05$), у III групі – $(-0,54 \pm 0,11)$ SD.

Виявлений достовірно низький рівень МЩКТ (за даними Т-критерію) у жінок, які працюють під впливом ШФВ. Це свідчить про негативний вплив

факторів виробництва на стан КТ. Встановлено, що у жінок з АГ та ОЖ, які працюють на шкідливому виробництві, МЩКТ мала тенденцію до зниження зі збільшенням стажу роботи ($p < 0,05$). Це пов'язано з тривалим повторним впливом на організм факторів виробництва, розвитком гострого та хронічного стресу, що призводить до дисбалансу остеотропних гормонів, порушення кісткового ремоделювання, зниження МЩКТ та ОП [111].

Дані літератури щодо МЩКТ та ІМТ суперечливі, одні дослідження [279, 280] показують, що достовірно вищі показники МЩКТ мають жінки з НМТ та ОЖ, тому що жирова тканина справляє протекторний вплив на КТ, інші демонструють негативний вплив ОЖ на стан МЩКТ, бо жирова тканина не чинить захисного впливу на КТ, а ОЖ й інсулінорезистентність, навпаки, є незалежним фактором ризику ОП та низькоенергетичних переломів [148, 149]. За результатами даного дослідження, встановлений достовірний зв'язок між МЩКТ та ІМТ ($r = -0,592$; $p = 0,014$). Отримані результати свідчать, що ОЖ виступає незалежним фактором ризику у розвитку ОП.

Дані численних клінічних досліджень вказують на наявність спільних патогенетичних ланок між розвитком одночасно серцево-судинної патології та ОП у жінок в ПМ [74, 220–222]. Доведено, що КТ і судини мають спільні морфологічні та молекулярні властивості, які стимулюють опосередковану ОБ мінералізацію в судинній стінці та опосередковану ОК резорбцію КТ [280]. У робітниць із АГ та ОЖ, що працюють під впливом ШФВ, виявлений прямий зв'язок між МЩКТ і тривалістю АГ ($r = 0,531$; $p = 0,008$), негативний зв'язок між МЩКТ та рівнем САТ ($r = -0,572$; $p = 0,004$) і негативний зв'язок між МЩКТ та тривалістю ПМ ($r = -0,493$; $p = 0,001$). Отримані результати свідчать про те, що АГ може виступати предиктором розвитку ОП у жінок ПМ.

Остеопороз – це поліетіологічне захворювання, на розвиток якого впливають численні фактори (спадковість, наявність соматичної патології, фізична активність, ендокринний статус, вживання лікарських засобів, вік, стать та ін.) [66]. Фактори ризику розвитку ОП дуже рідко трапляються ізольовано, як правило, вони діють у комплексі між собою.

Встановлено, що у робітниць в постменопаузі з АГ та ОЖ стан МЩКТ достовірно корелює зі ШФВ ($r=-0,456$; $p=0,011$), стажем роботи у ШФВ ($r=-0,724$; $p=0,004$), тривалістю АГ ($r=-0,531$; $p=0,008$) та ІМТ ($r=-0,592$; $p=0,012$) і свідчить про високий ризик розвитку остеопоротичних переломів. Отже, оцінка факторів ризику ОП дозволяє виявити жінок групи ризику, провести ранню діагностику, своєчасну профілактику і лікування ОП ще на доклінічній стадії розвитку.

Частота ДВД та НВД у жінок І групи була достовірно вищою порівняно з ІІ групою (ДВД – 91,2 та 76,6 % ($p<0,05$) відповідно; НВД – 7,5 та 20 % ($p<0,05$) відповідно; ОВД – 1,3 та 3,3 % ($p<0,05$) відповідно). Таким чином, частота ДВД і НВД була значно вищою у жінок І групи ($p<0,05$) порівняно з жінками ІІ групи та жінками ІІІ групи.

Рівень 25(ОН)D у ІІІ групі становив ($33,72\pm1,41$) нг/мл, у І групі – ($15,47\pm1,18$) нг/мл ($p<0,05$), у ІІ групі – ($17,71\pm1,26$) нг/мл ($p<0,05$). Більш низька концентрація вітаміну D у жінок І групи пов'язана, по-перше, з відсутністю достатньої інсоляції у даної категорії робітниць, що пояснюється особливостями трудового процесу, графіком робочого часу, та, по-друге, негативним впливом факторів виробництва на біосинтез вітаміну D в організмі.

Доведений негативний вплив хімічних факторів виробництва на біосинтез і метаболізм вітаміну D [118]. При вивченні впливу хімічних сполук (аміаку, карбаміду та ін.) на функціональний стан печінки та рівень вітаміну D у жінок, які працюють на хімічному виробництві, було встановлено, що зниження вмісту вітаміну D у сироватці крові робітниць пов'язано з перевищенням гранично допустимих концентрацій аміаку в повітрі робочої зони та перенапруженням системи детоксикації в організмі, оскільки для детоксикації ендogenous аміаку, необхідна детоксикація і екзогенного. Відомо, що головним шляхом забезпечення процесу детоксикації енергією в організмі є цикл Кребса. Сполуки, які беруть участь у метаболічних процесах циклу Кребса, є базовими для багатьох інших синтетичних реакцій в організмі. Враховуючи зворотність більшості реакцій циклу Кребса і перенапруження організму аміаком в умовах виробництва, посилення детоксикації призводить до виключення із циклу Кребса

α -кетоглутарату і енергетичного субстрату НАДН₂ і АТФ, внаслідок порушення біосинтезу всіх сполук, які утворюються з інших субстратів циклу Кребса, в тому числі й вітаміну D, для синтезу якого необхідний цитрат, ацетил-КоА, НАДН₂, АТФ [282].

Результати власних досліджень підтверджуються виявленими прямими кореляційними зв'язками між рівнем 25(OH)D у сироватці крові й активністю холінестерази ($r=0,85$; $p=0,001$) та негативного зв'язку між рівнем 25(OH)D у сироватці крові та лужною фосфатазою ($r=-0,74$; $p=0,001$), що свідчить про наявність загальних патогенетичних механізмів порушення функції печінки та біосинтезу 25(OH)D.

Аналіз чинників, що впливають на рівень забезпеченості вітаміном D у обстежених жінок, показав достовірну залежність від рівня вітаміну D та стажу роботи у ШФВ ($r=-0,687$; $p=0,001$), рівня вітаміну D та тривалості АГ ($r=-0,719$; $p=0,002$), рівня вітаміну D та тривалості ПМ ($r=-0,436$; $p=0,008$). Отримані результати дослідження узгоджуються з даними літератури щодо ролі вітаміну D у розвитку загальносоматичної патології, в тому числі АГ [4, 38, 177, 178, 282].

У жінок I та II груп виявлений сильний зв'язок між ІМТ та рівнем 25(OH)D ($r=-0,702$; $p=0,001$) та ($r=-0,653$; $p=0,002$). Наявність взаємозв'язку свідчить про патогенетичний механізм порушення біодоступності вітаміну D із жирової тканини у пацієнтів із ОЖ.

У обстежених жінок в ПМ із АГ та ОЖ виявлені порушення ліпідного обміну, що проявляються розвитком дисліпідемії (підвищення рівня ЗХС та ХС ЛПНЩ і зниження рівня ХС ЛПВЩ). Встановлена пряма залежність між рівнем ЗХС та тривалістю ПМ ($r=0,498$; $p=0,003$), рівнем ХС ЛПНЩ та тривалістю ПМ ($r=0,394$; $p=0,001$) і КА та тривалістю ПМ ($r=0,396$; $p=0,001$), рівнем ЗХС та стажем роботи ($r=0,658$; $p=0,002$), рівнем ХС ЛПНЩ та стажем роботи ($r=0,557$; $p=0,001$), КА та стажем роботи ($r=0,438$; $p=0,003$). Виявлений сильний прямий кореляційний зв'язок між тривалістю АГ і рівнем ЗХС ($r=0,708$; $p=0,001$). На основі отриманих результатів можна припустити, що виникнення порушень ліпідного обміну в групах обстежених жінок пов'язане одночасно з дією кількох

факторів: активними метаболічними процесами, що характерні для ПМ, наявністю АГ та впливом ШФВ.

У жінок із АГ та ОЖ в ПМ виявлені зміни з боку вуглеводного обміну, що проявляються гіперінсулінемією та інсулінорезистентністю. Встановлений прямий зв'язок між рівнем глюкози натще і стажем роботи ($r=0,347$; $p=0,012$), індексом НОМА та тривалістю АГ ($r=0,461$; $p=0,001$), рівнем ЗХС та індексом НОМА-IR ($r=0,336$; $p=0,001$), рівнем ЗХС та рівнем ХС ЛПНЩ ($r=0,278$; $p=0,008$). Виявлені порушення можна пояснити розвитком запалення у жировій тканині та наявністю дисліпідемії в обстеженої категорії жінок. Достовірно більші ($p<0,05$) зміни вуглеводного обміну реєструвалися у жінок, які працюють під впливом ШФВ, що свідчить про екзогенний та ендогенний хронічний стресогенний вплив факторів виробництва у розвитку гіперінсулінемії та інсулінорезистентності.

Встановлений достовірний негативний зв'язок між рівнем 25(OH)D і рівнем ЗХС ($r=-0,622$; $p=0,012$), рівнем 25(OH)D і рівнем ХС ЛПНЩ ($r=-0,488$; $p=0,001$), рівнем 25(OH)D і рівнем КА ($r=-0,440$; $p=0,011$). Отримані дані вказують на роль гіповітамінозу D у розвитку дисліпідемії.

Виявлений достовірний зв'язок між рівнем 25(OH)D і рівнем глюкози натще ($r=-0,496$; $p=0,001$), між рівнем 25(OH)D і рівнем інсуліну натще ($r=-0,415$; $p=0,0103$), між рівнем 25(OH)D та індексом НОМА-IR ($r=-0,444$; $p=0,001$). Отримані дані демонструють значення ДВД у розвитку ІР серед жінок із АГ та ОЖ.

У робітниць із АГ та ОЖ, що працюють в умовах шкідливого виробництва, порівняно з жінками із АГ та ОЖ, які не працюють під впливом ШФВ, виявлено достовірне ($p<0,05$) підвищення рівня загального та іонізованого кальцію на тлі зниженого рівня фосфору та підвищеного рівня ПТГ, що демонструє наявність дисбалансу у системі гормональної регуляції кальцієвого гомеостазу. За даними літератури, низький рівень вітаміну D та підвищений ПТГ чинять стимулювальний вплив на кісткову резорбцію, сприяють клітинній диференціації клітин-попередників Ок зі збільшенням пулу кальцію в сироватці крові та посиленням реабсорбції кальцію в дистальних ниркових канальцях [114]. Однак

наявність гіперкальціємії не пригнічує активність ПТГ, що дозволяє припустити вплив на підвищену секрецію ПТГ додаткових механізмів. Серед таких факторів можна припустити наявність ДВД, який призводить до розвитку вторинного гіперпаратиреоїдизму, а також підвищення активності симпатoadреналової системияк результат тривалої дії факторів виробництва на організм [118].

У проведеному дослідженні спостерігалась залежність між рівнем кальцію та стажем роботи в умовах ШФВ. Встановлено, що зі збільшенням стажу роботи концентрація кальцію (загального та іонізованого) мала тенденцію до зниження і достовірно ($p > 0,05$) не відрізнялася від показників III групи (рис. 7.2).

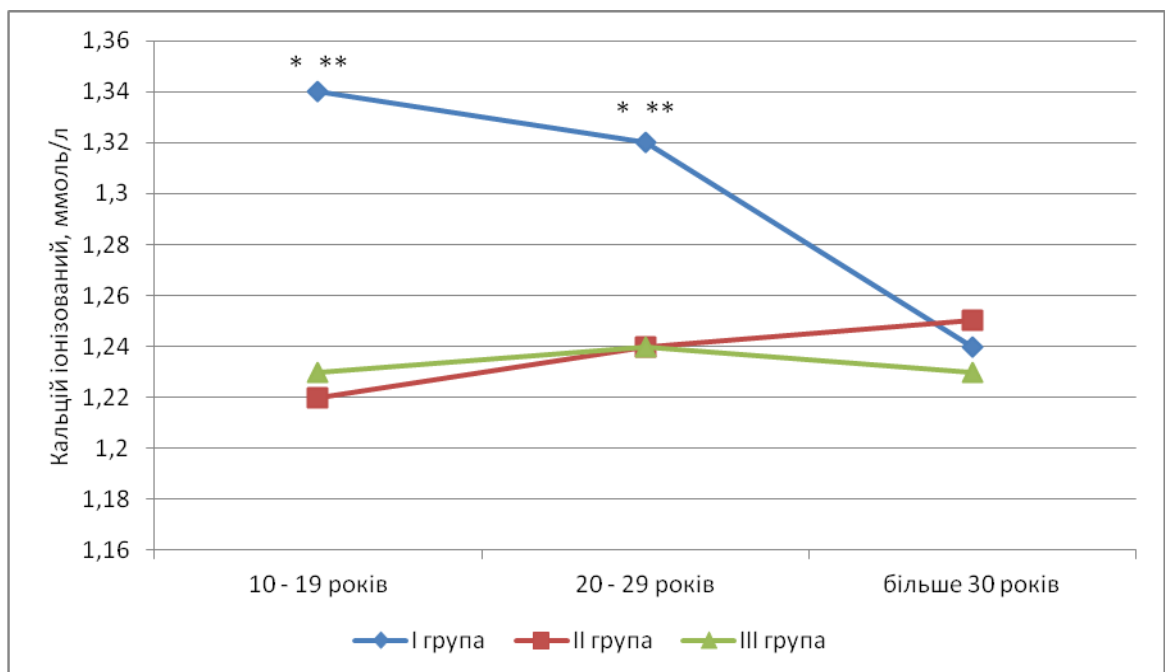


Рис. 7.2 Динаміка змін кальцію іонізованого у жінок з артеріальною гіпертензією та ожирінням в залежності від стажу роботи

Примітки:

1. * – достовірність різниці між показниками I та II групи, $p < 0,05$;
2. ** – достовірність різниці між показниками I та III групи, $p < 0,05$.

Аналіз маркера резорбції КТ СТх у жінок з АГ та ОЖ показав його підвищення на 52,6 % у I групі та 37,3 % у II групі порівняно з жінками III групи ($p < 0,05$), що вказує на прискорену резорбцію КТ. Однак більш виражена резорбція КТ була виявлена у групі жінок, що працюють під впливом ШФВ ($p < 0,05$). Встановлений сильний кореляційний зв'язок між рівнем СТх і рівнем

25(OH)D у сироватці крові ($r = -0,671$; $p = 0,012$), що демонструє спільні патогенетичні механізми впливу досліджуваних показників на процеси кісткового ремоделювання.

Концентрація маркера формування КТ ОК була зниженою у жінок I групи на 25,3 %, у II групі – на 22,7 % порівняно з групою контролю ($p < 0,05$). Рівень ОК у жінок I та II груп достовірно не відрізнявся ($p > 0,05$). Отримані дані демонструють пригнічення процесів кісткоутворення на тлі прискореної резорбції КТ у жінок із АГ та ОЖ. Виявлений значний прямий кореляційний зв'язок між рівнем 25(OH)D і рівнем ОК у сироватці крові ($r = 0,544$; $p = 0,011$), що свідчить про роль вітаміну D у процесі формування КТ.

Рівень OPG був знижений у жінок I групи на 36,6 %, у II групі – на 19,04 % порівняно з жінками III групи ($p < 0,05$), що свідчить про порушення процесів кісткового ремоделювання на молекулярному рівні з переважанням процесів реабсорбції КТ ($p < 0,05$). Достовірно нижчі показники OPG реєструвалися у жінок із більш вираженим ДВД ($p < 0,05$) та більш зниженою МЦКТ ($p < 0,05$). Виявлений негативний зв'язок між рівнем OPG та стажом роботи у ШФВ ($r = -0,695$; $p = 0,001$), що вказує про несприятливий вплив факторів виробництва на систему остеокластогенезу.

Встановлено кореляційні зв'язки між маркерами КТ (резорбції та формування) та рівнем 25(OH)D і OPG. Отримані результати демонструють вплив ДВД на розвиток дисбалансу в системі RANKL/OPG з посиленням остеокластогенезу – активацією резорбції КТ та пригніченням її формування ($p < 0,05$), що є дуже важливим для розробки методик лікування структурно-функціональних порушень КТ у жінок із АГ та ОЖ на тлі ДВД. У робітниць із АГ та ОЖ встановлений достовірний зв'язок між рівнем OPG і маркером кісткової резорбції CTx ($r = -0,773$; $p = 0,001$), рівнем OPG і рівнем 25(OH) D ($r = 0,674$; $p = 0,005$), рівнем OPG і Т-критерієм ($r = 0,601$; $p = 0,002$). Згідно з даними літератури та отриманими результатами власних досліджень, OPG має важливе значення у молекулярній регуляції ремоделювання КТ.

Виявлений зв'язок між рівнем OPG і тривалістю АГ ($r=-0,679$; $p=0,014$), рівнем OPG і тривалістю ПМ ($r=-0,435$; $p=0,003$), рівнем OPG та ІМТ ($r=-0,504$; $p=0,002$). Отримані результати дозволяють припустити негативний вплив метаболічних змін, характерних для жінок у ПМ, на систему остеокластогенезу. Встановлена достовірна ($p<0,05$) залежність рівня OPG і стажу роботи у ШФВ ($r=-0,695$; $p=0,001$), що можна пояснити негативним впливом факторів виробництва на систему остеокластогенезу.

Встановлено, що рівень OPG достовірно корелює з показниками ліпідного обміну: рівень OPG та рівень ЗХС ($r=-0,653$; $p=0,001$), рівень OPG та рівень ХС ЛПНЩ ($r=-0,533$; $p=0,004$) – і показниками вуглеводного обміну: рівень OPG та рівень інсуліну натще ($r=-0,328$; $p=0,001$), рівень OPG та індекс НОМА-IR ($r=-0,366$; $p=0,006$).

Отримані результати свідчать про роль дисліпідемії у розвитку порушень кісткового ремоделювання та вказують на наявність спільної патогенетичної ланки у розвитку дисбалансу в системі остеокластогенезу і розвитку інсулінорезистентності.

Отже, низький рівень OPG на тлі вираженого ДВД, підвищеного рівня маркера резорбції КТ, наявності дисліпідемії, інсулінорезистентності у робітниць із АГ та ОЖ свідчить про існування спільних патогенетичних ланок розвитку даних порушень, де основним регулятором є система остеокластогенезу.

На основі аналізу клінічних факторів ризику остеопорозу розроблена математична модель оцінки ступеня тяжкості ОП ($\phi_{\text{тяж}}$), яка дозволяє з урахуванням додаткових факторів ризику своєчасно проводити діагностику зниженої МЩКТ і моніторинг ефективності лікування та профілактики:

$$\phi_{\text{тяж}} = 0,7689 \cdot \text{ІМТ} - 1,163 \cdot 25(\text{ОН})\text{D}_3 - 10,536 \cdot \text{T-критерій} + 0,21 \cdot \text{ТАГ} + 0,1433 / \text{САД},$$

де ступінь тяжкості $\phi_{\text{тяж}}$ КТ, при значеннях його від 0 до 25 включно, свідчить про задовільний стан КТ, від 26 до 50 – про середній ступінь тяжкості, від 51 до 75 – тяжкий ступінь, а значеннях $\phi_{\text{тяж}}$ вище 75 оцінюють як вкрай тяжкий ступінь.

Залежно від проведеного лікування, пацієнтки були поділені на 3 групи: група А (n=30) – отримувала додатково до стандартної терапії АГ холекальциферол у дозі 4000 МО на добу до нормалізації оптимального рівня 25(ОН)D з подальшою підтримуючою дозою 1000–2000 МО протягом року і альфакальцидол по 1 мкг 1 раз на добу протягом року; група В (n=30) – стандартна терапія АГ та холекальциферол у дозі 4000 МО на добу до нормалізації оптимального рівня 25(ОН)D з подальшою підтримуючою дозою 1000–2000 МО протягом року; група С (n=19) – стандартна терапія АГ.

Проведена терапія в групах дослідження у цілому виявилася досить ефективною. У жінок групи А та групи В зафіксовано достовірне ($p<0,05$) зниження інтенсивності больового синдрому за даними ВАШ, виявлено зменшення кількості жінок зі скаргами на наявність болів у м'язах, у кістках та хребті ($p<0,05$) та зменшення відчуття «страху падіння» ($p<0,05$), покращився психоемоційний стан ($p<0,05$). Однак у жінок групи А, які знаходилися на комбінованій терапії (холекальциферол і альфакальцидол), виявлена більш виражена позитивна динаміка скарг, порівняно з жінками групи В ($p<0,05$). У жінок групи С, навпаки, спостерігалось збільшення інтенсивності больового синдрому за даними ВАШ та зростання частоти скарг. Отримані дані демонструють клінічний ефект від проведеного лікування і свідчать про необхідність своєчасної корекції ДВД та НВД.

