

Міністерство охорони здоров'я України  
Одеський національний медичний університет  
Кафедра професійної патології та функціональної діагностики

**СУЧАСНІ МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ, ПРОГНОЗУВАННЯ ТА  
ЛІКУВАННЯ ОСТЕОПОРОЗУ У ЖІНОК В ПОСТМЕНОПАУЗІ З  
АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА ОЖИРІННЯМ**

(методичні рекомендації)

**Укладачі:**

ЗДНТ України, д.мед.н., професор Ігнат'єв О.М.

доктор філософії, асистент Прут'ян Т. Л.

д.мед.н., професор Єрмоленко Т. О.

д.мед.н., професор Турчин М. І.

к.мед.н., доцент Панюта О.І.

к.мед.н., доцент Опаріна Т.П.

к.мед.н., асистент Волковинська Т.В.

асистент Добровольська О.О.

Навчальні рекомендації обговорені і схвалені на засіданні Вченої ради медичного факультету №1 Одеського національного медичного університету.

Протокол № 5 від «10» лютого 2022 року.

Голова Вченої ради, д.мед.н., професор \_\_\_\_\_ Котюжинська С.Г.

**Рецензент:** д.мед.н., професор, завідувачка кафедри фізичної реабілітації, спортивної медицини, фізичного виховання і валеології Одеського національного медичного університету Юшковська Ольга Геннадіївна.

## ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень .....	4
Вступ .....	5
1 СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ПОЄДНАНОГО ПАТОГЕНЕТИЧНОГО МЕХАНІЗМУ РОЗВИТКУ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ, ОСТЕОПОРОЗУ ТА ОЖИРІННЯ.....	6
2 СУЧАСНІ МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗУ У ЖІНОК ІЗ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА ОЖИРІННЯМ .....	8
3 СУЧАСНІ АСПЕКТИ ЛІКУВАННЯ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗУ У ЖІНОК ІЗ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА ОЖИРІННЯМ .....	11
4 ВЛАСНІ ДОСЛІДЖЕННЯ .....	14
Висновки.....	19
Перелік рекомендованої літератури.....	20

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ	– артеріальна гіпертензія
ДВД	– дефіцит вітаміну D
КМС	– кістково-м'язова система
КТ	– кісткова тканина
МЩКТ	– мінеральна щільність кісткової тканини
НВД	– недостатність вітаміну D
ШФВ	– шкідливі фактори виробництва
ОВД	– оптимальний рівень вітаміну D
ОЖ	– ожиріння
ОБ	– остеобласти
Ок	– остеокласти
ОК	– остеокальцин
Оп	– остеопенія
ОП	– остеопороз
ПМ	– постменопауза
УЗД	– ультразвукова денситометрія
β-СТх	– С-телопептид колагену I типу
ОРГ	– остеопротегерин
25(ОН)D	– 25-гідроксивітамін D
RANK	– рецептор-активатор ядерного фактора каппа-В
RANKL	– ліганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа-В

## ВСТУП

Артеріальна гіпертензія (АГ) є однією з найбільш актуальних проблем сучасної клінічної медицини у зв'язку з високою поширеністю та медико-соціальним значенням [1]. Особливістю АГ є її висока коморбідність з іншими захворюваннями [2]. Найбільш частий коморбідний стан – це поєднання АГ з ожирінням (ОЖ) [3]. Особи з ОЖ у 2,9 раза частіше хворіють на АГ [4]. 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) [5]. Соціальна значущість даної коморбідності визначається її наслідками – розвитком порушень мозкового кровообігу, інфаркту міокарда, низькоенергетичних переломів трубчастих кісток і хребта.

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 [6]. В Україні загальна летальність від перелому стегнової кістки сягає 18,6 %, із них 47 % пацієнтів вмирають протягом перших 6 міс. [7].

Останніми роками у загальній популяції відбулися значні демографічні зміни. Так, виявлено збільшення осіб старшого віку, особливо жінок, які знаходяться в постменопаузальному (ПМ) періоді [8]. 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 [9].

У зв'язку з тим, що збереження КТ є більш легким медичним завданням, ніж її відновлення, пріоритетним 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.

В основу методичних рекомендацій покладені результати НДР: «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).

Методичні рекомендації призначені для лікарів: терапевтів, профпатологів, лікарів загальної практики сімейної медицини, лікарів-реабілітологів.

Методичні рекомендації на цю тему в Україні видаються вперше.

# 1 СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ПОЄДНАНОГО ПАТОГЕНЕТИЧНОГО МЕХАНІЗМУ РОЗВИТКУ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ, ОСТЕОПОРОЗУ ТА ОЖИРІННЯ

Дані експериментальних та клінічних досліджень підтверджують наявність загальних патогенетичних ланок між кардіальною патологією та порушенням кісткового метаболізму [10]. 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 «пінисті» клітини у судинній стінці, а при ОП – в Ок КТ. До недавнього часу дані захворювання були об'єднані поняттям «кальцій-дефіцитні стани» [11].

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. 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) [12].

Відповідно до сучасних уявлень, система активації рецептора ліганду ядерного фактора каппа-В (RANKL) та остеопротегерину (OPG) відіграє ключову роль у підтриманні гомеостазу КТ. 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. 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 [15].

У кількох роботах продемонстрована участь системи RANK/RANKL/OPG в регуляції обмінних процесів одночасно і в кістковій, і в жировій тканинах [13]. 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- $\alpha$ , ІІ-1, ІІ-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 [14].

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 [16].

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 [17].

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 ангиогенез, має стимулювальний вплив на синтез інсуліну, гальмує в нирках синтез реніну та в макрофагах підвищує синтез кателіцидину [18].

Сьогодні на стан здоров'я робітників припадає найбільше навантаження, що пов'язане з подвійним впливом на їхній організм виробничих та невиробничих факторів.

Дані наукової літератури свідчать про те, що стан здоров'я робітника на 30 % залежить саме від умов праці [19]. 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) [20].

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. У свою чергу, виробничий травматизм є головною причиною втрати працездатності, інвалідності та смертності.

## **2 СУЧАСНІ МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗУ У ЖІНОК ІЗ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА ОЖИРІННЯМ**

З метою встановлення діагнозу ОП у жінок в ПМ із АГ та ОЖ необхідно провести повне клінічне обстеження, що включає:

- збір скарг;
- анамнез захворювання, життя, сімейного, професійного та репродуктивного;
- вираженість больового синдрому визначають 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 окружність талії / окружність 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-ІR; біохімічні: ліпідограма (загальний холестерин (ЗХ), тригліцериди (ТГ), холестерин ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), холестерин ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ), холестерин ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), коефіцієнт атерогенності (КА); загальний та іонізований кальцій, фосфор; ПТГ; ОК; С-телопептид колагену І типу (СТх)); імуноферментні методи (визначення рівня вітаміну 25(ОН)D, ОРG).

### **Антропометричне дослідження**

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

Вимірювання МТ проводять на медичних вагах (точність вимірювання 50 г) натще або через 2–3 год після прийому їжі. Перед початком проведення антропометрії необхідно зняти взуття та максимально можливо оголитися. При вимірюванні зросту та МТ необхідно знаходитись у випрямленому положенні, п'ятами разом, носками порізно, руками опущеними вздовж тулуба. При вимірюванні ОТ необхідно знаходитись у вертикальному положенні, сантиметрову стрічку розмістити горизонтально на 5–6 см вище гребенів клубових кісток; вимір проводити між вдихом та видихом.



Вимірювання ОС проводити, розмістивши сантиметрову стрічку горизонтально, на рівні ділянок сідниць, що найбільш випинають.

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/м<sup>2</sup>;

– МТ – маса тіла, кг;

– Зріст, м.

Інтерпретацію отриманих результатів проводять у відповідності до рекомендацій міжнародної групи з ожиріння ВООЗ (IOTF WHO, 1997) [21].

2. Індекс ОТ/ОС розраховують 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 оцінюють за значеннями ОТ. У відповідності до критеріїв NCEP ATP III (2001), значення ОТ для жінок більше 80 см та індекс ОТ/ОС більше 0,8 вважають ознакою абдомінального (центрального) типу ожиріння.