За результатами проведеної терапії у робітниць із АГ та ОЖ, що працюють під впливом ШФВ, виявлено позитивну динаміку параметрів структурно-функціонального стану КТ.

Запропонована й апробована комбінована терапія метаболітами вітаміну D з додатковим включенням до стандартної антигіпертензивної терапії холекальциферолу і альфакальцидолу протягом 12 міс. справляла ($p<0,05$) позитивний вплив на стан КТ, ліпідний, вуглеводний та фосфорно-кальцієвий обмін.

Приріст 25(ОН)D через 3 міс. у групі А становив 70,7 %, у групі В – 65,4 %, у групі С значення показника не змінювалося; за 6 міс. приріст у групі А –

129,8 %, у групі В – 115,3 %, у групі С значення показника суттєво не змінювалося; за 12 міс. приріст у групі А становив 155,4 %, у групі В – 131,5 %, у групі С значення показника суттєво не змінювалося (рис. 7.3).

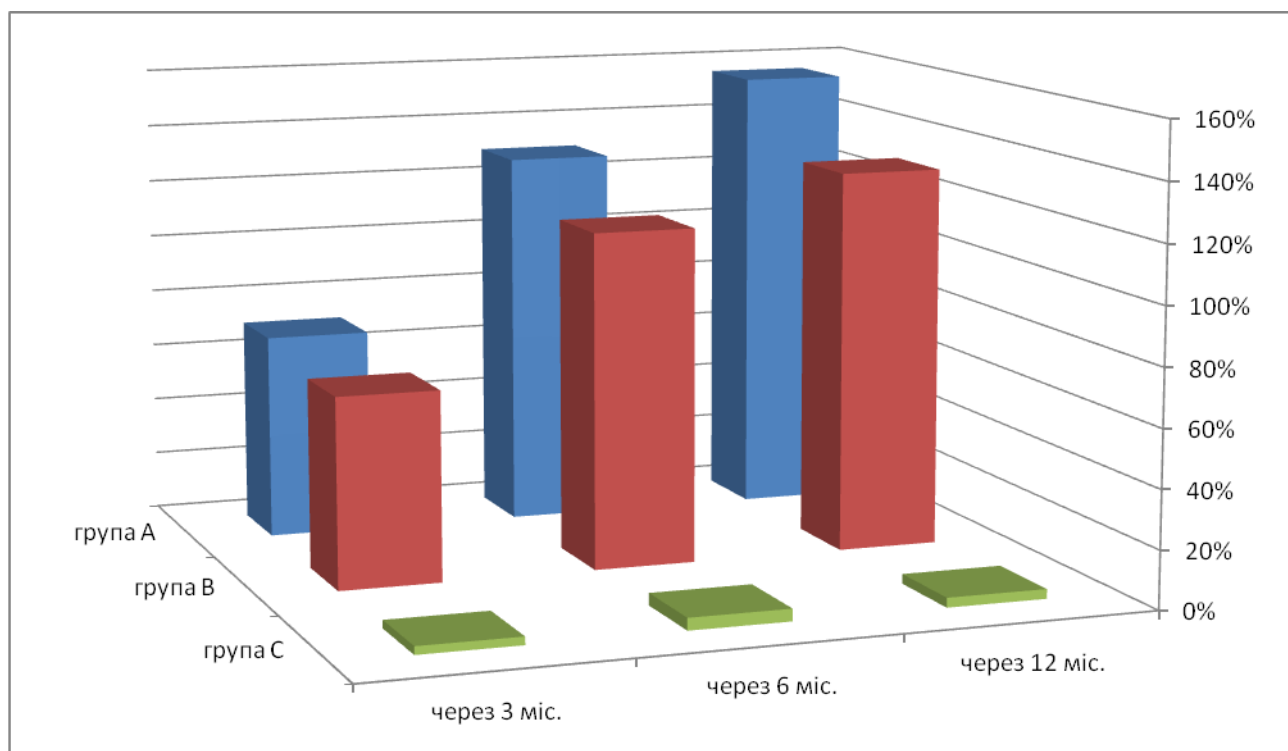


Рис. 7.3 Динаміка (%) рівня 25-гідроксिवітаміну D через 3, 6 та 12 місяців у жінок з артеріальною гіпертензією та ожирінням

Призначення метаболітів вітаміну D сприяло достовірному підвищенню рівня 25(OH)D у групі А та групі В ($p < 0,05$). Однак вищий приріст спостерігався у жінок групи А, які знаходилися на комбінованій терапії (холекальциферол і альфакальцидол), порівняно з жінками групи В, які приймали лише холекальциферол ($p < 0,05$).

Рівень загального та іонізованого кальцію на тлі рекомендованого лікування через 6 та 12 міс. мав тенденцію до достовірного зниження ($p < 0,05$) у жінок групи А та групи В порівняно з групою С. Не виявлено достовірних відмінностей у жінок групи А та групи В ($p > 0,05$). Зареєстровано достовірне підвищення ($p < 0,05$) рівня фосфору через 6 та 12 міс. у жінок, які приймали метаболіти вітаміну D, порівняно з робітницями, що знаходилися на стандартній терапії АГ. Не

зафіксовано достовірних відмінностей між рівнями фосфору у жінок групи А та групи В ($p>0,05$).

Через 6 міс. лікування рівень ПТГ в групі А знизився на 17,5 %, у групі В – на 10,1 %; через 12 міс. показник ПТГ у групі А знизився на 22,6 %, у групі В – 15,7 %. У групі С майже не змінювався: через 6 міс. знизився на 2,8 %, через 12 міс. – на 3,7 % (рис. 7.4).

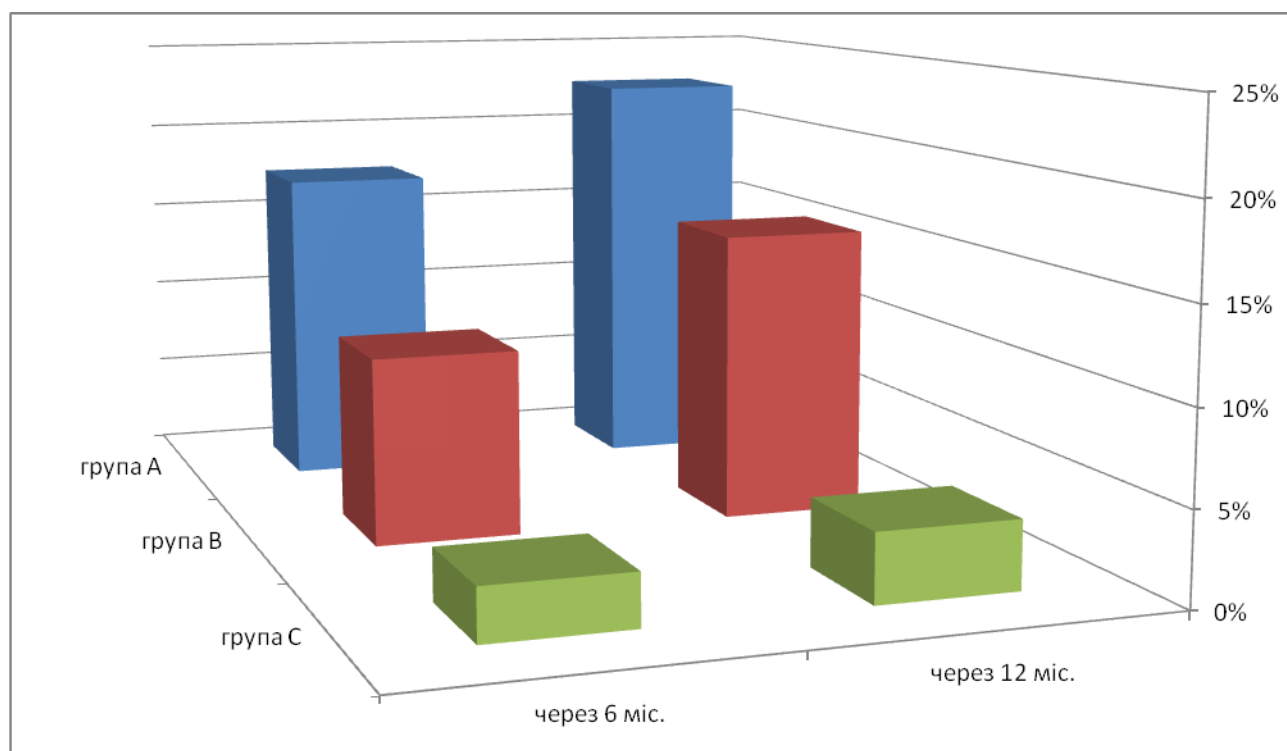


Рис. 7.4 Динаміка (%) рівня паратгормону через 6 та 12 місяців у жінок з артеріальною гіпертензією та ожирінням

Отримані дані показали достовірне ($p<0,05$) зниження рівня ПТГ у групі А та групі В, що демонструє зв'язок між рівнем забезпечення організму 25(ОН)D та рівнем ПТГ. Однак комбінована терапія (холекальциферол і альфакальцидол) у жінок групи А сприяла достовірно вираженому зниженню рівня ПТГ, порівняно з жінками групи В, які знаходилися на монотерапії холекальциферолом ($p<0,05$).

Зниження маркера резорбції СТх відмічалось у жінок групи А та групи В. За 3 міс. СТх у групі А знизився на 22,1 %, у жінок групи В – на 10,5 %. За 12 міс. у групі А – на 30,7 %, у групі С – на 16,6 %. У жінок групи С відмічалось збільшення рівня СТх на 0,7 % через 3 міс. та на 8,2 % через 6 міс. (рис. 7.5).

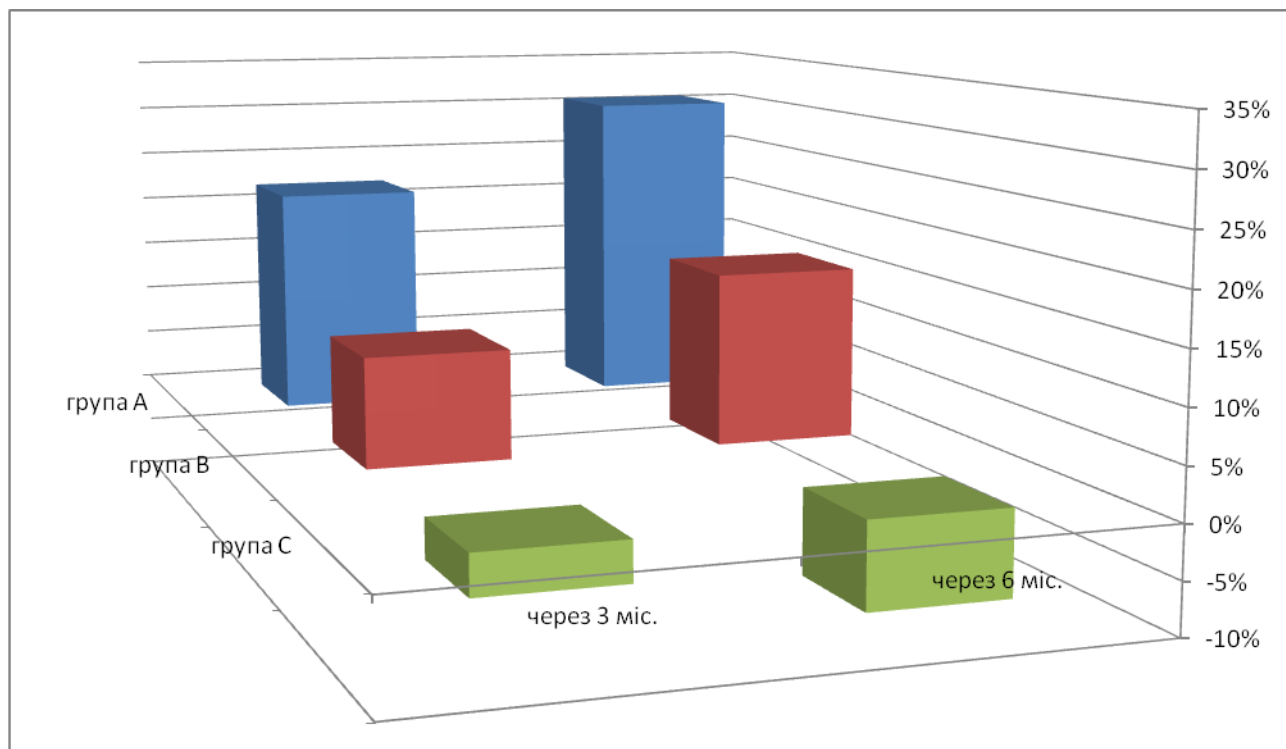


Рис. 7.5 Динаміка (%) рівня С-телопептиду колагену І типу через 3 та 6 місяців у жінок з артеріальною гіпертензією та ожирінням

Отримані дані демонструють гальмівний вплив метаболітів вітаміну D на ремоделювання КТ, що підтверджуються зниженням рівня маркера кісткової резорбції СТх у жінок групи А та В. Однак більш виражений ($p < 0,05$) антирезорбтивний ефект виявлений у жінок групи А порівняно з жінками групи В. Зростання рівня СТх у жінок групи С вказує про прискорення процесів резорбції КТ на тлі ДВД.

Приріст ОК за 6 міс. у групі А становив 10,5 %, у групі В – 4,6 %, у групі С рівень ОК знизився на 0,5 %. За 12 міс. приріст у групі А – 18,6 %, у групі В – 9,1 %, у групі С знизився 0,59 % (рис. 7.6).

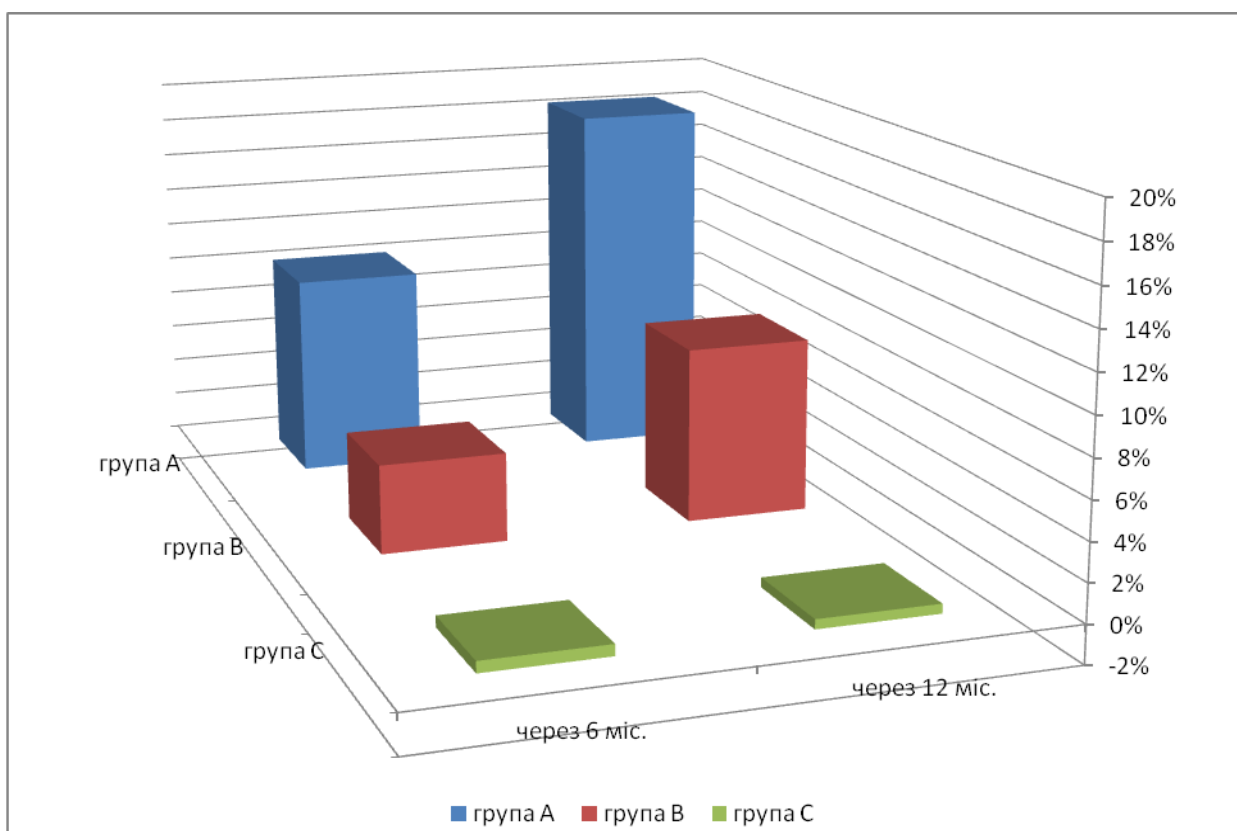


Рис. 7.6 Динаміка (%) рівня остеокальцину через 6 та 12 місяців у жінок з артеріальною гіпертензією та ожирінням

Отже, на фоні проведеної терапії у жінок групи А та В виявили достовірне підвищення ($p < 0,05$) рівня ОК, однак більш виражене збільшення було у групі А, що свідчило про позитивний вплив комбінованої терапії метаболітами вітаміну D на процеси кісткоутворення. Незначне збільшення рівня ОК у жінок групи В демонструє уповільнення процесів кісткоутворення на тлі терапії холекальциферолом. Негативна динаміка ОК через 6 та 12 міс. у жінок групи С вказує на недосконалість процесів формування КТ у жінок із АГ та ОЖ на тлі ДВД та НВД.

Приріст OPG за 6 міс. у групі А становив 38,8 %, у групі В – 24,8 %. Через 12 міс. приріст у групі А – 72,1 %, у групі В – 52,5 %. У групі С значення показника коливалося від 0,9 до 0,58 %, тобто воно практично не змінювалося (рис. 7.7).

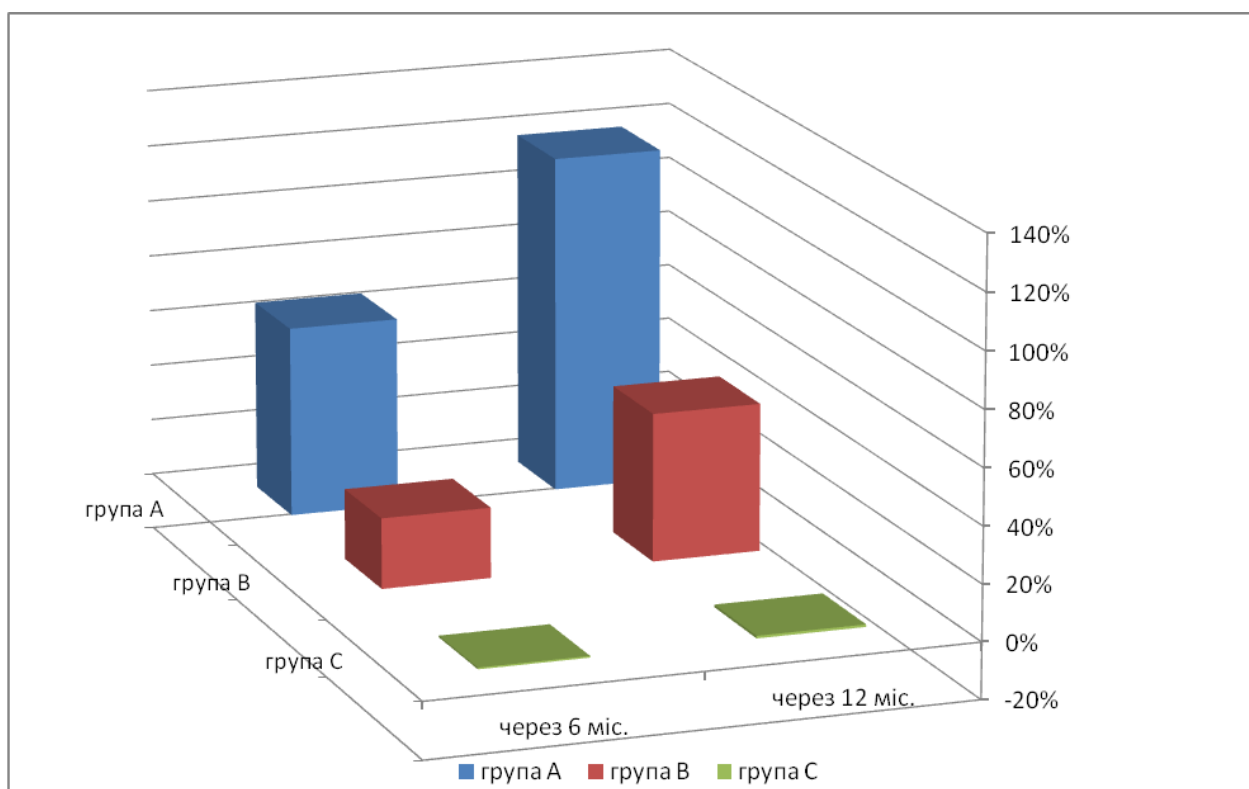


Рис. 7.7 Динаміка (%) рівня остеопротегерину через 6 та 12 місяців у жінок з артеріальною гіпертензією та ожирінням

Отже, отримані результати демонструють позитивний вплив вітаміну D у регуляції продукції та секреції OPG, причому більш вираженому приросту сприяло комплексне застосування холекальциферолу і альфакальцидолу, порівняно з монотерапією холекальциферолом ($p < 0,05$).