Вимірювання артеріального тиску (АТ) проводять 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 [22].

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. [22].

### **Лабораторні методи досліджень**

Лабораторне дослідження проводиться шляхом взяття крові з кубітальної вени після 8–14-годинного нічного голодування.

### **Показники ліпідного обміну**

Ліпідний спектр крові оцінюють за загальноприйнятими показниками: ЗХС, ТГ, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПДНЩ, ХС ЛПНЩ, КА. Концентрацію ЗХС, ТГ, ХС ЛПВЩ визначають ферментативно-колOMETричним методом.

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:

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

Коефіцієнт атерогенності розраховували за формулою Клімова (1984):

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

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

- 3ХС – 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.

#### ***Показники вуглеводного обміну***

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

Глюкозу крові визначають ферментним методом, референтне значення – 3,3–5,5 ммоль/л.

Вміст інсуліну крові визначають імунохімічним методом, плазматичний вміст інсуліну натще не повинен перевищувати 12,2 мОд/мл

Розрахунок індексу НОМА-ІR проводять за допомогою формули Метьюса (1985), значення НОМА-ІR вище 2,77 вважається критерієм інсулінорезистентності:

$$\text{Індекс НОМА-ІR} = \frac{\text{Глюкоза натще} - \text{інсулін натще}}{22,5}$$

#### ***Показники фосфорно-кальцієвого обміну***

Оцінку показників фосфорно-кальцієвого обміну проводять шляхом визначення у сироватці крові: загального кальцію – колориметричним методом, референтне значення – 2,15–1,32 ммоль/л; кальцію іонізованого – іоноселективним методом, референтне значення – 1,16–1,32 ммоль/л; фосфору – спектрофотометричним методом, референтне значення – 0,81–1,45 ммоль/л; рівня ПТГ – імунохемилюмінесцентним методом «ECLIA», референтне значення – 15–65 пг/мл.

Рівень 25(ОН)D у сироватці крові визначають імуноферментним методом. У відповідності до класифікації Міжнародного інституту медицини та Комітету ендокринологів зі створення настанов із клінічної практики, ДВД діагностують за рівнем 25(ОН)D нижче 20 нг/мл, тяжкий ДВД – нижче 10 нг/мл, НВД – за рівня 20–30 нг/мл, оптимальний (ОВД) – більше 30 нг/мл [36].

Рівень маркера резорбції КТ  $\beta$ -CrossLaps – С-телопептид колагену І типу ( $\beta$ -СТх, референтне значення – до 1,008 нг/мл) та маркера формування КТ – остеокальцину (ОК, референтне значення – 15–46 нг/мл) у сироватці крові визначають імунохемилюмінесцентним методом «ECLIA».

Дослідження рівня OPG у сироватці крові проводять методом імуноферментного аналізу, референтне значення – 1,69–3,6 пмоль/л.

#### **Інструментальні методи досліджень**

Визначення МЩКТ проводять 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 – OsteosonoAssessmentIndex) – 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.

Критерії остеопорозу за даними кісткової денситометрії (ВООЗ, 1994):

Норма МЩКТ – 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.

### **3 СУЧАСНІ АСПЕКТИ ЛІКУВАННЯ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗУ У ЖІНОК ІЗ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА ОЖИРІННЯМ**

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 [23].

У природі існує два джерела вітаміну D. Вітамін D<sub>2</sub> (ергокальциферол) рослинного походження надходить до організму у складі харчових продуктів. У зв'язку з тим, що вітамін D<sub>2</sub> не синтезується в організмі людини, за клінічною ефективністю він має менш виражений, майже у 3–4 рази, терапевтичний ефект порівняно з вітаміном D<sub>3</sub>. Вітамін D<sub>3</sub> (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 D<sub>3</sub> [24].

В Агентстві Канади з досліджень та якості здоров'я (AHRQ) Оттавського наукового центру (ЕРС) 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 [25].

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 [26].

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) [27].

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» [28].

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 [29].