Застосоване у нашому дослідженні комплексне лікування позитивно вплинуло на стан МЦКТ. Приріст Т-критерію за 6 міс. у групі А становив 2,1 %, у групі В – 0,9 %. За 12 міс. приріст у групі А – 3,8 %, у групі В – 2,2 %. У групі С виявлено зниження показника МЦКТ, Т-критерій через 6 міс. знизився на 1,7 %, через 12 міс. – 3,4 % (рис.7.8).

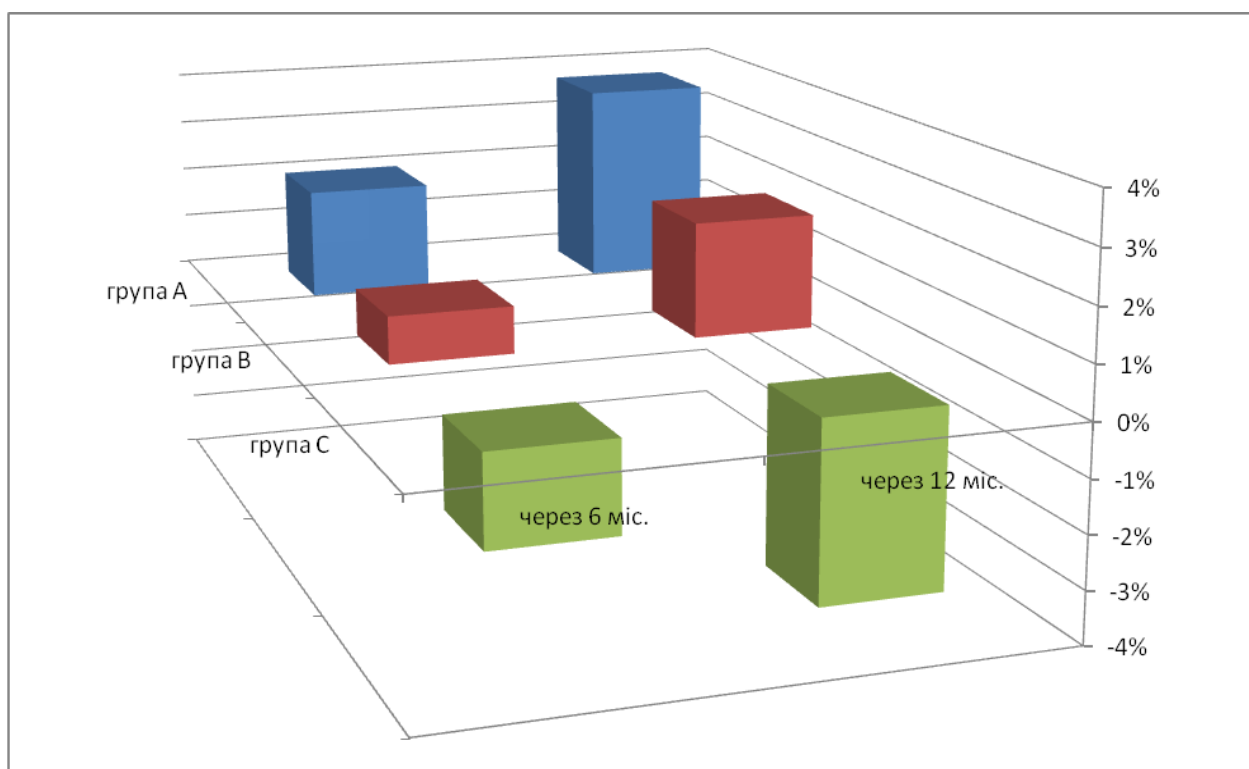


Рис. 7.8 Динаміка (%) мінеральної щільності кісткової тканини
(за даними Т-критерію) через 6 та 12 місяців
у жінок з артеріальною гіпертензією та ожирінням

Виявлений позитивний вплив запропонованої терапії метаболітами вітаміну D на мікроархітектуру КТ. У жінок груп А та В, порівняно з групою С, вживання метаболітів вітаміну D протягом 12 міс. сприяло достовірному приросту показника SOS ($p < 0,05$), причому у жінок групи А, порівняно з групою В, показник SOS був достовірно вищим ($p < 0,05$). У жінок групи С показник SOS за 12 міс., навпаки, мав тенденцію до зниження ($p < 0,05$).

Аналіз показників ліпідного та вуглеводного обміну на тлі проведеної терапії продемонстрував нормалізацію рівнів ЗХ ($p < 0,05$), ХС ЛПВЩ ($p < 0,05$), ХС ЛПНЩ ($p < 0,05$) та індексу HOMA-IR ($p < 0,05$) у жінок групи А через 6 та 12 міс., а у жінок групи В – через 12 міс.

Таким чином, комбінована терапія метаболітами вітаміну D є ефективною ($p < 0,05$) і безпечною в лікуванні DBD та HBD і структурно-функціональних порушень КТ, позитивно впливає на параметри клінічного перебігу, стан ліпідного і вуглеводного обміну у жінок в ПМ з АГ та ОЖ, що працюють у ШФВ,

і дозволяє рекомендувати запропоновану й апробовану терапію для застосування в практичній медицині.

Відсутність корекції DBD та HBD у робітниць з АГ та ОЖ в ПМ призводить до прогресивного зниження ($p < 0,05$) МЩКТ, погіршення показників ліпідного ($p < 0,05$) та вуглеводного обміну ($p < 0,05$).

Для раннього виявлення, оцінки ступеня і профілактики структурно-функціональних порушень КТ у жінок в ПМ з АГ і ОЖ в умовах виробництва, якщо відсутні можливості денситометричного визначення показника Т-критерію і лабораторного визначення рівня OPG, запропоновані методи математичного моделювання, що дозволяють визначати значення OPG через показники ЗХС, ХС ЛПНЩ та рівня 25(OH)D; також визначати Т-критерій через показники ЗХС, ХС ЛПНЩ, рівня 25(OH)D, ІМТ, тривалості АГ з урахуванням або без урахування маркера СТх.

$$\text{OPG} = 0,099 \cdot 25(\text{OH})\text{D} + 0,083 \cdot \text{ЗХС} - 0,127 \cdot \text{ХС ЛПНЩ} \text{ (модель 1)}$$

$$\begin{aligned} \text{Т-критерій} = & -0,017 \cdot \text{ТАГ} - 0,00009 \cdot \text{ІМТ} + 0,066 \cdot 25(\text{OH})\text{D} - 1,466 \cdot \text{СТх} - \\ & - 0,203 \cdot \text{ЗХС} - 0,187 \cdot \text{ХС ЛПНЩ} \text{ (модель 1)} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Т-критерій} = & -0,036 \cdot \text{ТАГ} - 0,042 \cdot \text{ІМТ} + 0,111 \cdot 25(\text{OH})\text{D} - 0,193 \cdot \text{ЗХС} - \\ & - 0,246 \cdot \text{ХС ЛПНЩ} \text{ (модель 3)} \end{aligned}$$

Створені математичні моделі значення OPG та Т-критерію дозволяють з високим ступенем достовірності, за допомогою доступних лабораторних показників, швидко та без спеціального обладнання і значних економічних витрат оцінювати структурно-функціональний стан КТ у жінок у періоді ПМ з АГ та ОЖ при проходженні медичних оглядів.

У результаті проведеного дослідження виявлені значні зміни з боку КТ, ліпідного та вуглеводного обміну у робітниць із АГ та ОЖ, що працюють під впливом ШФВ. Встановлена роль OPG у регуляції кісткового ремоделювання, фосфорно-кальцієвого, вуглеводного та ліпідного обміну.

На підставі Методичних рекомендацій з лікування та профілактики дефіциту вітаміну D у населення країн Центральної Європи [147], Методичних рекомендацій Міжнародної асоціації остеопорозу [266] та результатів власних досліджень дозволили розроблено алгоритм діагностики та лікування структурно-функціональних порушень КТ у жінок в ПМ із АГ та ОЖ (рис. 7.9).

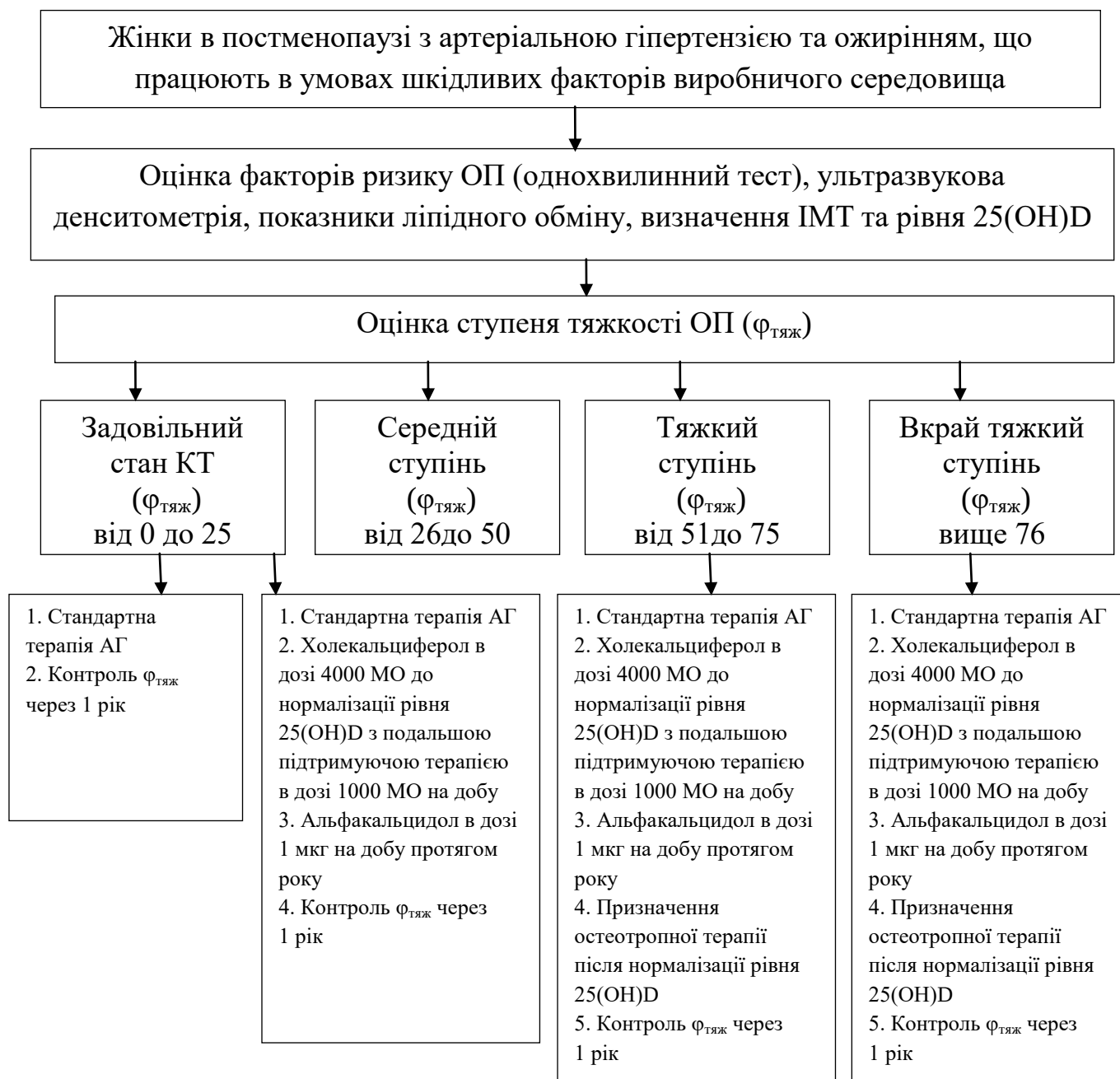


Рис. 7.9 Алгоритм діагностики та лікування структурно-функціональних порушень кісткової тканини у жінок із артеріальною гіпертензією та ожирінням

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі на основі аналізу літератури та результатів власних досліджень наведено нове розв'язання актуального завдання клінічної медицини, а саме – удосконалення методів прогнозування, ранньої діагностики та підвищення ефективності лікування структурно-функціональних порушень кісткової тканини в постменопаузі у жінок з артеріальною гіпертензією та ожирінням, які працюють у шкідливих умовах виробництва.

1. У жінок з артеріальною гіпертензією та ожирінням, що працюють під впливом шкідливих факторів виробництва, частота остеопорозу становила 35 % та остеопенії – 40 %. Фактори ризику зниженої мінеральної щільності кісткової тканини: тривалість артеріальної гіпертензії ($r=-0,531$; $p=0,008$), індекс маси тіла ($r=-0,592$; $p=0,014$), тривалість постменопаузи ($r=-0,493$; $p=0,001$), шкідливі фактори виробництва ($r=-0,456$; $p=0,011$), переломи вanamнезі ($r=-0,519$; $p=0,032$).

2. Дефіцит вітаміну D був виявлений у 91,3 % робітниць, що працюють під впливом шкідливих факторів виробництва, у тому числі тяжкий дефіцит вітаміну D – у 32,9 %, недостатність вітаміну D – у 7,5 %, оптимальний рівень вітаміну D – у 1,2 %.

3. Метаболічні розлади у жінок з артеріальною гіпертензією та ожирінням у постменопаузі, що працюють під впливом шкідливих факторів виробництва, проявляються порушенням ліпідного обміну (дисліпідемією): загальний холестерин та тривалість постменопаузи ($r=0,498$; $p=0,003$), загальний холестерин та стаж роботи ($r=0,658$; $p=0,002$); порушенням вуглеводного обміну (гіперінсулінемія та інсулінорезистентність): індекс інсулінорезистентності та тривалість артеріальної гіпертензії ($r=0,461$; $p=0,001$), рівень остеопротегерину та індекс інсулінорезистентності ($r=-0,328$; $p=0,001$).

4. Особливістю кісткового ремоделювання є переважання кісткової резорбції на тлі уповільненого кісткоутворення. Рівень остеопротегерину є

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

5. Виявлені клініко-лабораторні взаємозв'язки між показниками кісткового ремоделювання, мінеральною щільністю кісткової тканини, показниками ліпідного спектра (загальний холестерин, холестерин ліпопротеїнів низької щільності), індексом маси тіла, тривалістю артеріальної гіпертензії і тривалістю постменопаузи, стажем роботи (загальний холестерин та остеопротегерин ($r=-0,653$; $p=0,011$), холестерин ліпопротеїнів низької щільності та остеопротегерин ($r=-0,533$; $p=0,004$), загальний холестерин та тривалість постменопаузи ($r=0,498$; $p=0,003$), загальний холестерин та стаж роботи ($r=0,658$; $p=0,002$), остеопротегерин та тривалість артеріальної гіпертензії ($r=-0,679$; $p=0,014$), остеопротегерин та стаж роботи ($r=-0,695$; $p=0,001$) у жінок в постменопаузі з артеріальною гіпертензією та ожирінням, що працюють під впливом шкідливих факторів виробництва.

6. Комбінована терапія метаболітами вітаміну D (холекальциферол і альфакальцидол) є ефективною ($p<0,05$) та безпечною у лікуванні дефіциту вітаміну D та структурно-функціональних порушень кісткової тканини, має позитивний вплив на параметри клінічного перебігу, стан ліпідного і вуглеводного обміну у жінок в постменопаузі з артеріальною гіпертензією та ожирінням, що працюють під впливом шкідливих факторів виробництва.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для прогнозування, профілактики та ранньої діагностики структурно-функціональних порушень КТ усім жінкам з АГ та ОЖ, що працюють зі шкідливими факторами виробничого середовища, при влаштуванні на роботу або при проходженні повторних медичних оглядів доцільно оцінювати всі фактори ризику ОП та проводити скринінгову ультразвукову денситометрію, визначати рівень OPG у сироватці крові, а для своєчасної діагностики ДВД та НВД – рівень 25(OH)D.

2. За умови відсутності можливості денситометричного визначення значення Т-критерію і лабораторного визначення рівня OPG, розраховувати дані показники за допомогою показників ЗХС, ХС ЛПНЩ та рівня 25(OH)D; також визначати Т-критерій через показники ЗХС, ХС ЛПНЩ, рівня 25(OH)D, ІМТ, тривалості АГ з урахуванням або без урахування маркера СТх для оцінки структурно-функціонального стану КТ:

$$\text{OPG} = 0,099 \cdot 25(\text{OH})\text{D} + 0,083 \cdot \text{ЗХС} - 0,127 \cdot \text{ХС ЛПНЩ}$$

$$\begin{aligned} \text{Т-критерій} = & -0,017 \cdot \text{ТАГ} - 0,00009 \cdot \text{ІМТ} + 0,066 \cdot 25(\text{OH})\text{D} - 1,466 \cdot \text{СТх} - \\ & 0,203 \cdot \text{ЗХС} - 0,187 \cdot \text{ХС ЛПНЩ} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Т-критерій} = & -0,036 \cdot \text{ТАГ} - 0,042 \cdot \text{ІМТ} + 0,111 \cdot 25(\text{OH})\text{D} - 0,193 \cdot \text{ЗХС} - \\ & 0,246 \cdot \text{ХС ЛПНЩ} \end{aligned}$$

3. Рекомендовано використовувати в корекції ДВД та НВД комплексне призначення холекальциферолу (4000 МО 1 раз на добу до нормалізації оптимального рівня 25(OH)D з подальшою підтримуючою дозою 1000–2000 МО) та альфакальцидолу (1 мкг 1 раз на добу) протягом 12 міс. у жінок із АГ та ОЖ, що працюють під впливом ШФВ.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Коваленко ВМ, Сіренко ЮМ, Радченко ГД. Стрес та виникнення артеріальної гіпертензії: що відомо. Артеріальна гіпертензія. 2014;4(36):9-20.
2. Ситіна ІВ. Фактори кардіоваскулярного ризику та енергетичний гомеостаз у хворих на гіпертонічну хворобу та цукровий діабет 2 типу [автореферат]. Харків: Харківський нац. мед. ун-т; 2016. 19 с.
3. МОЗ України. Про затвердження Галузевої програми стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії. Наказ МОЗ України № 384 від 2012 Трав. 5.
4. Максимова ЖВ, Максимов ДМ. Артериальная гипертония у лиц трудоспособного возраста: гендерные особенности и взаимосвязь с уровнем образования. Кардиология. 2020;60(2):24-32. Available from: <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.2.n441>
5. Чесникова АИ, Батюшин ММ, Терентьев ВП. Артериальная гипертензия и коморбидность: современное состояние проблемы. Артериальная гипертензия. 2016;22(5):432–440. Available from: doi:0.18705/1607-419X-2016-22-5-432-440.
6. Jordan J, Birkenfeld AL. Cardiometabolic crosstalk in obesity-associated arterial hypertension. Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders. 2016 Mar 1;17(1):19-28. Available from: doi:10.1007/s11154-016-9348-1 PMID: 26961160
7. Krzesiński P, Stańczyk A, Piotrowicz K, Gielerak G, Uziębło-Zyczkowska B. et al. Abdominal obesity and hypertension: a double burden to the heart. Hypertens Res. 2016 May;39 (5):349-55. Available from: doi:10.1038/hr.2015.145.
8. Mendoza MF, Kachur SM, Lavie CJ. Hypertension in obesity. Curr Opin Cardiol. 2020 Jul; 35(4):389-396. doi: 10.1097/HCO.0000000000000749. PMID: 32398606.
9. Горопко ОЮ. Ожиріння та артеріальна гіпертензія: сучасні погляди на патогенез, діагностику та лікування. Семейная медицина. 2019;2(82):18-24.

10. Muiesan ML, Pains A, Aggiusti C, Bertacchini F, Rosei CA, Salvetti M. Hypertension and Organ Damage in Women. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2018 Sep;25(3):245-252.
11. Jiang SZ, Lu W, Zong XF, Ruan HY, Liu Y. Obesity and hypertension. *Exp Ther Med.* 2016;12(4):2395-2399. doi:10.3892/etm.2016.3667
12. Ярема НІ, Пасєчко НВ, Радецька ЛВ, Савченко ІП, Боб АО, Смачило ІВ, та ін. Особливості перебігу гіпертонічної хвороби у жінок постменопаузального періоду з порушеннями мінеральної щільності кісткової тканини та дисліпідемією. *Вісн. Наукових досліджень.* 2018;(3):53-7. Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/vndt_2018_3_12.
13. Sattler AM, Schoppet M, Schaefer JR, Hofbauer LC. Novel aspects on RANK ligand and osteoprotegerin in osteoporosis and vascular disease. *Calcif Tissue Int.* 2004 Jan;74(1):103-6.
14. Филатова ИВ. Минеральная плотность кости и ее взаимосвязь со структурно-функциональными параметрами сердечно-сосудистой системы у больных гипертонической болезнью в постменопаузе [автореферат]. Барнаул: Кемеровская гос. мед. академ.; 2008. 21 с.
15. Поворознюк ВВ, Григор'єва НВ, Корж МО, Страфун СС, Вайда ВМ, Климовицький ФВ, та ін. Епідеміологія переломів проксимального відділу стегнової кістки в Україні: результати дослідження стоп (система реєстрації остеопоротичних переломів). *Травма.* 2016;17 (5):14-20. Режим доступу: <http://dx.doi.org/10.22141/1608-1706.5.17.2016.83870>
16. Wright NC, Looker AC, Saag KG. The recent prevalence of osteoporosis and low bone mass in the United States based on bone mineral density at the femoral neck or lumbar spine. *J Bone Miner Res.* 2014;29:2520-6.
17. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, Closskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos. Int.* 2008.19:385-97.
18. Khalfa A, Tiali A, Zemour L, Fatah A, Mekki K. Prevalence of metabolic syndrome and its association with life style and cardiovascular biomarkers

among postmenopausal women in western Algeria. *Int J Gynaecol Obstet.* 2017 Aug;138(2):201-6. Available from: doi:10.1002/ijgo.12206.

19. Namazi Shabestari A, Asadi M, Jouyandeh Z, Qorbani M, Kelishadi R. Association of Lipid Accumulation Product with Cardio-Metabolic Risk Factors in Postmenopausal Women. *Acta Med Iran.* 2016 Jun;54(6):370-5.

20. Яковец СМ, Лызикова ЮА. Медико-биологические аспекты климактерия. *Проблемы здоровья и экологии.* 2013;1(35):52-7.

21. Татарчук ТФ, Ефименко ОА, Исламова АО. Менопауза: новый взгляд на старую проблему. *Репродуктивная эндокринология.* 2013;1(9):7-12.

22. Yun BH, Chon SJ, Lee YJ, Han EJ, Cho S, Choi YS, et al. Association of metabolic syndrome with coronary atherosclerosis in non-diabetic postmenopausal women. *Climacteric.* 2015 Apr;18(2):284-9. doi:10.3109/13697137.2014.960384.

23. Marchi R, Dell'Agnolo CM, Lopes TCR, Gravena AAF, Demitto MO, Brischiliari SCR et al. Prevalence of metabolic syndrome in pre- and postmenopausal women. *Arch Endocrinol Metab.* 2017 Mar-Apr; 61(2):160-6. Available from: doi:10.1590/2359-3997000000253.

24. Ермоленко ТА, Шаблій ТП, Прутян ТЛ, Добровольська ЕА. Менопауза – фактор ризика розвитку метаболічних порушень. В: Дімов ГМ, редактор. Сучасні теоретичні та практичні аспекти здорового способу життя. Матеріали II міжнар. наук.-практ. конф.; 2017 серп. 25-27; Одеса, Україна. Одеса; 2017. с. 110-111.

25. Гребенникова ТА, Белая ЖЕ, Цориев ТТ, Рожинская ЛЯ, Мельниченко ГА. Эндокринная функция костной ткани. Остеопороз и остеопатии. 2015;18(1):28-37.

26. Kreipke TC, Garrison JG, Easley J, Turner AS, Niebur GL. The roles of architecture and estrogen depletion in microdamage risk in trabecular bone. *J Biomech.* 2016 Oct;49(14):3223-3229. Available from: doi: 10.1016/j.jbiomech.2016.08.009.

27. The Indhavivadhana S, Rattanasrithong P. Relationship between bone mineral density and metabolic syndrome in peri- and post-menopausal Thai women.

Arch Gynecol Obstet. 2015 Nov;292(5):1127-33. Available from: doi:10.1007/s00404-015-3698-x.

28. Поворознюк ВВ, Орлик ТВ, Нішкумай ОІ. Роль дисліпідемії та біохімічних маркерів у формуванні вертебрального больового синдрому в жінок у постменопаузальний період залежно від мінеральної щільності кісткової тканини. Серце і судини. 2015;(2):89-95.

29. Назарова АВ. Остеопенический синдром у женщин с артериальной гипертензией в постменопаузе [автореферат]. Ярославль: Ярославская госуд. мед. академ.; 2012. 21 с.

30. García-Gómez MC, Vilahur G. Osteoporosis and vascular calcification: A shared scenario. Clin Investig Arterioscler. 2020 Jan-Feb;32(1):33-42.

31. Vassalle C, Mazzone A. Bone loss and vascular calcification: A bi-directional interplay? Vascul Pharmacol. 2016 Nov;86:77-86.

32. Мельниченко ГА, Белая ЖЕ, Рожинская ЛЯ, Торощова НВ, Алексеева ЛИ, Бирюкова ЕВ и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. Проблемы Эндокринологии. 2017;63(6):392-426.

33. Wolski H, Drews K, Bogacz A, Kamiński A, Barlik M, Bartkowiak-Wieczorek J, et al. The RANKL/RANK/OPG signal trail: significance of genetic polymorphisms in the etiology of postmenopausal osteoporosis. Ginekol Pol. 2016;87(5):347-52. Available from:doi: 10.5603/GP.2016.0014.

34. Samelson EJ, Miller PD, Christiansen C, Daizadeh NS, Grazioplene L, Anthony MS, et al. RANKL inhibition with denosumab does not influence 3-year progression of aortic calcification or incidence of adverse cardiovascular events in postmenopausal women with osteoporosis and high cardiovascular risk. J Bone Mineral Res. 2014 Feb;29(2):450-7. Available from: doi:10.1002/jbmr.2043

35. Игнатенко ГА, Немсадзе ИГ, Миревич ЕД, Чурилов АВ, Майлян ЭА, Глазков АЭ, и др. Роль цитокинов в ремоделировании костной ткани и патогенезе постменопаузального остеопороза. Медицинский вестник Юга России. 2020;11(2):6-18. Available from: <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2020-11-2-6-18>

36. Rochette L, Meloux A, Rigal E, Zeller M, Malka G, Cottin Y, Vergely C. The Role of Osteoprotegerin in Vascular Calcification and Bone Metabolism: The Basis for Developing New Therapeutics. *Calcif Tissue Int.* 2019 Sep;105(3):239-251.
37. Raaz-Schrauder D, Schrauder MG, Stumpf C, Lewczuk P, Kilian T, Dietel B, et al. Plasma levels of sRANKL and OPG are associated with atherogenic cytokines in patients with intermediate cardiovascular risk. *Heart Vessels.* 2017 Nov;32(11):1304-13. Available from: 10.1007/s00380-017-0998-z.
38. Toffoli B, Fabris B, Bartelloni G, Bossi F, Bernardi S. Dyslipidemia and Diabetes Increase the OPG/TRAIL Ratio in the Cardiovascular System. *Mediators Inflamm.* 2016;2016:6529728. Available from: doi:10.1155/2016/6529728. Epub 2016 Dec 14.
39. Mogelvang R, Pedersen SH, Flyvbjerg A, Bjerre M, Iversen AZ, Galatius S. Comparison of osteoprotegerin to Traditional Atherosclerotic Risk Factors and High-Sensitivity C-Reactive Protein for Diagnosis of Atherosclerosis. 2012 Feb 15;109(4):515-20. Available from: doi:10.1016/j.amjcard.2011.09.043.
40. Sok Kuan Wong, Kok-Yong Chin, Farihah Hj Suhaimi, Fairus Ahmad, Soelaiman Ima-Nirwana. The Relationship between Metabolic Syndrome and Osteoporosis: A Review. *Nutrients.* 2016 Jun;8(6):347. Available from:doi:10.3390/nu8060347.
41. Esteghamati A, Sheikhabaei S, Hafezi-Nejad N, Mousavizadeh M, Noshad S, Gilani Larimi N, et al. Serum osteoprotegerin in relation to metabolic status, severity, and estimated risk of subsequent coronary heart disease. *Arch Iran Med.* 2014 Sep;17(9):596-601. Available from: doi:0141709/AIM.003. PMID: 25204474
42. Шкверская НЮ, Зыкова ТА. Новые данные о влиянии витамина D на организм человека. *Сибирский мед. журнал.* 2013;(7):24-32.
43. Капустник ВА, Костюк ІФ, Бондаренко ГО. Професійні хвороби: підручник. Київ: Медицина; 2015. 536 с.
44. Фартушина ОЄ, Басанець АВ, Фартушина ОЄ. Професійні захворювання опорно-рухового апарату: соціально-економічні аспекти та фактори ризику. *Міжнар. неврологіч. журнал.* 2014;8(70):123-8.

45. Шур ПЗ, Зайцева НВ, Костарев ВГ, Лебедева-Несевря НА, Шляпников ДМ. Сочетанное влияние производственных и социальных факторов риска на здоровье работающих на предприятиях по производству изделий методом порошковой металлургии. Медицина труда и промышленная экология. 2012;(12):8-12.

46. Помыткина Т. Е. Состояние здоровья работников при производстве соединений азотной группы (обзор литературы). Гигиена и санитария. 2014;(3):39-45.

47. Ігнат'єв ОМ, Єрмоленко ТО, Прутіян ТЛ, Шанигін АВ. Комплексна корекція дефіциту та недостатності вітаміну D у працівників море-господарського комплексу України. В: Сучасні теоретичні і практичні аспекти здорового способу життя. Матеріали міжнар. наук.-практ. конф.; 2016 серп. 27-30; Одеса, Україна. Одеса; 2016. с. 47-51.

48. Корж НА, Дедух НВ, Зупанец ІА. Остеопороз: клиника, диагностика, профилактика и лечение. Харьков: Золотые страницы; 2002. 468 с.

49. Рабочая группа по лечению артериальной гипертензии Европейского общества кардиологов (ЕОК/ЕОАГ) и Европейского общества по артериальной гипертензии (ЕОАГ, ESH). Рекомендации по лечению больных с артериальной гипертензией. Рос. кардиол. журнал. 2018;23(12):143-228.

50. Сиренко ЮН. Ведение пациентов с артериальной гипертензией на фоне сопутствующей патологии. Здоров'я України. 2015;(5):27.

51. Свіщенко ЄП, Міщенко ЛА. Клініко-демографічні характеристики пацієнтів з уперше виявленою артеріальною гіпертензією: результати дослідження СТАРТ. Укр. кардіол. журнал. 2017;(6):14-23.

52. Мітченко ОІ, Мамедов МН, Колесник ТВ, Деєв АД, Романов ВЮ, Кулик ОЮ, Шкрюба АО. Поширеність артеріальної гіпертензії у міській популяції України залежно від ступеня та типу ожиріння. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2015;(3):13-9.

53. Игнатъев АМ, Ермоленко ТА, Мацегора НА, Ярмула КА, Ямилова ТН. Кальций-дефицитные состояния и патология сердечно-сосудистой системы. Вісник морської медицини. 2009;(1):38-41.

54. Сиренко ЮН, Радченко АД, Рековец ОЛ. Факторы риска, влияющие на прогноз у больных с артериальной гипертензией. Артериальная гипертензия. 2018;(58):59-69.

55. Киселев АР, Нейфельд ИВ, Балашов СВ. Факторы сердечно-сосудистого риска у женщин в постменопаузе. Клиницист. 2014;1(9):14.

56. Nackers LM, Appelhans BM, Segawa E, Janseen I, Dugan SA, Kravit HM. Associations Between Body Mass Index and Sexual Functioning in Midlife Women: The Study of Women's Health Across the Nation. Menopause. 2015 Nov;22(11):1175-81.

57. Торопцова НВ, Никитинская ОА, Добровольская ОВ. Приверженность лечению больных остеопорозом в реальной клинической практике. Научно-практ. ревматология. 2014;52(3):336-41.

58. Goff JrDC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, GibbonsR, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk: A Report of the American College of Cardiology American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2014;63(25 Pt B):2935-59.

59. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA. American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am CollCardiol. 2010 Dec;56(25):e50-103.

60. Goswami S, Sharma-Walia N. Osteoprotegerin rich tumor microenvironment: implications in breast cancer: Review.Oncotarget. 2016 Jul 5;7(27):42777-91. Available from: doi:10.18632/oncotarget.8658.

61. Головач ИЮ. Реализация принципа индивидуализации лечения пациентов с остеопорозом при специфических клинических сценариях. Укр. ревматол. журн. 2015;(61):4–9.

62. Поворознюк ВВ, Григорьева НВ, Орлик ТВ, Нишкумай ОИ, Дзерович НИ, Балацкая НИ. Остеопороз в практике врача-интерниста. Киев; 2014. 198 с.
63. Поворознюк ВВ, Григор'єва НВ, Корж МО, Страфун СС, Вайда ВМ, Климовицький ФВ, та ін. Епідеміологія переломів проксимального відділу стегнової кістки в Україні: результати дослідження стоп (система реєстрації остеопоротичних переломів). Травма. 2016;17(5):14–20.
64. Копина МН. Характеристика распространенности основных составляющих метаболического синдрома в северо-западном регионе у женщин в перименопаузе. Вестн. Новгородск. гос. ун-та. 2010;(59):53-6.
65. Ярмолинская МИ. Постменопаузальный остеопороз. Клиника, диагностика, профилактика, лечение: учеб. пособ. Москва: Серебряные нити; 2014. 60 с.
66. Лесняк ОМ, Беневоленская ЛИ. Остеопороз. 3-е изд. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2014. 272 с
67. Nayak NK, Khedkar CC, Khedkar GD, Khedkar CD. Osteoporosis. In: Caballero B, Finglas PM, Toldrá F, editors. Encyclopedia of Food and Health. Academic Press; Oxford, UK; 2016. p. 181–5.
68. Исмаилов СИ, Ходжамбердиева ДШ, Рихсиева НТ Остеопороз и низкоэнергетические переломы шейки бедра как осложнение различных эндокринных заболеваний (обзор литературы). Международный эндокринологический журнал. 2013;5(53):113-20.
69. Shin CS, Kim MJ, Shim SM, Kim JT, Yu SH, Koo BK, et al. The prevalence and risk factors of vertebral fractures in Korea. J Bone Miner Metab. 2012 Mar;30(2):183-92.
70. Dempster DW. Osteoporosis and the burden of osteoporosis-related fractures. Am J Manag Care. 2011 May;17(Suppl 6):S164-9.
71. Лебедев АК, Лесняк ОМ Галстян Р, Елисеева ЛН, Епанов ВВ, Исмаилов СИ, и др. Эпидемиология переломов предплечья, плеча и голени у населения 50 лет и старше в России, Армении, Молдове и Узбекистане (Исследование эва). Остеопороз и остеопатии. 2016;(2):16-17.

72. Калашніков АВ, Малик ВД. Лікування переломів шийки стегнової кістки (огляд літературних джерел). Вісник морфології. 2017;23(1):156-62.

73. Яблчанский НИ, Лисенко НВ. Остеопороз. В помощь практическому врачу. Харьков: ХНУ; 2011. 172 с.

74. Поворознюк ВВ, Орлик ТВ, Григорьева НВ, Дубецька ГС. Остеопоротичні переломи в жінок старших вікових груп: зв'язок із віком, станом кісткової тканини та болем в спині. Пробл. остеології. 2011;14(4):9-13.

75. Lambrinoudaki I, Flokatoula M, Armeni E, Pliatsika P, Augoulea A, Antoniou A, et al. Распространенность перелома позвонков у греческих здоровых женщины постменопаузального возраста среднего возраста: ассоциация с демографией, антропометрические параметры и минеральная плотность костей. Spine J. 2015;15(1):86-94.

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

77. Беляєв ДС. Остеопороз у жінок в постменопаузальному періоді с артеріальною гіпертензією і ішемічною хворобою [автореферат]. Ярославль: Ярославская гос. мед. академ.; 2004. 21 с.

78. Нішкумай ОІ. Поширеність кардіоваскулярної патології у жінок із остеопенічним синдромом та остеопорозом. Укр. терапевт. журнал. 2009;(1):89-91.

79. Нішкумай ОІ. Зміни структурно-функціонального стану кісткової тканини, рівня остеопротегерину в жінок з ішемічною хворобою серця в постменопаузі. Бол. Суставы. Позвоночник. 2013;3(11):38-40.

80. Gonelli S, Caffarelli C, Nuti R. Obesity and fracture risk. Clin Cases Miner Bone Metab. 2014 Jan-Apr;11(1):9-14.

81. Kanis J, McCloskey E, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster J. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in

postmenopausal women. *Osteoporosis International*. 2013;24(1):23-57. Available from: doi:10.1007/s00198-012-2074-y

82. Maghraoui A, Sadni S, El Maataoui A. et al. Influence of obesity on vertebral fracture prevalence and vitamin D status in postmenopausal women // *Nutr Metab (London)*. 2015 Nov;12(1):44. Available from:doi: 10.1186/s12986-015-0041-2.

83. López-Gómez JJ, Pérez Castrillón JL, de Luis Román DA. Impact of obesity on bone metabolism. *Endocrinol Nutr*. 2016 Dec;63(10):551-559. Available from: doi: 10.1016/j.endonu.2016.08.005.

84. Maïmoun L, Mura T, Leprieur E. et al. Impact of obesity on bone mass throughout adult life: Influence of gender and severity of obesity. *Bone*. 2015. Available from: doi: 10.1016/ j.bone.2015.11.020

85. Poiana C, Carsote M, Radoi V, Mihai A, Capatina C. Prevalent osteoporotic fractures in 622 obese and non- obese menopausal women. *J Med Life*. 2015 Oct-Dec;8(4):462-6.

86. Luo J, Lee RY. How Does Obesity Influence the Risk of Vertebral Fracture? Findings From the UK Biobank Participants. *JBMR Plus*. 2020 Mar 26;4(5):e10358. doi: 10.1002/jbm4.10358.

87. Proietto J. Obesity and Bone. *F1000Res*. 2020 Sep 9;9:F1000 Faculty Rev-1111. doi: 10.12688/f1000research.20875.1.

88. Mpalaris V, Anagnostis P, Goulis DG, Iakovou I. Complex association between body weight and fracture risk in postmenopausal women. *Obes Rev*. 2015;16(3):225-33. Available from: doi:10.1111/obr.12244. [PubMed]

89. Hasani-Ranjbar S, Jafari-Adli S, Payab M, Qorbani M, Ahanjideh F, Keshtkar A, Larijani B. Association of Osteoporosis with Anthropometric Measures in a Representative Sample of Iranian Adults: The Iranian Multicenter Osteoporosis Study. *Int J Prev Med*. 2019 Oct 9;10:157. doi: 10.4103/ijpvm.IJPVM_326_17. PMID: 32133075; PMCID: PMC6826580.

90. Mpalaris V, Anagnostis P, Goulis DG, Iakovou I. Complex association between body weight and fracture risk in postmenopausal women. *Obes Rev*. 2015 Mar;16(3):225-33. Available from: doi: 10.1111/obr.12244. Epub 2015 Jan 13.

91. Johansson H, Kanis JA, Odén A, McCloskey E, Chapurlat RD, Christiansen C, et al. A meta-analysis of the association of fracture risk and body mass index in women. *J Bone Miner Res.* 2014;29(1):223–233. Available from: doi: 10.1002/jbmr.2017. [PubMed]
92. Compston JE, Flahive J, Hosmer DW, Watts NB, Siris ES, Silverman S, et al. GLOW Investigators. Relationship of weight, height, and body mass index with fracture risk at different sites in postmenopausal women: the Global Longitudinal study of Osteoporosis in Women (GLOW). *J Bone Miner Res.* 2014;29(2):487-93. Available from: doi: 10.1002/jbmr.2051. [PubMed]
93. Park SK, Ryoo JH, Oh CM, Choi JM, Chung PW, Jung JY. Body fat percentage, obesity, and their relation to the incidental risk of hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2019 Oct;21(10):1496-1504. doi: 10.1111/jch.13667.
94. Верховна Рада України. Про загальнообов'язкове державне соціальне страхування від нещасного випадку на виробництві та професійного захворювання, які спричинили втрату працездатності (із наступними змінами в редакції з 2015 р.). Закон України № 1105-XIV 1999 верес. 23. Відомості Верховної Ради України. 2015;(46-47):403.
95. Верховна Рада України. Про охорону праці. Закон України № 2694-XII від 1992 жовтня 14 року. Відомості Верховної Ради України. 1992;
96. Порядок проведення медичних оглядів працівників певних категорій. Наказ МОЗ № 246 від 2007 травень 21. Відомості Верховної Ради України. 2007;
97. Левченко ОО. Основні механізми ремоделювання кісткової тканини. *Дерматологія та венерологія.* 2016;2(72):5-12.
98. Поворознюк ВВ, Григорьева НВ, Орлик ТВ, Нишкумай ОИ, Дзерович НИ, Балацкая НИ. Остеопороз в практике врача-интерниста. Киев; 2014. 198 с.
99. Вавилова ТП, Янушевич ОО, Островская ИГ. Биохимия тканей и жидкостей полостей рта: учебное пособие. 2-е изд. испр. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2012. 208 с.
100. Karalazou P, Ntelios D, Chatzopoulou F, Fragou A, Taousani M, Mouzaki K, Galli-Tsinopoulou A, Koidou S, Tzimagiorgis G. OPG/RANK/RANKL signaling

axis in patients with type I diabetes: Associations with parathormone and vitamin D. *Ital J Pediatr.* 2019 Dec 10;45(1):161. doi: 10.1186/s13052-019-0748-1.

101. Ben Ali S, Belfki-Benali H, Ahmed DB, Haddad N, Jmal A, Abdennebi M, Romdhane HB. Postmenopausal hypertension, abdominal obesity, apolipoprotein and insulin resistance. *Clin Exp Hypertens.* 2016;38(4):370-4. doi: 10.3109/10641963.2015.1131286.

102. Gurgonian SV, Vatinian SKh, Zelveian PA. [Arterial hypertension in metabolic syndrome: pathophysiological aspects]. *Ter Arkh.* 2014;86(8):128-32.

103. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, Kelley M, Chang MS, Lüthy R, et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell.* 1997 Apr;89(2):309-19.

104. Chen X, Wang Z, Duan N, Zhu G, Schwarz EM, Xie C. Osteoblast-osteoclast interactions. *Connect Tissue Res.* 2018;59(2):99-107. Available from: <https://doi.org/10.1080/03008207.2017.1290085>

105. Bjerre M. Osteoprotegerin (OPG) as a biomarker for diabetic cardiovascular complications. *Springerplus.* 2013;2:658.

106. Hu L, Yin C, Zhao F, Ali A, Ma J, Qian A. Mesenchymal Stem Cells: Cell Fate Decision to Osteoblast or Adipocyte and Application in Osteoporosis Treatment. *Int J Mol Sci.* 2018; Jan 25;19(2):360. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms19020360>

107. McGlinchey N, Johnson MK. Novel serum biomarkers in pulmonary arterial hypertension. *Biomark Med.* 2014;8(8):1001-11. doi: 10.2217/bmm.14.69.

108. Rochette L, Meloux A, Rigal E, Zeller M, Cottin Y, Vergely C. The Role of Osteoprotegerin and Its Ligands in Vascular Function. *Int J Mol Sci.* 2019 Feb 6;20(3):705. doi: 10.3390/ijms20030705.

109. Han L, Wang B, Wang R, Gong S, Chen G, Xu W. The shift in the balance between osteoblastogenesis and adipogenesis of mesenchymal stem cells mediated by glucocorticoid receptor. *Stem Cell Res Ther.* 2019 Nov;10(Nº1):377. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13287-019-1498-0>

110. Abu El-Asrar AM, Ahmad A, Alam K, Bittoun E, Siddiquei MM, Mohammad G, Mousa A, De Hertogh G, Opdenakker G. Unbalanced Vitreous Levels of Osteoprotegerin, RANKL, RANK, and TRAIL in Proliferative Diabetic Retinopathy. *Ocul Immunol Inflamm*. 2018;26(8):1248-1260. doi: 10.1080/09273948.2017.1343855.
111. Hijazi N, & Alourfi, Z. Association between Hypertension, Antihypertensive Drugs, and Osteoporosis in Postmenopausal Syrian Women: A Cross-Sectional Study. *Advances in medicine*. 2020 Feb;2(Supple):1-6. Available from: doi7014212. <https://doi.org/10.1155/2020/7014212>
112. Albu A, Fodor D, Bondor C, Crăciun AM. Bone metabolism regulators and arterial stiffness in postmenopausal women. *Maturitas*. 2013 Oct;76(2):146-50. doi: 10.1016/j.maturitas.2013.07.001.
113. Kapetanios D, Karkos C, Giagtzidis I, Papazoglou K, Kiroplastis K, Spyridis C. Vascular calcification biomarkers and peripheral arterial disease. *Int Angiol*. 2016 Oct;35(5):455-9.
114. Scialla JJ, Kao WH, Crainiceanu C, Sozio SM, Oberai PC, Shafi T, Coresh J, Powe NR, Plantinga LC, Jaar BG, Parekh RS. Biomarkers of vascular calcification and mortality in patients with ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014 Apr;9(4):745-55. doi: 10.2215/CJN.05450513.
115. Zhou L, Song J, Yang S, Meng S, Lv X, Yue J, Mina A, et al. Bone mass loss is associated with systolic blood pressure in postmenopausal women with type 2 diabetes in Tibet: a retrospective cross-sectional study. *Osteoporos Int*. 2017 May;28(5):1693-1698. Available from: doi: 10.1007/s00198-017-3930-6.
116. Yang S, Nguyen ND, Center JR, Eisman JA, Nguyen TV. Association between hypertension and fragility fracture: a longitudinal study. *Osteoporosis International*. 2014;25(1):97–103. Available from:doi: 10.1007/s00198-013-2457-8.
117. Davenport C, Harper E, Forde H, Rochfort KD, Murphy RP, Smith D, et al. RANKL promotes osteoblastic activity in vascular smooth muscle cells by upregulating endothelial BMP-2 release. *Int J Biochem Cell Biol*. 2016 Aug;77(Pt A):171-80. Available from: doi:10.1016/j.biocel.2016.06.009.

118. Harper E, Rochfort KD, Forde H, Davenport C, Smith D, Cummins PM. TRAIL attenuates RANKL-mediated osteoblastic signalling in vascular cell mono-culture and co-culture models. *PLoS One*. 2017 Nov 16;12(11):e0188192. Available from: 10.1371/journal.pone.0188192. eCollection 2017.
119. Aramburu-Bodas O, Garsia-Casado B, Salamanca-Bautista P, Guisado-Espartero ME, Arias-Jiménez JL, Barco-Sánchez A, et al. Relationship between osteoprotegerin and mortality in decompensated heart failure with preserved ejection fraction. *JCardiovascMed*. 2014 Jun;16(6):1432-6.
120. El-Bikai R, Tahir MR, Tremblay J, Joffres M, Šeda O, Šedová L, Awadalla P, Laberge C, Knoppers BM, Dumas P, Gaudet D, Ste-Marie LG, Hamet P. Association of age-dependent height and bone mineral density decline with increased arterial stiffness and rate of fractures in hypertensive individuals. *J Hypertens*. 2015 Apr;33(4):727-35;
121. Ilic K, Obradovic N, Vujasinovic-Stupar N. The relationship among hypertension, antihypertensive medications, and osteoporosis: A narrative review. *Calcif. Tissue Int*. 2013;92:217-27. Available from: doi:10.1007/s00223-012-9671-9.
122. Toshihiro Tsuruda. Osteoprotegerin: Osteo-Vascular Connection. *J of Atheroscl Thrombosis*. 2015;22(3):233-4.
123. Pérez de Ciriza C, Lawrie A, Varo N. Osteoprotegerin in Cardiometabolic Disorders. *Int J Endocrinol*. 2015;2015:564934.
124. Bang-Gee Hsu, Chung-Jen Lee, Yen-Cheng Chen, Teng-Yi Lin, and Ming-Che Lee. Serum osteoprotegerin levels associated with the aortic augmentation index in renal transplant recipients. *Tzu Chi Medical Journal*. 2016 Jan-Mar;28(1):20-3.
125. Lee CJ, Wang JH, Chen ML, Yang CF, Chen YC, Hsu BG. Serum osteoprotegerin is associated with arterial stiffness assessed according to the cardio-ankle vascular index in hypertensive patients. *J Atheroscler Thromb*. 2015;22(3):304-12. Available from: doi:10.5551/jat.25882. Epub
126. Barbu CG, Arsene AL, Florea S, Albu A, Sirbu A, Martin S, et al. Cardiovascular risk assessment in osteoporotic patients using osteoprotegerin as a

reliable predictive biochemical marker. *Mol Med Rep.* 2017 Nov;16(5):6059-67. Available from: doi: 10.3892/mmr.2017.7376.

127. Поворознюк ВВ, Нішкумай ОІ. Зниження рівня остеопротегерину – можливий взаємозв'язок остеопорозу та серцево-судинних захворювань в менопаузі. *Актуальні пробл. екологіч. та клініч.біохімії.* 2009;(5):221-9.

128. Palermo A, Tuccinardi D, Defeudis G, Watanabe, D'Onofrio L, Pantano AL et al. The Potential Interplay between Obesity and Bone Fragility. *Int J Environ Res Public Health.* 2016 Jun;13(6):544. Available from: doi:10.3390/ijerph13060544.

129. Iwaniec UT, Russell T. Turner Influence of Body Weight on Bone Mass, Architecture, and Turnover. *J Endocrinol.* 2016 Sep;230(3):R115-30. Available from: doi:10.1530/JOE-16-0089.

130. Liu C-T, Broe KE, Zhou Y, Boyd SK, Cupples LA, Hannan MT. et al. Visceral Adipose Tissue Is Associated With Bone Microarchitecture in the Framingham Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res.* 2017 Jan;32(1):143-150. Available from: doi:10.1002/jbmr.2931

131. Tian L, Xijie Yu X. Fat, Sugar, and Bone Health: A Complex Relationship. *Nutrients.* 2017 May;9(5):506. Available from:doi:10.3390/nu9050506.

132. López-Gómez JJ, Pérez Castrillón JL, de Luis Román DA. Impact of obesity on bone metabolism. *Endocrinol Nutr.* 2016 Dec;63(10):551-559. English, Spanish. doi: 10.1016/j.endonu.2016.08.005.

133. Musialik K, Szulińska M, Hen K, Skrypnik D, Bogdański P. The relation between osteoprotegerin, inflammatory processes, and atherosclerosis in patients with metabolic syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017 Oct;21(19):4379-4385.

134. Suliburska J, Bogdanski P, Gajewska E, Kalmus G, Sobieska M, Samborski W. The association of insulin resistance with serum osteoprotegerin in obese adolescents. *J Physiol Biochem.* 2013 Dec;69(4):847-53. Available from: doi:10.1007/s13105-013-0261-8.

135. Pérez de Ciriza C, Lawrie A, Varo N. Osteoprotegerin in Cardiometabolic Disorders. *Int J Endocrinol.* 2015;2015:564934. doi: 10.1155/2015/564934.

136. Ayina Ayina CN, Sobngwi E, Essouma M, Noubiap JJ, Boudou P, Etoundi Ngoa LS, Gautier JF. Osteoprotegerin in relation to insulin resistance and blood lipids in sub-Saharan African women with and without abdominal obesity. *Diabetol Metab Syndr*. 2015 May 23;7:47. doi: 10.1186/s13098-015-0042-3.

137. Bilgir O, Yavuz M, Bilgir F, Akan OY, Bayindir AG, Calan M, Bozkaya G, Yuksel A. Relationship between insulin resistance, hs-CRP, and body fat and serum osteoprotegerin/RANKL in prediabetic patients. *Minerva Endocrinol*. 2018 Mar;43(1):19-26. doi: 10.23736/S0391-1977.17.02544-5.

138. Tschiderer L, Willeit J, Schett G, Kiechl S, Willeit P. Osteoprotegerin concentration and risk of cardiovascular outcomes in nine general population studies: Literature-based meta-analysis involving 26,442 participants. *PLoS One*. 2017;12(8):e0183910. Available from: doi:10.1371/journal.pone.0183910.

139. Legiran S, Brandi ML. Bone mass regulation of leptin and postmenopausal osteoporosis with obesity. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2012 Sep-Dec;9(3):145-9.

140. Tian LI, Xijie YU. Lipid metabolism disorders and bone dysfunction-interrelated and mutually regulated (Review). *Mol Med Rep*. 2015 Jul;12(1):783-794. Available from: doi:10.3892/mmr.2015.3472.

141. Rochette L, Meloux A, Rigal E, Zeller M, Cottin Y, Vergely C. The role of osteoprotegerin in the crosstalk between vessels and bone: Its potential utility as a marker of cardiometabolic diseases. *Pharmacol Ther*. 2018 Feb;182:115-132. doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.08.015.

142. Поворознюк ВВ, Плудовські П. Дефіцит та недостатність вітаміну D: епідеміологія, діагностика, профілактика та лікування. Донецьк: Видавець Заславський О.Ю.; 2014. 262 с.

143. Walsh JS, Bowles S, Evans AL. Vitamin D in obesity. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2017 Dec;24(6):389-394.

144. Hyppönen E, Boucher BJ. Adiposity, vitamin D requirements, and clinical implications for obesity-related metabolic abnormalities. *Nutr Rev*. 2018 Sep 1;76(9):678-692.

145. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017 Jun;18(2):153-165. doi: 10.1007/s11154-017-9424-1.
146. Marcos-Pérez D, Sánchez-Flores M, Proietti S, Bonassi S, Costa S, Teixeira JP, Fernández-Tajes J, Pásaro E, Valdiglesias V, Laffon B. Low Vitamin D Levels and Frailty Status in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2020 Jul 30;12(8):2286. doi: 10.3390/nu12082286.
147. Holick MF, Binkley NC, Bischoff HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jul;96(7):1911-30.
148. Buyukuslu N, Esin K, Hizli H, Sunal N, Yigit P, Garipagaoglu M. Clothing preference affects vitamin D status of young women. *Nutr Res*. 2014 Aug;34(8):688-93. doi: 10.1016/j.nutres.2014.07.012. Epub 2014 Jul 24. PMID: 25156789.
149. Tasić I, Popović MR, Stojanović S, Stamenković B, Kostić S, Popović D, Lazarević G, Bogdanović D, Stefanović V. Osteoporosis--a risk factor for cardiovascular diseases: a follow-up study. *Srp Arh Celok Lek*. 2015 Jan-Feb;143(1-2):28-34. doi: 10.2298/sarh1502028t.
150. Питецька НІ. Артеріальна гіпертензія та ожиріння у хворих літнього віку. *Проблеми старения и долголетия*. 2016;25(1):98-104.
151. Zhu K, Knuiman M, Divitini M, Hung J, Lim EM, Cooke BR, Walsh JP. Serum 25-hydroxyvitamin D as a predictor of mortality and cardiovascular events: A 20-year study of a community-based cohort. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018 Jan;88(1):154-163. doi: 10.1111/cen.13485.
152. Балацька НІ. Дефіцит та недостатність вітаміну D у населення України та їх вплив на структурно-функціональний стан кісткової тканини [автореферат]. Донецьк; 2013. 40 с.
153. Nitsa A, Toutouza M, Machairas N, Mariolis A, Philippou A, Koutsilieris M. Vitamin D in Cardiovascular Disease. *In Vivo*. 2018 Sep-Oct;32(5):977-981. doi: 10.21873/invivo.11338.

154. Qi D, Nie XL, Wu S, Cai J. Vitamin D and hypertension: Prospective study and meta-analysis. *PLoS One*. 2017 Mar 30;12(3):e0174298. doi: 10.1371/journal.pone.0174298.
155. Schmitt EB, Nahas-Neto J, Bueloni-Dias F, Poloni PF, Orsatti CL, Petri Nahas EA. Vitamin D deficiency is associated with metabolic syndrome in postmenopausal women. *Maturitas*. 2018 Jan;107:97-102. doi: 10.1016/j.maturitas.2017.10.011.
156. Trehan N, Afonso L, Levine DL, Levy PD. Vitamin D Deficiency, Supplementation, and Cardiovascular Health. *Crit Pathw Cardiol*. 2017 Sep;16(3):109-118.
157. Alagacone S, Verga E, Verdolini R, Saifullah SM. The association between vitamin D deficiency and the risk of resistant hypertension. *Clin Exp Hypertens*. 2020;42(2):177-180. doi: 10.1080/10641963.2019.1601204.
158. Коваленко ВМ, Сіренко ЮМ, Радченко ГД. Стрес та виникнення артеріальної гіпертензії: що відомо. *Артеріальна гіпертензія*. 2014;4(36):9-20
159. Орловський ВФ, Гордіна МА. Вплив дефіциту вітаміну D на механізми розвитку ішемічної хвороби серця в поєднанні з метаболічним синдромом (огляд літератури). *Вісник СумДУ. Сер.: Медицина*. 2012;(2):99-109.
160. Mendes MM, Darling AL, Hart KH, Morse S, Murphy RJ, Lanham-New SA. Impact of high latitude, urban living and ethnicity on 25-hydroxyvitamin D status: A need for multidisciplinary action? *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2019 Apr;188:95-102. doi: 10.1016/j.jsbmb.2018.12.012.
161. Мітченко ОІ, Мамедов МН, Колесник ТВ. та ін. Артеріальна гіпертензія та ожиріння. *Здоров'я України. Тематичний номер: Міждисциплінарні дослідження*. 2015 Вер;28:2.
162. Pilz S, Verheyen N, Grübler MR, Tomaschitz A, März W. Vitamin D and cardiovascular disease prevention. *Nat Rev Cardiol*. 2016 Jul;13(7):404-17. doi: 10.1038/nrcardio.2016.73.
163. Біловол ОМ, Ковальова ОМ, Попова СС, Тверетінов ОБ. Ожиріння в практиці кардіолога та ендокринолога. Тернопіль: ТДМУ; 2009. 620 с.

164. Dadonienė J, Čypienė A, Rinkūnienė E, Badarienė J, Burca J, Sakaitė I, et al. Vitamin D and functional arterial parameters in postmenopausal women with metabolic syndrome. *Adv Med Sci.* 2016 Sep;61(2):224-30. Available from: doi:10.1016/j.advms.2015.12.007.
165. Srimani S, Saha I, Chaudhuri D. Prevalence and association of metabolic syndrome and vitamin D deficiency among postmenopausal women in a rural block of West Bengal, India. *PLoS One.* 2017 Nov 30;12(11):e0188331. Available from: doi:10.1371/journal.pone.0188331.
166. Янковська ЛВ, Снежицький ВО, Поворознюк ВВ, Балацька НІ. Дефіцит та недостатність вітаміну D у хворих із патологією серцево-судинної системи. *Боль. Суставы. Позвоночник.* 2012;(2):30-6.
167. Каронова ТЛ, Баженова ЕА, Беляева ОД, Березина АВ, Иванова ТГ, Галкина ОВ, и др. Роль дефицита витамина D в формировании артериальной гипертензии. *Артериальная гипертензия.* 2015;21(4):386-93.
168. Дудинская ЕН, Ткачева ОН. Роль витамина D в развитии артериальной гипертензии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2012;11(3):77-81.
169. Jager N, Schöpe J, Wagenpfeil S, Bocionek P, Saternus R, Vogt T, Reichrath J. The Impact of UV-dose, Body Surface Area Exposed and Other Factors on Cutaneous Vitamin D Synthesis Measured as Serum 25(OH)D Concentration: Systematic Review and Meta-analysis. *Anticancer Res.* 2018 Feb;38(2):1165-1171.
170. Kimlin MG, Lucas RM, Harrison SL, van der Mei I, Armstrong BK, Whiteman DC, Krickler A, Nowak M, Brodie AM, Sun J. The contributions of solar ultraviolet radiation exposure and other determinants to serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in Australian adults: the AusD Study. *Am J Epidemiol.* 2014 Apr 1;179(7):864-74.
171. Chin KY, Wong SK, Ekeuku SO, Pang KL. Relationship Between Metabolic Syndrome and Bone Health - An Evaluation of Epidemiological Studies and Mechanisms Involved. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020 Oct 13;13:3667-3690.

172. Bikle D, Christakos S. New aspects of vitamin D metabolism and action - addressing the skin as source and target. *Nat Rev Endocrinol*. 2020 Apr;16(4):234-252. doi: 10.1038/s41574-019-0312-5.

173. Аганов ДС, Тыренко ВВ, Цыган ЕН, Топорков ММ, Бологов СГ. Роль цитокиновой системы RANKL/RANK/OPG в регуляции минерального обмена костной ткани. *Гены & клетки*. 2014;IX(4):50-52.

174. Помыткина ТЕ. Состояние здоровья работников при производстве соединений азотной группы (обзор литературы). *Гигиена и санитария*. 2014;(3):39-45.

175. Ігнат'єв ОМ, Ярмула КА, ОДМУ. Діагностика, лікування і профілактика структурно-функціональних змін кісткової тканини у робітників, що працюють при підвищених вібраційних та статичних навантаженнях: метод. рекомендації. Київ; 2006. 37 с.

176. Ігнат'єв ОМ, Єрмоленко ТО, Прутіян ТЛ, Шанигін АВ. Комплексна корекція дефіциту та недостатності вітаміну D у працівників море-господарського комплексу України. В: Сучасні теоретичні і практичні аспекти здорового способу життя. Матеріали міжнар. наук.-практ. конф.; 2016 серп. 27-30; Одеса, Україна. Одеса; 2016. с. 47-51.

177. Худякова НВ, Смирнов ВВ. Артериальная гипертензия как компонент метаболического синдрома у женщин в перименопаузе. В: Фундаментальная наука и клиническая медицина – Человек и его здоровье. Санкт-Петербург; 2012. 307 с.

178. Zilberman JM. Menopausia: hipertension arterial y enfermedad vascular [Menopause: Hypertension and vascular disease]. *Hipertens Riesgo Vasc*. 2018 Apr-Jun;35(2):77-83. Spanish. doi: 10.1016/j.hipert.2017.11.001.

179. Newson L. Menopause and cardiovascular disease. *Post Reprod Health*. 2018 Mar;24(1):44-49.

180. Brahmabhatt Y, Gupta M, Hamrahian S. Hypertension in Premenopausal and Postmenopausal Women. *Curr Hypertens Rep*. 2019 Aug 26;21(10):74.

181. Кисляк ОА, Стародубова АВ, Копелев АА. Артериальная гипертензия у женщин в постменопаузе: обоснование применения антагонистов кальция в

составе антигипертензивной терапии. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017;13(3):391-7.

182. Шостак НА, Правдюк НГ, Аничков ДА, Кондрашов АА. Артериальная гипертензия у женщин в постменопаузе – возможности комбинированной терапии. Клиницист. 2013;7(3-4):80-85.

183. Zilberman JM, Cerezo GH, Del Sueldo M, Fernandez-Pérez C, Martell-Claros N, Vicario A. Association Between Hypertension, Menopause, and Cognition in Women. J Clin Hypertens (Greenwich). 2015 Dec;17(12):970-6.

184. Monteleone P, Mascagni G, Giannini A, Genazzani AR, Simoncini T. Symptoms of menopause - global prevalence, physiology and implications. Nat Rev Endocrinol. 2018 Apr;14(4):199-215.

185. Лашкул ЗВ. Особливості епідеміології артеріальної гіпертензії та її ускладнень на регіональному рівні з 1999 по 2013 роки. Сучасні мед. технології. 2014;(2):134-41.

186. Князькова ИИ. Ожирение у женщин в период менопаузы. Здоров'я України. Тематичний номер: Гінекологія, Акушерство, Репродуктологія. 2017 груд.;4(28):2.

187. Киселев АР, Нейфельд ИВ, Балашов СВ. Факторы сердечно-сосудистого риска у женщин в постменопаузе. Клиницист. 2014; (1):9-14.

188. Kozakowski J, Gietka-Czernel M, Leszczynska D, Majos A. Obesity in menopause – our negligence or an unfortunate inevitability? Prz Menopauzalny. 2017 Jun;16(2):61-65.

189. Yarema N, Kotsiuba O, Krytskyy T, Marushchak M, Krynytska I. Peculiarities of arterial hypertension in postmenopausal women with bone mineral density disorders and dyslipidemia. Pol Merkur Lekarski. 2020 Feb 26;48(283):5-9. PMID: 32218397.

190. Tai N, Inoue D. [Association between osteoporosis and atherosclerosis in dyslipidemia.]. Clin Calcium. 2019;29(2):237-243.

191. Донцов АВ. Связь абдоминального ожирения с метаболическими и гормональными нарушениями у больных ИБС. Научные ведомости. Сер.: Медицина. Фармация. 2013;11(154 Вып 22):80-3.
192. Чернищев АВ. Дислипидемия при абдоминальном ожирении: современные взгляды на патогенез и коррекцию. Укр. мед. журнал. 2012;(1):60-7.
193. Евдочкова ТИ, Савастеева ИГ, Лесюкова ВН, Селькина ВД, Сницаренко ЕН, Русаленко МГ. Метаболический синдром: роль абдоминального ожирения в патогенезе инсулинорезистентности. Пробл. здоровья и экологии. 2015;4(46):55-9.
194. Lapointe A, Piché ME, Weisnagel SJ, Bergeron J, Lemieux S. Associations between circulating free fatty acids, visceral adipose tissue accumulation, and insulinsensitivity in postmenopausal women. *Metabolism*. 2009 Feb;58(2):180-5. Available from: doi:10.1016/j.metabol.2008.09.011.
195. Chen L, Li Q, Yang Z, Ye Z, Huang Y, He M, et al. Osteocalcin, glucose metabolism, lipid profile and chronic low-grade inflammation in middle-aged and elderly Chinese. *Diabet Med*. 2013 Mar;30(3):309-17. Available from: doi:10.1111/j.1464-5491.2012.03769.x.
196. Pu D, Tan R, Yu Q, Wu J. Metabolic syndrome in menopause and associated factors: a meta-analysis. Review. *Climacteric*. 2017 Dec;20(6):583-591. Available from: doi:10.1080/13697137.2017.1386649.
197. Namazi Shabestari A, Asadi M, Jouyandeh Z, Qorbani M, Kelishadi R. Association of Lipid Accumulation Product with Cardio-Metabolic Risk Factors in Postmenopausal Women. *Acta Med Iran*. 2016 Jun;54(6):370-5.
198. Lambrinoudaki I, Kazani A, Armeni E, Rizos D, Augoulea A, Kaparos G. et al. The metabolic syndrome is associated with carotid atherosclerosis and arterial stiffness in asymptomatic, nondiabetic postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol*. 2018 Jan;34(1):78-82. Available from: doi:10.1080/09513590.2017.1344208.
199. Park S, Kim M, Paik JK, Jang YJ, Lee SH, Lee JH. Oxidative stress is associated with C-reactive protein in nondiabetic postmenopausal women, independent of obesity and insulin resistance. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013 Jul;79(1):65-70.

200. Thurston RC, Khoudary SRE, Sutton Tyrre IK, Crandal CJ, Sternfeld B, Joffe H, et al. Vasomotor symptoms and insulin resistance in the study of women's health across the nation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Oct;97(10):3487-94. Available from: doi: 10.1210/jc.2012-1410.

201. Terzi R, Dindar S, Terzi H, Demirtaş Ö. Relationships among the metabolic syndrome, bone mineral density, bone turnover markers, and hyperglycemia. *Metab Syndr Relat Disord*. 2015 Mar;13(2):78-83. Available from: doi:10.1089/met.2014.0074.

202. The Indhavivadhana S, Rattanasrithong P. Relationship between bone mineral density and metabolic syndrome in peri- and post-menopausal Thai women. *Arch Gynecol Obstet*. 2015 Nov;292(5):1127-33. Available from: doi:10.1007/s00404-015-3698-x.

203. Zhou Q, Zhu L, Zhang D, Li N, Li Q, Dai P, Mao Y, Li X, Ma J, Huang S. Биомаркеры, связанные с окислительным стрессом, при постменопаузальном остеопорозе: систематический обзор и метаанализы. *Маркеры Дис*. 2016; 2016: 7067984. DOI: 10.1155 / 2016/7067984.

204. Galea GL, Meakin LB, Sugiyama T, Zebda N, Sunters A, Taipaleenmaki H, Stein GS, van Wijnen AJ, Lanyon LE, Price JS. Estrogen receptor α mediates proliferation of osteoblastic cells stimulated by estrogen and mechanical strain, but their acute down-regulation of the Wnt antagonist Sost is mediated by estrogen receptor β . *J Biol Chem*. 2013 Mar 29;288 (13):9035-48.

205. Khalid AB, Krum SA. Estrogen receptors alpha and beta in bone. *Bone*. 2016 Jun;87:130-5. doi: 10.1016/j.bone.2016.03.016. Epub 2016 Apr 9. PMID: 27072516; PMCID: PMC5336249.

206. Kim RY, Yang HJ, Song YM, Kim IS, Hwang SJ. Estrogen Modulates Bone Morphogenetic Protein-Induced Sclerostin Expression Through the Wnt Signaling Pathway. *Tissue Eng Part A*. 2015 Jul;21(13-14):2076-88.

207. Sharma D, Larriera AI, Palacio-Mancheno PE, Gatti V, Fritton JC, Bromage TG, Cardoso L, Doty SB, Fritton SP. The effects of estrogen deficiency on cortical bone microporosity and mineralization. *Bone*. 2018 May;110:1-10.

208. Harmon QE, Umbach DM, Baird DD. Use of Estrogen-Containing Contraception Is Associated With Increased Concentrations of 25-Hydroxy Vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Sep;101(9):3370-7. Available from: doi:10.1210/jc.2016-1658.
209. Christakos S, Veldurthy V, Patel N, Wei R. Intestinal Regulation of Calcium: Vitamin D and Bone Physiology. *Adv Exp Med Biol.* 2017;1033:3-12.
210. Masuyama R. [Bone and Nutrition. Vitamin D independent calcium absorption. Review. *Clin Calcium. Japanese.* 2015 Jul;25(7):1023-8. Available from: doi:CliCa150710231028.
211. Bansal N, Katz R, de Boer IH, Kestenbaum B, Siscovick DS, Hoofnagle AN. et al. Influence of estrogen therapy on calcium, phosphorus, and other regulatory hormones in postmenopausal women: the MESA study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Dec;98(12):4890-8. Available from: doi:10.1210/jc.2013-2286.
212. Khosla S, Oursler MJ, Monroe DG. Estrogen and the skeleton. Review. *Trends Endocrinol Metab.* 2012 Nov;23(11):576-81. Available from: doi:10.1016/j.tem.2012.03.008.
213. Almeida M, Iyer S, Martin-Millan M, Bartell SM, Han L, Ambrogini E., et al. Estrogen receptor- α signaling in osteoblast progenitors stimulates cortical bone accrual. *J Clin Invest.* 2013 Jan;123(1):394-404. Available from: doi:10.1172/JCI65910.
214. Henriksen K, Karsdal MA, Martin TJ. Osteoclast-derived coupling factors in bone remodeling. Review. *Calcif Tissue Int.* 2014 Jan;94(1):88-97. Available from: doi:10.1007/s00223-013-9741-7.
215. Wang N, Zhang J, Yang JX. Growth factor progranulin blocks tumor necrosis factor- α -mediated inhibition of osteoblast differentiation. *Genet Mol Res.* 2016 Sep 9;15(3). Available from: doi:10.4238/gmr.15038126.
216. Chen F, Ouyang Y, Ye T, Ni B, Chen A. Estrogen inhibits RANKL-induced osteoclastic differentiation by increasing the expression of TRPV5 channel. *J Cell Biochem.* 2014 Apr;115(4):651-8. Available from: doi:10.1002/jcb.24700.
217. Fujiwara Y, Piemontese M, Liu Y, Thostenson JD, Xiong J, O'Brien CA. RANKL (Receptor Activator of NF κ B Ligand) Produced by Osteocytes Is Required for

the Increase in B Cells and Bone Loss Caused by Estrogen Deficiency in Mice. *J Biol Chem*. 2016 Nov 25;291(48):24838-50.

218. Greenhough J, Papadakis ES, Cutress RI, Townsend PA, Oreffo RO, Tare RS. Regulation of osteoblast development by Bcl-2-associated athanogene-1 (BAG-1). *Sci Rep*. 2016 Sep 16;6:33504. Available from: doi:10.1038/srep33504.

219. Schliermann A, Nickel J. Unraveling the Connection between Fibroblast Growth Factor and Bone Morphogenetic Protein Signaling. *Int J Mol Sci*. 2018 Oct 18;19(10):3220.

220. Нішкумай ОІ. Кальцифікація судин, атеросклероз і остеопороз: чи є взаємозв'язок? *Серце і судини*. 2016;(1):107-12.

221. Lampropoulos CE, Kalamara P, Konsta M, Papaioannou I, Papadima E, Antoniou Z, Andrianopoulou A, Vlachoyiannopoulos PG. Osteoporosis and vascular calcification in postmenopausal women: a cross-sectional study. *Climacteric*. 2016 Jun;19(3):303-7.

222. Kurabayashi M. [Interaction between bone and artery]. *Clin Calcium*. 2016 Aug;26(8):1119-26.

223. Wong SK, Chin KY, Suhaimi FH, Ahmad F, Ima-Nirwana S. The Relationship between Metabolic Syndrome and Osteoporosis: A Review. *Nutrients*. 2016 Jun 7;8(6):347.

224. Stefanska A, Bergmann K, Sypniewska G. Metabolic Syndrome and Menopause: Pathophysiology, Clinical and Diagnostic Significance. *Adv Clin Chem*. 2015;72:1-75. doi: 10.1016/bs.acc.2015.07.001. Epub 2015 Aug 21. PMID: 26471080.

225. Ян ХЛ, Цуй З.З., Чжан Х., Вэй ХТ, Фэн Г.Дж., Лю Л., Лю Ю.З., Пей Ю.Ф., Чжан Л. Причинная связь между липидным профилем и минеральной плотностью костей: Менделирующее рандомизированное исследование. *Кость*. 2019 Октябрь; 127: 37-43.

226. Поворознюк ВВ, Нішкумай ОІ. Остеопороз та серцево-судинна патологія в постменопаузальному періоді: існує зв'язок чи ні? *Проблеми остеології*. 2009;12(4):16-37.

227. Ермоленко ТА. Прогнозирование, диагностика, коррекция метаболических нарушений, обусловленных гипофункцией яичников [диссертация]. Одесса: ОГМУ; 2008. 344 с.

228. Salari P, Keshtkar A, Shirani S, Mounesan L. Coronary Artery Calcium Score and Bone Metabolism: A Pilot Study in Postmenopausal Women. *J Bone Metab.* 2017 Feb;24(1):15-21. Available from: doi: 10.11005/jbm.2017.24.1.15.

229. Татарчук ТФ, Исламова АО, Ефименко ЕО. Климактерический синдром как первое клиническое проявление перименопаузы. *Репродуктивная эндокринология.* 2015 март;1(21):55-6.

230. An T, Hao J, Sun S, Li R, Yang M, Cheng G. Et al. Efficacy of statins for osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2017 Jan;28(1):47-57. Available from: doi:10.1007/s00198-016-3844-8.

231. Кирилюк ИН. Функционально-метаболическое состояние костной ткани у женщин с гиперлипидемиями [автореферат]. Владивосток; 2006. 23 с.

232. Ghadiri-Anari A, Mortezaei-Shoroki Z, Modarresi M, Dehghan A. Association of lipid profile with bone mineral density in postmenopausal women in Yazd province. *Int J Reprod Biomed.* 2016 Sep;14(9):597-602.

233. Zhang Q, Zhou J, Wang Q, Lu C, Xu Y, Cao H, Xie X, Wu X, Li J, Chen D. Association Between Bone Mineral Density and Lipid Profile in Chinese Women. *Clin Interv Aging.* 2020 Sep 15;15:1649-1664.

234. Wu M, Rementer C, Giachelli CM. Vascular calcification: an update on mechanisms and challenges in treatment. *Calcif Tissue Int.* 2013 Oct;93(4):365-73. doi: 10.1007/s00223-013-9712-z.

235. Poiana C, Radoi V, Carsote M, Bilezikian JP. New Clues that May Link Osteoporosis to the Circulating Lipid Profile. *Bone Res.* 2013 Sep; 1(3):260-6.

236. An T, Hao J, Sun S, Li R, Yang M, Cheng G, Zou M. Эффективность статинов при остеопорозе: систематический обзор и метаанализ. *Osteoporos Int.* 2017 Янв; 28(1): 47-57. DOI: 10.1007 / s00198-016-3844-8.

237. Нішкумай ОІ. Кальцифікація судин, атеросклероз і остеопороз: чи є взаємозв'язок? *Серце і судини.* 2016; (1):107-12.

238. Polonskaya YV, Kashtanova EV, Murashov IS, Volkov AM, Kurguzov AV, Chernyavsky AM, et al. Associations of Osteocalcin, Osteoprotegerin, and Calcitonin with Inflammation Biomarkers in Atherosclerotic Plaques of Coronary Arteries. *Bull Exp Biol Med*. 2017 Apr;162 (6):726-9. Available from: doi:10.1007/s10517-017-3698-x.

239. Pilz S, Verheyen N, Grübler MR, Tomaschitz A, März W. Vitamin D and cardiovascular disease prevention. Review. *Nat Rev Cardiol*. 2016 Jul;13(7):404-17. Available from: doi:10.1038/nrcardio.2016.73.

240. Pérez-Hernández N, Apton-Duque G, Nostroza-Hernández MC, Vargas-Alarcón G, Rodríguez-Pérez JM, Blachman-Braun R. Vitamin D and its effects on cardiovascular diseases: a comprehensive review. Review. *Korean J Intern Med*. 2016 Nov;31(6):1018-29.

241. Dong J, Lau CW, Wong SL, Huang Y. Cardiovascular benefits of vitamin D. Review. *Sheng Li Xue Bao*. 2014 Feb 25;66(1):30-6.

242. Borel P, Caillaud D, Cano NJ. Vitamin D bioavailability: state of the art. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2015;55(9):1193-205. doi: 10.1080/10408398.2012.688897.

243. Hammami MM, Yusuf A. Differential effects of vitamin D₂ and D₃ supplements on 25-hydroxyvitamin D level are dose, sex, and time dependent: a randomized controlled trial. *BMC Endocr Disord*. 2017 Feb 24;17(1):12. doi: 10.1186/s12902-017-0163-9.

244. Theodoratou E, Tzoulaki I, Zgaga L, Ioannidis JP. Vitamin D and multiple health outcomes: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised trials. *BMJ*. 2014;348:g2035.

245. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:1153-1158.

246. Ashraf AP, Huisingh C, Alvarez JA, Wang X, Gower BA. Insulin resistance indices are inversely associated with vitamin D binding protein concentrations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:178-83.

247. Lehmann U, Hirche F, Stangl GI, Hinz K, Westphal S, Dierkes J. Bioavailability of vitamin D (2) and D (3) in healthy volunteers, a randomized placebo-

controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Nov;98(11):4339-45. Available from: doi: 10.1210/jc.2012-4287.

248. Jorde R, Grimnes G. Lost relation between blood pressure and serum 25-hydroxyvitamin D. *Blood Press.* 2019 Feb;28(1):64-73. doi: 10.1080/08037051.2018.1547628.

249. Kunutsor SK, Burgess S, Munroe PB, Khan H. Vitamin D and high blood pressure: causal association or epiphenomenon? *Eur J Epidemiol.* 2014 Jan;29(1):1-14. doi: 10.1007/s10654-013-9874-z.

250. Ke L, Mason RS, Mpofu E, Vingren JL, Li Y, Graubard BI, Brock K. Гипертония и другие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний связаны с дефицитом витамина D у городского населения Китая: краткий отчет. *Дж. Стероид Биохим Мол Биол.* 2017 Октябрь; 173: 286-291. DOI: 10.1016 / j.jsbmb.2016.11.011.

251. Jeenduang N, Plyduang T, Horpet D. Association of 25-hydroxyvitamin D levels and metabolic syndrome in Thai postmenopausal women. *Diabetes Metab Syndr.* 2020 Aug 21;14 (6):1585-1590. doi: 10.1016/j.dsx.2020.08.018.

252. Ghadieh R, Mattar Bou Mosleh J, Al Hayek S, Merhi S, El Hayek Fares J. The relationship between hypovitaminosis D and metabolic syndrome: a cross sectional study among employees of a private university in Lebanon. *BMC Nutr.* 2018 Oct 11;4:36. doi: 10.1186/s40795-018-0243-x.

253. Maroufi NF, Pezeshgi P, Mortezaia Z, Pourmohammad P, Eftekhari R, Moradzadeh M, Vahedian V, Nouri M. Association between vitamin D deficiency and prevalence of metabolic syndrome in female population: a systematic review. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2020 Sep 28:/j/hmbci.ahead-of-print/hmbci-2020-0033/hmbci-2020-0033.xml. doi: 10.1515/hmbci-2020-0033.

254. Huang CY, Chang HH, Lu CW, Tseng FY, Lee LT, Huang KC. Vitamin D status and risk of metabolic syndrome among non-diabetic young adults. *Clin Nutr.* 2015 Jun;34(3):484-9. doi: 10.1016/j.clnu.2014.05.010.

255. Yang K, Liu J, Fu S, Tang X, Ma L, Sun W, Niu Y, Jing G, Niu Q. Vitamin D Status and Correlation with Glucose and Lipid Metabolism in Gansu Province, China. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020 May 7;13:1555-1563. doi: 10.2147/DMSO.S249049.
256. Chen S, Sun Y, Agrawal DK. Vitamin D deficiency and essential hypertension. *J Am Soc Hypertens.* 2015 Nov;9(11):885-901. Available from: doi10.1016/j.jash.2015.08.009.
257. Pradhan AD, Manson JE. Update on the Vitamin D and Omega-3 trial (VITAL). *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2016 Jan;155(Pt B):252-6.
258. Goltzman D. Functions of vitamin D in bone. *Histochem Cell Biol.* 2018 Apr;149(4):305-312. doi: 10.1007/s00418-018-1648-y.
259. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington, DC: National Academies Press; 2011. 622 p.
260. Moyer VA, US Preventive Services Task Force. Vitamin D and calcium supplementation to prevent fractures: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2013 May 7;158(9):691-6.
261. Shieh A, Chun RF, Ma C, Witzel S, Meyer B, Rafison B, Swinkels L, Huijs T, Pepkowitz S, Holmquist B, Hewison M, Adams JS. Effects of High-Dose Vitamin D₂ Versus D₃ on Total and Free 25-Hydroxyvitamin D and Markers of Calcium Balance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Aug;101 (8):3070-8. doi: 10.1210/jc.2016-1871.
262. Борткевич ОП, Григор'єва НВ, Шуба НМ, Орлик ТВ, Проценко ГО, Вайда ВМ. та ін. Рекомендації з діагностики, профілактики та лікування системного остеопорозу у жінок в постменопаузальному періоді. *Укр. ревматол.журнал.* 2009;3(37):23-39.
263. Плудовські П, Поворознюк ВВ. та ін Методичні рекомендації з лікування та профілактики дефіциту вітаміну D у населення країн центральної Європи: рекомендовані дози препаратів вітаміну D для здорової популяції та груп ризику. *Міжнар. ендокринолог. журнал.* 2015;(7):113-9.
264. Weaver CM, Alexander DD, Boushey CJ, Dawson-Hughes B, Lappe JM, LeBoff MS, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an

updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int.* 2016;27:367-76.

265. Paschalis EP, Gamsjaeger S, Hassler N, Fahrleitner-Pammer A, Dobnig H, et al. Vitamin D and calcium supplementation for three years in postmenopausal osteoporosis significantly alters bone mineral and organic matrix quality. *Bone.* 2017 Feb;95:41-6. Available from: doi: 10.1016/j.bone.2016.11.002.

266. 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. Epub 2018 Oct 15. Erratum in: *Osteoporos Int.* 2020 Jan;31 (1):209. Erratum in: *Osteoporos Int.* 2020 Apr;31(4):801. PMID: 30324412; PMCID: PMC7026233.

267. Шварц ГЯ. Витамин D, D-гормон и альфакальцидол, молекулярно-биологические и фармакологические аспекты. *Укр. ревматол. журнал.* 2009;3(37):63-9.

268. Munisamy S, Daud KM, Mokhtar SS, Rasool AH. Effects of 1 α -Calcidiol (Alfacalcidol) on Microvascular Endothelial Function, Arterial Stiffness, and Blood Pressure in Type II Diabetic Nephropathy Patients. *Microcirculation.* 2016 Jan;23(1):53-61. doi: 10.1111/micc.12256.

269. Lind L, Wengle B, Wide L, Sörensen OH, Ljunghall S. Hypertension in primary hyperparathyroidism-reduction of blood pressure by long-term treatment with vitamin D (alphacalcidol). A double-blind, placebo-controlled study. *Am J Hypertens.* 1988 Oct;1(4 Pt 1):397-402.

270. Коваленко ПС, Коваленко АА, Дыдыкина ИС. Дефицит витамина D: скелетные и внескелетные нарушения и их коррекция альфакальцидолом. *Consilium Medicum.* 2018;20 (9):82-87.

271. Ігнат'єв ОМ, Прутіян ТЛ, Добровольська ОО. Значення рівня вітаміну D у розвитку артеріальної гіпертензії, ожиріння та остеопорозу для пацієнтів, що

працюють на промислових та транспортних виробництвах Півдня України (огляд літератури). Вісн. морської медицини. 2017;(1):160-7.

272. МОЗ України. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії. Наказ МОЗ України № 384 від 2012 трав. 24. Відомості Верховної Ради України. 2012 лип. 10;3:11.

273. Свіщенко ЄП, Багрій АЕ, Єна ЛМ, Коваленко ВМ, Коваль СМ, Мелліна ІМ, та ін. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. Посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії. 4-вид. Київ: Серв'є Інтернаціональ; 2008. 80 с.

274. Prevention and management of the global epidemic of obesity: report of the WHO consultation on obesity. Geneva; 1997 June 3-5. Geneva: WHO (in press); 1997. 276 p.

275. Поворознюк ВВ, Борткевич ОП, Григор'єва НВ, Шуба НМ, Орлик ТВ, Проценко ГО, Вайда ВМ, Дзерович НІ. Рекомендації з діагностики, профілактики та лікування системного остеопорозу у жінок в постменопаузальному періоді / Український ревматологічний журнал. 2009.3(37):23-39.

276. Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P., Rebar RW, et al., STRAW 10 Collaborative Group. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop +10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. Menopause. 2012;19(4):387-95.

277. Эддоус М, Стэнсфилд РЭ. Методы принятия решений. Елисеева, редактор. Москва: Аудит, ЮНИТИ; 1997. 590 с.

278. Поворознюк ВВ, Мартинюк ЛП. Частота остеопорозу та низької мінеральної щільності кісткової тканини в українських жінок з ожирінням та метаболічним синдромом. Междунар. эндокринол. журнал. 2016;3(75):13-18.

279. Freitas PM, Garcia Rosa ML, Gomes AM, Wahrlich V, Di Luca DG, da Cruz Filho RA, et al. Central and peripheral fat body mass have a protective effect on

osteopenia or osteoporosis in adults and elderly? *Osteoporos. Int.* 2016;27(4):1659-63. Available from:doi:10.1007 / s00198-015-3414-5.

280. Cooper LF, Uoshima K. Differential estrogenic regulation of small M (r) heat shock protein expression in osteoblasts. *J Biol Chem.* 1994 Mar 18;269(11):7869-73.

281. Зезеров ЕГ. Биохимия (общая, медицинская и фармакологическая): курс лекций. Ереван: МИА; 2014. 456 с.

282. Морозова ЮЕ, Тарасова МА. Физиологическая роль витамина D и значение его дефицита в патогенезе климактерического синдрома. *Журнал акушерства и женских болезней. J Obstetrics and Women's Diseases.* 2018;67(3):74-82.

ДОДАТКИ

СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ,
ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковано основні результати дисертації:

1. Ігнат'єв ОМ, Прутіян ТЛ, Добровольська ОО. Значення рівня вітаміну D у розвитку артеріальної гіпертензії, ожиріння та остеопорозу для пацієнтів, що працюють на промислових та транспортних виробництвах Півдня України (огляд літератури). *Вісник морської медицини*. 2017;1 (74):160-167. (Здобувачем проведено аналіз літератури, написано та підготовлено статтю до друку).

2. Ігнат'єв ОМ, Прутіян ТЛ, Добровольська ОО. Дефіцит та недостатність вітаміну D серед працюючих в несприятливих умовах жінок із метаболічним синдромом (оригінальне дослідження). *Одеський медичний вісник*. 2017;5 (163):49-53. (Здобувачем проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження пацієнтів, статистична обробка отриманих даних, підготовка статті до друку).

3. Игнат'ев АМ, Прутиян ТЛ. Частота остеопороза и остеопении у работающих в неблагоприятных условиях производства женщин с артериальной гипертензией и ожирением. *Вісник морської медицини*. 2017;4 (77):6-13. (Здобувачем проведено аналіз літератури, відбір та клініко-інструментальне обстеження пацієнтів, статистична обробка отриманих даних, написано та підготовлено статтю до друку).

4. Игнат'ев АМ, Прутиян ТЛ. Факторы риска развития остеопороза у женщин с артериальной гипертензией и ожирением, работающих в неблагоприятных условиях производства. *Актуальні питання акушерства, гінекології та педіатрії*. 2018;2 (22):42-7. (Здобувачем проведено аналіз літератури, відбір, пацієнтів, анкетування, статистична обробка отриманих даних, написання та підготовка статтю до друку).

5. Ігнат'єв ОМ, Єрмоленко ТО, Прутіян ТЛ, Турчин МІ, Добровольська ОО, Мацко ОМ. Застосування математичної моделі для оцінки ступеня тяжкості остеопорозу у жінок в постменопаузі з артеріальною гіпертензією та ожирінням. *Вісник морської медицини*. 2018;1 (78):94-100. (Здобувачем проведено аналіз літератури, клінічне обстеження пацієнтів, аналіз та узагальнення результатів, написано та підготовлено статтю до друку).

6. Игнат'ев АМ, Ермоленко ТА, Панюта АИ, Прутиян ТЛ, Турчин НИ, Добровольская ЕА. Влияние экзогенного аммиака на функциональное состояние печени и уровень витамина D в организме женщин, работающих на химическом производстве. *Лабораторная диагностика. Восточная Европа*. 2018;7 (1):51-60. (Здобувачем проведено аналіз літератури, клінічне та лабораторне обстеження пацієнтів, статистична обробка отриманих даних, написано та підготовлено статтю до друку).

7. Ignatiev AM, Prutiyan TL. Mathematical modeling and the structural and functional state of bone tissue in women with arterial hypertension and obesity. *Journal of Education, Health and Sport*. 2019;9 (11):259-68. (Здобувачем проведено аналіз літератури, клінічне та лабораторне обстеження пацієнтів, статистична обробка результатів, аналіз та узагальнення результатів, написано та підготовлено статтю до друку).

8. Игнат'ев АМ, Турчин НИ, Ермоленко ТА, Манасова ГС, Прутиян ТЛ. Эффективность терапии метаболитами витамина D структурно-функциональных изменений костной ткани у женщин с артериальной гипертензией, ожирением и дефицитом витамина D. *Georgian Medical News*. 2020;6 (303):93-7. (Здобувачем проведено аналіз літератури, відбір, клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження пацієнтів, аналіз та узагальнення результатів, написано та підготовлено статтю до друку).

9. Ігнат'єв ОМ, Прутіян ТЛ, Добровольська ОО, Турчин МІ, Шанигін АВ, патентовласники. Спосіб корекції дефіциту вітаміну D у жінок, які працюють у несприятливих умовах. Патент України UA 116961. 2018 трав. 25. 4 с. *(Здобувачем проведено патентно-інформаційний пошук, відбір, клінічне та лабораторне обстеження пацієнтів, підготовлено патент до друку).*

10. Ігнат'єв ОМ, Єрмоленко ТО, Мацко ОМ, Прутіян ТЛ, Турчин МІ, Добровольська ОО, патентовласники. Спосіб визначення ступеня тяжкості остеопорозу у жінок із артеріальною гіпертензією та ожирінням, які працюють в шкідливих умовах виробництва. Патент України UA 117887. 2018 жовт. 5. 7 с. *(Здобувачем проведено патентно-інформаційний пошук, аналіз та узагальнення результатів, підготовлено патент до друку).*

11. Ігнат'єв ОМ, Прутіян ТЛ, Добровольська ОО, Турчин МІ, Шанигін АВ, патентовласники. Спосіб корекції дефіциту вітаміну D у жінок, які працюють у несприятливих умовах. Патент України UA 119928. 2017 жовт. 10. 4 с. *(Здобувачем проведено патентно-інформаційний пошук, відбір, клінічне та лабораторне обстеження пацієнтів, підготовлено патент до друку).*

12. Ігнат'єв ОМ, Єрмоленко ТО, Мацко ОМ, Прутіян ТЛ, Турчин МІ, Добровольська ОО, патентовласники. Спосіб визначення ступеня тяжкості остеопорозу у жінок із артеріальною гіпертензією та ожирінням, які працюють в шкідливих умовах виробництва. Патент України UA 125684. 2018 трав. 25. 7 с. *(Здобувачем проведено патентно-інформаційний пошук, аналіз та узагальнення результатів, підготовлено патент до друку).*

13. Ігнат'єв ОМ, Єрмоленко ТО, Полівода ОМ, Ярмула КА, Турчин МІ, Кирдогло ГК, Добровольська ОО, Прутіян ТЛ, Шанигін АВ. Сучасні методи діагностики, прогнозування, лікування та профілактики остеопорозу у працівників виробничих підприємств: метод. рекомендації МОЗ України. Київ; 2016. 29 с. *(Здобувачем проведено патентно-інформаційний пошук, підготовлено рекомендації до друку).*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

14. Прутіян ТЛ, Шаныгин АВ. Роль системы остеопротегерина в диагностике и лечении больных остеопорозом В: Деміхова НВ, редактор. Актуальні питання теоретичної та практичної медицини. Матеріали III міжнар. наук.-практ. конф. студ. та молод. вчених; 2015 квіт. 23-24; Суми, Україна. Суми; 2015. с. 103. *(Здобувачем проведено клінічне та лабораторне обстеження пацієнтів, аналіз та узагальнення результатів, підготовлено тези до друку).*

15. Ігнат'єв ОМ, ТО Ермоленко, ТЛ Прутіян, АВ Шанигін Комплексна корекція дефіциту та недостатності вітаміну D у працівників море-господарського комплексу України. В: Дімов ГМ, редактор. Сучасні теоретичні та практичні аспекти здорового способу життя. Матеріали міжнар. наук.-практ. конф., 2016 серп. 27-30; Одеса, Україна. Одеса; 2016. с. 47-51. *(Здобувачем проведено клінічне та лабораторне обстеження пацієнтів, аналіз та узагальнення результатів, підготовлено тези до друку).*

16. Прутіян ТЛ, Добровольська ОО, Шанигін АВ. Визначення змін мінеральної щільності кісткової тканини та рівня вітаміну D у робітників промислових та транспортних підприємств Півдня України, хворих на артеріальну гіпертензію та ожиріння. В: Запорожан ВМ, голов. редактор. Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених). Матеріали міжнар. наук.-практ. конф., присвяченої 100-річчю з дня народження професора І.Г. Герцена; 27-28 квіт. 2017; Одеса, Україна. Одеса; 2017. с.183. *(Здобувачем проведено клінічне та лабораторне обстеження пацієнтів, аналіз та узагальнення результатів, підготовлено тези до друку).*

17. Ігнат'єв ОМ, Прутіян ТЛ, Турчин МІ, Добровольська ОО. Зміни структурно-функціонального стану кісткової тканини в пацієнтів із артеріальною гіпертензією та ожирінням, що працюють в умовах шкідливого виробництва. В: Дімов ВГ, редактор. Сучасні теоретичні та практичні аспекти здорового способу життя. Матеріали II міжнар. наук.-практ. конф.; 2017 серп. 25-27; Одеса, Україна.

Одеса; 2017. с. 83-7. *(Здобувачем проведено клінічне та лабораторне обстеження пацієнтів, аналіз та узагальнення результатів, підготовлено тези до друку).*

18. Ермоленко ТА, Шаблій ТП, Прутіян ТЛ, Добровольська ЕА. Менопауза – фактор ризику розвитку метаболічних порушень. В: Дімов ВГ, редактор. Сучасні теоретичні та практичні аспекти здорового способу життя. Матеріали ІІ міжнар. наук.-практ. конф., 2017 серп. 25-27; Одеса, Україна. Одеса; 2017. с. 110-1. *(Здобувачем проведено аналіз та узагальнення результатів, підготовлено тези до друку).*

19. Ігнат'єв ОМ, Прутіян ТЛ, Турчин МІ, Добровольська ОО. Поширеність та зв'язок остеопорозу з артеріальною гіпертензією та ожирінням серед осіб працездатного віку. В: Гоженко АІ, редактор. Профессиональное здоровье работников транспорта как составляющая общественного здоровья в Украине. Матеріали наук.-практ. конф.; 2017 сент. 14-15; Одеса, Україна. Одеса; 2017. с. 74-8. *(Здобувачем проведено клінічне та лабораторне обстеження пацієнтів, аналіз та узагальнення результатів, підготовлено тези до друку).*

20. Прутіян, ТЛ Добровольська ОО, Майстренко МС. Комплексна корекція дефіциту вітаміну D у жінок, які працюють у несприятливих умовах виробництва. В: Запорожан ВМ, голов. редактор. Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених). Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 100-річчю з дня народження С.І. Корхова; 2018 квіт. 19-20; Одеса, Україна. Одеса; 2018. с. 160-1. *(Здобувачем проведено клінічне та лабораторне обстеження пацієнтів, аналіз та узагальнення результатів, підготовлено тези до друку).*

21. Ігнат'єв ОМ, Прутіян ТЛ. Прогностичне значення факторів ризику в розвитку остеопорозу у жінок із артеріальною гіпертензією та ожирінням. В: Гоженко АІ, редактор. Патологія нирок та водно-солевого обміну. Матеріали наук.-практ. конф.; 2018февр. 15-16; Одеса, Україна. Одеса; 2018. с.

91-5. *(Здобувачем проведено клінічне та лабораторне обстеження пацієнтів, аналіз та узагальнення результатів, підготовлено тези до друку).*

22. Игнатъев АМ, Прутиян ТЛ. Уровень витамина D у женщин с метаболическим синдромом, работающих в неблагоприятных условиях производства. В: Акилов ХА, редактор. Метаболический синдром и другие категории дисметаболизма. Материалы респуб. междунар. науч.-практ. конф., 2018 апр. 13; Ташкент, Узбекистан. Ташкент; 2018. с. 46-7. *(Здобувачем проведено клінічне та лабораторне обстеження пацієнтів, аналіз та узагальнення результатів, підготовлено тези до друку).*

23. Ігнат'єв ОМ, Єрмоленко ТО, Прутіян ТЛ, Турчин МІ, Добровольська ОО, Мацко ОМ. Стан кісткової тканини у жінок постменопаузального віку з артеріальною гіпертензією та ожирінням, що працюють у несприятливих умовах виробництва. В: Спадкоємність у веденні пацієнта з поліморбідною патологією внутрішніх органів в умовах реформування системи охорони здоров'я. Матеріали наук.-практ. конф.; 2018 квіт. 26-27 р.; Одеса, Україна. Одеський мед. журн. 2018;3 (167):70-1. *(Здобувачем проведено клінічне та лабораторне обстеження пацієнтів, аналіз та узагальнення результатів, підготовлено тези до друку).*

24. Ігнат'єв ОМ, Прутіян ТЛ. Особливості ліпідного обміну та стан мінеральної щільності кісткової тканини у жінок із артеріальною гіпертензією та ожирінням. В: Актуальні питання внутрішньої медицини. Матеріали ІІІ наук.-практ. кардіоревматол. конф.; 2019 трав. 7-8; Одеса, Україна. Одеса; 2019. с. 27-9. *(Здобувачем проведено клінічне та лабораторне обстеження пацієнтів, аналіз та узагальнення результатів, підготовлено тези до друку).*

25. Ігнат'єв ОМ, Прутіян ТЛ. Особливості кісткового ремоделювання у жінок із артеріальною гіпертензією та ожирінням, що працюють у шкідливих умовах виробництва. В: Якименко ОО, Сєбов ДМ, Кравчук ОЄ, Єфременкова ЛН, Ключко ВВ, Бондар ВМ, редактори. Ревматологія ХХІ століття. Матеріали наук.-практ.

конф.; 2019 верес. 26-27; Одеса, Україна. Одеса: ЕкспрессРеклама; 2019. с. 17-8. *(Здобувачем проведено клінічне та лабораторне обстеження пацієнтів, аналіз та узагальнення результатів, підготовлено тези до друку).*

26. Прутіян ТЛ. Патогенетические аспекты комплексной терапии дефицита витамина D в лечении структурно-функциональных изменений костной ткани у женщин с артериальной гипертензией и ожирением. В: Запорожан ВМ, Вастьянов РС, Юшковська ОГ. Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених) 9-10 квітня 2020. Матеріали наук.-практ. конф з міжнар. участю, присвячен. 150-річчю з дня народження ВВ Вороніна; 2020 квіт. 9-10; Одеса, Україна. Одеса: ОНМедУ; 2020. с. 162.

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Міжнародна науково-практична конференція студентів та молодих вчених «Актуальні питання теоретичної та практичної медицини» (Суми, 2015) – публікація тез.

2. Міжнародна науково-практична конференція присвячена 85-річчю з дня застосування студентського наукового товариства ОНМедУ «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини» (Одеса, 2015) – публікація тез, усна доповідь.

3. Начно-практическая конференция «XIV-е чтение им. В.В. Подвисоцкого» (Одеса, 2015) – усна доповідь.

4. III международный конгресс «Медицина транспорта - 2015» (Одеса, 2015) – усна доповідь.

5. Міжнародно-практична конференція «Сучасні теоретичні та практичні аспекти здорового способу життя» (Одеса, 2016) – публікація тез, усна доповідь.

6. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини» (для студентів та молодих вчених), присвяченої 100-річчю з дня народження професора І.Г.Герцена (Одеса, 2017) – публікація тез, усна доповідь.

7. Міждисциплінарна науково-практична конференція «Дефіцит та недостатність вітаміну D в клінічній практиці» (Миколаїв, 2017) – усна доповідь.

8. 2-га міжнародна науково-практична конференція «Сучасні теоретичні та практичні аспекти здорового способу життя» (Одеса, 2017) – публікація тез, усна доповідь.

9. Научно-практическая конференция с международным участием «Профессиональное здоровье работников транспорта как составляющая общественного здоровья в Украине» (Одесса, 2017) – публікація тез, усна доповідь.

10. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Захворювання кістково-м'язової системи та вік» (Одеса, 2017) – усна доповідь.

11. XI міжнародна конференція молодих вчених «Захворювання кістково-м'язової системи та вік» присвячена пам'яті Є.П. Подрушняка (Київ, 2018) – усна доповідь.

12. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини» присвячена 100-річчю з дня народження С.І. Кірхова (Одеса, 2018) – публікація тез, усна доповідь.

13. Науково-практична конференція «Патофізіологія почек и водно-солевого обмена» (Одесса, 2018) – публікація тез.

14. Республиканская международная научно-практическая конференция «Метаболический синдром и другие категории дисметаболизма» (Ташкент, 2018) – публікація тез.

15. Науково-практична конференція «Спадкоємність у веденні пацієнта з поліморбідною патологією внутрішніх органів в умовах реформування системи охорони здоров'я» (Одеса, 2018) – публікація тез.

16. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини» присвячена 90-річчю з дня народження Б.Я. Резніка (Одеса, 2019) – публікація тез, усна доповідь.

17. III науково-практична кардіоревматологічна конференція «Актуальні питання внутрішньої медицини» (Одеса, 2019) – публікація тез, усна доповідь.

18. Науково-практична конференція «Ревматологія XXI століття» (Одеса, 2019) – публікація тез, усна доповідь.

19. International Scientific-Educational Conference «BONE & JOINT DISEASES AND AGE», (Kyiv, 2019) – усна доповідь.

20. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини» присвячена 150-річчю з дня народження В.В. Вороніна (Одеса, 2020) – публікація тез, усна доповідь.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор лікувально-оздоровчого комплексу «Біла акація»



Колоденко В.О.

2017 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ**1. Назва запропонованого для впровадження:**

Сучасні методи діагностики, прогнозування, лікування та профілактики остеопорозу у працівників виробничих підприємств

2. Ким запропоновано, адреса:

Одеський національний медичний університет, кафедра професійної патології, клінічної лабораторної та функціональної діагностики; м. Одеса, 65082; пров. Валіховський, 2, Ігнат'єв О.М., Турчин М.І., Прутіян Т.Л., Добровольська О.О.

3. Джерело інформації:

Сучасні методи діагностики, прогнозування, лікування та профілактики остеопорозу у працівників виробничих підприємств: метод. Рекомендації МОЗ України / О.М. Ігнат'єв, Т.О. Сиромоленко, О.М. Полівода, К.А. Ярмула, М.І. Турчин, Г.К. Кирдогло, О.О. Добровольська, Т.Л. Прутіян, А.В. Шанигін. – К., 2016. – 29

4. Де і коли впроваджено: Лікувально-оздоровчий комплекс «Біла Акація»

16.09.2017

дата початку впровадження

Загальна кількість спостережень: 70

5. Результати застосування за період з 01.2017 по 09.2017р.

позитивні (кількість спостережень) – 70

невизначені (кількість спостережень) --

негативні (кількість спостережень) —

6. Ефективність впровадження: покращення стану кістково-м'язової системи у працюючих, зниження показників втрати працездатності, інвалідності та виробничого травматизму серед осіб працездатного віку.

7. Зауваження, пропозиції: *немає*

Відповідальний за впровадження:

Завідуюча відділенням неврології та реабілітації лікувально-оздоровчого комплексу «Біла акація»

В.В. Лобойко

Продовж. дод. В

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор лікувально-оздоровчого комплексу «Біла акація»



Колоденко В.О.

2017 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ**1. Назва запропонованого для впровадження:**

Сучасні методи діагностики, прогнозування, лікування та профілактики остеопорозу у працівників виробничих підприємств

2. Ким запропоновано, адреса:

Одеський національний медичний університет, кафедра професійної патології, клінічної лабораторної та функціональної діагностики; м. Одеса, 65082; пров. Валіховський, 2, Ігнат'єв О.М., Турчин М.І., Прутіян Т.Л., Добровольська О.О.

3. Джерело інформації:

Сучасні методи діагностики, прогнозування, лікування та профілактики остеопорозу у працівників виробничих підприємств: метод. Рекомендації МОЗ України / О.М. Ігнат'єв, Т.О. Єрмоленко, О.М. Полівода, К.А. Ярмула, М.І. Турчин, Г.К. Кирдогло, О.О. Добровольська, Т.Л. Прутіян, А.В. Шанигін. – К., 2016. – 29

4. Де і коли впроваджено: Медичний центр міжрейсової реабілітації та професійного відбору моряків ЛОК «Біла акація»

24.01.2017

дата початку впровадження

Загальна кількість спостережень: 70

5. Результати застосування за період з 01.2017 по 09.2017р.

позитивні (кількість спостережень) – 70

невизначені (кількість спостережень) --

негативні (кількість спостережень) —

6. Ефективність впровадження: покращення стану кістково-м'язової системи у працюючих, зниження показників втрати працездатності, інвалідності та виробничого травматизму серед осіб працездатного віку.**7. Зауваження, пропозиції:** немає**Відповідальний за впровадження:**

Керівник медичного центру міжрейсової реабілітації та професійного відбору моряків ЛОК «Біла акація»

Пасічник В.Я.

Продовж. дод. В

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

ДУ «Інститут медицини праці ім. Ю.І. Кундієва НАМН»

Заступник директора з наукової роботи

« 17 » 20 19 р.

**АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ****1. Назва запропонованого для впровадження:***Спосіб корекції дефіциту вітаміну D у жінок, які працюють у несприятливих умовах***2. Ким запропоновано, адреса:***Одеський національний медичний університет, кафедра професійної патології, клінічної лабораторної та функціональної діагностики; м. Одеса, 65082; пров. Валіховський, 2, Ігнат'єв О.М., Прутіян Т.Л., Турчин М.І., Добровольська О.О.**3. Джерело інформації: Пат. 116961 Україна, МПК (2006.01) A61K 31/593 A61P 3/02 G01N 33/48 Спосіб корекції дефіциту вітаміну D у жінок, які працюють у несприятливих умовах / Ігнат'єв О.М., Прутіян Т.Л., Добровольська О.О., Турчин М.І., Шанигін А.В. ; заявник та патентовласник Одес. нац. мед. ун-т. - № А 2017 05005 ; заявл. 23. 05. 17; опубл. 25. 05. 18, Бюл. № 22. - 4 с.***4. Де і коли впроваджено: ДУ «Інститут медицини праці ім. Ю.І. Кундієва НАМН», відділ професійної патології**Загальна кількість спостережень: 47**5. Результати застосування за період із 05. 2019 по 04. 2019 р.**позитивні (кількість спостережень) – 47невизначені (кількість спостережень) – 0негативні (кількість спостережень) – 0*6. Ефективність впровадження: нормалізація показників рівня 25(ОН)D у сироватці крові, попередження виникнення можливих ускладнень (падінь та переломів) в умовах виробництва та зниження випадків втрати працездатності, інвалідності та виробничого травматизму серед жінок, які працюють у несприятливих умовах виробництва.***7. Зауваження, пропозиції: немає****Відповідальний за впровадження: завідувачка відділом професійної патології ДУ «Інститут медицини праці ім. Ю.І. Кундієва НАМН України»,****Чл.-кор. НАМН України, д. мед. н., проф.**
А.В. Басанець

Продовж. дод. В

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

ДУ «Інститут медицини праці ім. Ю.І. Кундієва НАМН»

Заступник директора з наукової роботи

« 25 » _____ р.


АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ**1. Назва запропонованого для впровадження:**

Спосіб визначення ступеня тяжкості остеопорозу у жінок із артеріальною гіпертензією та ожирінням, які працюють в шкідливих умовах виробництва

2. Ким запропоновано, адреса:

Одеський національний медичний університет, кафедра професійної патології, клінічної лабораторної та функціональної діагностики; м. Одеса, 65082; пров. Валіховський, 2, Ігнат'єв О.М., Прутіян Т.Л., Турчин М.І., Добровольська О.О.

3. Джерело інформації: Пат. 117887 Україна, МПК (2018.01) A61B 8/00 A61B 5/145 A61B 10/00 Спосіб визначення ступеня тяжкості остеопорозу у жінок із артеріальною гіпертензією та ожирінням, які працюють в шкідливих умовах виробництва / Ігнат'єв О.М., Єрмоленко Т.О., Мацько О.М., Прутіян Т.Л., Турчин М.І., Добровольська О.О. ; заявник та патентовласник Одес. нац. мед. ун-т. - № А 2017 10415 ; заявл. 30. 10. 17 ; опубл. 10. 10. 18, Бюл. № 19. – 7 с.

4. Де і коли впроваджено: ДУ «Інститут медицини праці ім. Ю.І. Кундієва НАМН», відділ професійної патології

Загальна кількість спостережень: 64

5. Результати застосування за період із 11.2018 по 06.2019 р.

позитивні (кількість спостережень) – 64

невизначені (кількість спостережень) – 0

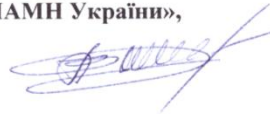
негативні (кількість спостережень) – 0

6. Ефективність впровадження: своєчасна діагностика структурно-функціональних змін кістково-м'язової системи у жінок із артеріальною гіпертензією та ожирінням, зниження показників виробничого травматизму та числа робітниць із втраченою працездатності та інвалідності.

7. Зауваження, пропозиції: немає

Відповідальний за впровадження: завідувачка відділом професійної патології ДУ «Інститут медицини праці ім. Ю.І. Кундієва НАМН України»,

Чл.-кор. НАМН України, д. мед. н., проф.

 А.В. Басанець

Продовж. дод. В

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар медико-санітарної частини
ДП «Одеський морський торговельний порт»

Ж. Є. Путієнко

2017 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ**1. Назва запропонованого для впровадження:**

Сучасні методи діагностики, прогнозування, лікування та профілактики остеопорозу у працівників виробничих підприємств

2. Ким запропоновано, адреса:

Одеський національний медичний університет, кафедра професійної патології, клінічної лабораторної та функціональної діагностики; м. Одеса, 65082; пров. Валіховський, 2, Ігнат'єв О.М., Турчин М.І., Прутіян Т.Л., Добровольська О.О.

3. Джерело інформації:

Сучасні методи діагностики, прогнозування, лікування та профілактики остеопорозу у працівників виробничих підприємств: метод. Рекомендації МОЗ України / О.М. Ігнат'єв, Т.О. Єрмоленко, О.М. Полівода, К.А. Ярмула, М.І. Турчин, Г.К. Кирдогло, О.О. Добровольська, Т.Л. Прутіян, А.В. Шанигін. – К., 2016. – 29

4. Де і коли впроваджено: медико-санітарна частина ДП «Одеський морський торговельний порт»24.01.2017

дата початку впровадження

Загальна кількість спостережень: 100

5. Результати застосування за період з 01.2017 по 09.2017р.

позитивні (кількість спостережень) – 100

невизначені (кількість спостережень) --

негативні (кількість спостережень) —

6. Ефективність впровадження: покращення стану кістково-м'язової системи у працюючих, зниження показників втрати працездатності, інвалідності та виробничого травматизму серед осіб працездатного віку.

7. Зауваження, пропозиції: немає

Відповідальний за впровадження:

Головний лікар медико-санітарної частини
ДП «Одеський морський торговельний порт»

Ж. Є. Путієнко

Продовж. дод. В

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар медичного центру
Одеського припортового заводу

Н.О. Малащук

20 19 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ**1. Назва запропонованого для впровадження:**

Спосіб визначення ступеня тяжкості остеопорозу у жінок із артеріальною гіпертензією та ожирінням, які працюють в шкідливих умовах виробництва

2. Ким запропоновано, адреса:

Одеський національний медичний університет, кафедра професійної патології, клінічної лабораторної та функціональної діагностики; м. Одеса, 65082; пров. Валіховський, 2, Ігнат'єв О.М., Прутіян Т.Л., Турчин М.І., Добровольська О.О.

3. Джерело інформації: Пат. 117887 Україна, МПК (2018.01) A61B 8/00 A61B 5/145 A61B 10/00 Спосіб визначення ступеня тяжкості остеопорозу у жінок із артеріальною гіпертензією та ожирінням, які працюють в шкідливих умовах виробництва / Ігнат'єв О.М., Єрмоленко Т.О., Мацко О.М., Прутіян Т.Л., Турчин М.І., Добровольська О.О. ; заявник та патентовласник Одес. нац. мед. ун-т. - № А 2017 10415 ; заявл. 30. 10. 17 ; опубл. 10. 10. 18, Бюл. № 19. – 7 с.

4. Де і коли впроваджено: медичний центр Одеського припортового заводуЗагальна кількість спостережень: 585. Результати застосування за період із 8.11.2018 по 3.06.2019 р.позитивні (кількість спостережень) – 58невизначені (кількість спостережень) – —негативні (кількість спостережень) – —

6. Ефективність впровадження: своєчасна діагностика структурно-функціональних змін кістково-м'язової системи у жінок із артеріальною гіпертензією та ожирінням, зниження показників виробничого травматизму та числа робітниць із втратою працездатності та інвалідності.

7. Зауваження, пропозиції: немає

Відповідальний за впровадження:

Заг. головного лікаря МЦ
Ермілов В.О.

Продовж. дод. В

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар медичного центру

Одеського припортового заводу

Н.О. Малащук

20 19 р.

**АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ****1. Назва запропонованого для впровадження:**

Спосіб корекції дефіциту вітаміну D у жінок, які працюють у несприятливих умовах

2. Ким запропоновано, адреса:

Одеський національний медичний університет, кафедра професійної патології, клінічної лабораторної та функціональної діагностики; м. Одеса, 65082; пров. Валіховський, 2, Ігнат'єв О.М., Прутіян Т.Л., Турчин М.І., Добровольська О.О.

3. Джерело інформації: Пат. 116961 Україна, МПК (2006.01) A61K 31/593 A61P 3/02 G01N 33/48 Спосіб корекції дефіциту вітаміну D у жінок, які працюють у несприятливих умовах / Ігнат'єв О.М., Прутіян Т.Л., Добровольська О.О., Турчин М.І., Шанигін А.В. ; заявник та патентовласник Одес. нац. мед. ун-т. - № А 2017 05005 ; заявл. 23. 05. 17; опубл. 25. 05. 18, Бюл. № 22. - 4 с.

4. Де і коли впроваджено: медичний центр пристою
припортового заводу
 Загальна кількість спостережень: 43

5. Результати застосування за період із 14.01.2018 **по** 14.04.2019 **р.**

позитивні (кількість спостережень) – 43невизначені (кількість спостережень) – 0негативні (кількість спостережень) – 0

6. Ефективність впровадження: нормалізація показників рівня 25(OH)D у сироватці крові, попередження виникнення можливих ускладнень (падінь та переломів) в умовах виробництва та зниження випадків втрати працездатності, інвалідності та виробничого травматизму серед жінок, які працюють у несприятливих умовах виробництва.

7. Зауваження, пропозиції: немає

Відповідальний за впровадження:

Заг. головного лікаря МЦ
Ерміш В.О.

Продовж. дод. В

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар Одеського обласного
клінічного медичного центру

Шухтін В.В.

«15» 09 2017 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ**1. Назва запропонованого для впровадження:***Сучасні методи діагностики, прогнозування, лікування та профілактики остеопорозу у працівників виробничих підприємств***2. Ким запропоновано, адреса:***Одеський національний медичний університет, кафедра професійної патології, клінічної лабораторної та функціональної діагностики; м. Одеса, 65082; пров. Валіховський, 2, Ігнат'єв О.М., Турчин М.І., Прутіян Т.Л., Добровольська О.О.***3. Джерело інформації:***Сучасні методи діагностики, прогнозування, лікування та профілактики остеопорозу у працівників виробничих підприємств: метод. Рекомендації МОЗ України / О.М. Ігнат'єв, Т.О. Єрмоленко, О.М. Полівода, К.А. Ярмула, М.І. Турчин, Г.К. Кирдогло, О.О. Добровольська, Т.Л. Прутіян, А.В. Шанигін. – К., 2016. – 29***4. Де і коли впроваджено: Одеський обласний клінічний медичний центр**05.09.2017

дата початку впровадження

Загальна кількість спостережень: 70

5. Результати застосування за період з 01.2017 по 09.2017р.

позитивні (кількість спостережень) – 70

невизначені (кількість спостережень) --

негативні (кількість спостережень) —

6. Ефективність впровадження: покращення стану кістково-м'язової системи у працюючих, зниження показників втрати працездатності, інвалідності та виробничого травматизму серед осіб працездатного віку.**7. Зауваження, пропозиції:** немає**Відповідальний за впровадження:**

Головний лікар Одеського обласного клінічного медичного центру

д.мед.н., професор

Шухтін В.В.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Ректору Державного закладу
«Дніпропетровська медична академія
МОЗ України»,
члену-кореспонденту НАМН України,
професору Т. О. Перцевій
«25» листопада 2019 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва запропонованого для впровадження:

Спосіб визначення ступеня тяжкості остеопорозу у жінок із артеріальною гіпертензією та ожирінням, які працюють в шкідливих умовах виробництва

2. Ким запропоновано, адреса:

Одеський національний медичний університет, кафедра професійної патології, клінічної лабораторної та функціональної діагностики; м. Одеса, 65082; пров. Валіховський, 2, Ігнат'єв О.М., Прутіян Т.Л., Турчин М.І., Добровольська О.О.

3. Джерело інформації: Пат. 117887 Україна, МПК (2018.01) A61B 8/00 A61B 5/145 A61B 10/00 Спосіб визначення ступеня тяжкості остеопорозу у жінок із артеріальною гіпертензією та ожирінням, які працюють в шкідливих умовах виробництва / Ігнат'єв О.М., Єрмоленко Т.О., Мацько О.М., Прутіян Т.Л., Турчин М.І., Добровольська О.О. ; заявник та патентовласник Одес. нац. мед. ун-т. - № А 2017 10415 ; заявл. 30. 10. 17 ; опубл. 10. 10. 18, Бюл. № 19. – 7 с.

4. Де і коли впроваджено: кафедра професійних хвороб ДЗ «ДМА» з січня 2019 року.

Загальна кількість спостережень: 112

5. Результати застосування за період із 1.01.2019 по 1.07.2019 р.

позитивні (кількість спостережень) – 100

невизначені (кількість спостережень) – 5

негативні (кількість спостережень) – 7

6. Ефективність впровадження: своєчасна діагностика структурно-функціональних змін кістково-м'язової системи у жінок із артеріальною гіпертензією та ожирінням, зниження показників виробничого травматизму та числа робітниць із втратою працездатності та інвалідності.

7. Зауваження, пропозиції: немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри професійних хвороб
та клінічної імунології, д. мед. н., професор

Гашинова К. Ю.

«25» листопада 2019 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Ректор Державного закладу
«Дніпропетровська медична академія
МОЗ України»,
член-кореспондент НАМН України,
професор Т. О. Перцева



«15» листопада 2019 р.

М.П.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва запропонованого для впровадження:

Спосіб корекції дефіциту вітаміну D у жінок, які працюють у несприятливих умовах

2. Ким запропоновано, адреса:

Одеський національний медичний університет, кафедра професійної патології, клінічної лабораторної та функціональної діагностики; м. Одеса, 65082; пров. Валіховський, 2, Ігнат'єв О.М., Прутіян Т.Л., Турчин М.І., Добровольська О.О.

3. Джерело інформації: Пат. 116961 Україна, МПК (2006.01) A61K 31/593 A61P 3/02 G01N 33/48 Спосіб корекції дефіциту вітаміну D у жінок, які працюють у несприятливих умовах / Ігнат'єв О.М., Прутіян Т.Л., Добровольська О.О., Турчин М.І., Шанигін А.В. ; заявник та патентовласник Одес. нац. мед. ун-т. - № А 2017 05005 ; заявл. 23. 05. 17; опубл. 25. 05. 18, Бюл. № 22. – 4 с.

4. Де і коли впроваджено: кафедра професійних хвороб ДЗ «ДМА» з січня 2019 року.

Загальна кількість спостережень: 99

5. Результати застосування за період із 1.01.2019 по 1.07.2019 р.

позитивні (кількість спостережень) – 93

невизначені (кількість спостережень) – 4

негативні (кількість спостережень) – 2

6. Ефективність впровадження: нормалізація показників рівня 25(ОН)D у сироватці крові, попередження виникнення можливих ускладнень (падіння та переломів) в умовах виробництва та зниження випадків втрати працездатності, інвалідності та виробничого травматизму серед жінок, які працюють у несприятливих умовах виробництва.

7. Зауваження, пропозиції: немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри професійних хвороб
та клінічної імунології, д. мед. н., професор

Гашинова К. Ю.

«15» листопада 2019 р.

Міністерство охорони здоров'я України
Український центр наукової медичної інформації
та патентно-ліцензійної роботи

"УЗГОДЖЕНО"

В.о. директора Медичного
департаменту МОЗ України
А.О. Гаврилюк
«16» 12 2016

**СУЧАСНІ МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ, ПРОГНОЗУВАННЯ,
ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ОСТЕОПОРОЗУ У ПРАЦІВНИКІВ
ВИРОБНИЧИХ ПІДПРИЄМСТВ
(методичні рекомендації)
(39.16/271.16)**

Київ – 2016