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 %. 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 [30].

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 [31].

У відповідності до Європейських рекомендацій з лікування та профілактики ДВД, 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 ДВД і НВД, 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 $\alpha$ -гідроксилази в нирках. До найбільш типових причин зниження активності 1 $\alpha$ -гідроксилазина належать різні типи ОП, наявність захворювань органів травлення, нирок, прийом протисудомних препаратів та ін. [32].

Вітамін D відіграє важливу роль у метаболізмі кісткової і м'язової тканини, ДВД і НВД призводять до розвитку структурно-функціональних порушень КТ різного ступеня вираженості [33].

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 [34].

Особливе місце у розвитку ДВД і НВД серед працівників посідає недостатність інсоляції як основного джерела вітаміну D, що пов'язано з особливостями трудового процесу і графіка робочого часу. 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 $\alpha$ -гідроксилази в нирках. Незалежними факторами, які призводять до зниження активності 1 $\alpha$ -гідроксилази в нирках і зменшення чутливості D-гормону рецепторів до вітаміну D (VDR), розташованих в різних органах і системах організму, є ШФВ [35].

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

Враховуючи значну поширеність ДВД серед робітниць виробничих підприємств Півдня України, актуальним є проведення своєчасної адекватної корекції ДВД і НВД з урахуванням патогенетичних особливостей розвитку ДВД 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.

#### **4 ВЛАСНІ ДОСЛІДЖЕННЯ**

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 група – 80 робітниць (середній вік –  $(55,7 \pm 0,9)$  року), які працювали в умовах дії шкідливих факторів виробничого середовища.

II групи – 60 робітниць (середній вік –  $(54,9 \pm 0,8)$  року), робота яких не пов'язана з дією ШФВ.

Контрольна група (III) – 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.

#### **Математичне моделювання в прогнозування структурно-функціональних порушень КТ у жінок з АГ та ОЖ.**

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. 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. 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.

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.

Таким чином, 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 ОРГ, запропоновані методи математичного моделювання, що дозволяють визначати значення ОРГ через показники 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.

$$OPG = 0,099 \cdot 25(OH)D + 0,083 \cdot ЗХС - 0,127 \cdot ХС ЛПНЩ \text{ (модель 1)}$$

$$T\text{-критерій} = -0,017 \cdot ТАГ - 0,00009 \cdot ІМТ + 0,066 \cdot 25(OH)D - 1,466 \cdot СТх - \\ - 0,203 \cdot ЗХС - 0,187 \cdot ХС ЛПНЩ \text{ (модель 2)}$$

$$T\text{-критерій} = -0,036 \cdot ТАГ - 0,042 \cdot ІМТ + 0,111 \cdot 25(OH)D - 0,193 \cdot ЗХС - \\ - 0,246 \cdot ХС ЛПНЩ \text{ (модель 3)}$$

Створені математичні моделі значення ОРГ 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.

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<sup>2</sup> 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 біологічної системи погіршує прогноз будь-якого захворювання. У зв'язку з цим, інформаційна ентропія застосовувалася для факторів ризику ОП та переломів у жінок із АГ та ОЖ.

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 ( $\Phi_{тяж}$ ):

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

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: ступінь тяжкості  $\varphi_{тяж}$  кісткової тканини, при значеннях його від 0 до 25 включно судять про задовільний стан кісткової тканини, від 26 до 50 – про середній ступінь важкості, від 51 до 75 констатують важкий ступінь, а при значеннях  $\varphi_{тяж}$  вище 75 оцінюють як вкрай важкий ступінь ОП.

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.).

### **Результати корекції структурно-функціональних порушень кісткової тканини метаболітами вітаміну D у жінок з АГ та ОЖ, що працюють під впливом ШФВ**

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 (ІМТ –  $(32,33 \pm 0,62)$  кг/м<sup>2</sup>) 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(ОН)D з подальшою підтримуючою дозою 1000–2000 МО протягом року й 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.);

– 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 контролю С (n=19) – стандартна терапія АГ.

Результати аналізу динаміки рівня 25(ОН)D, 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(ОН)D у сироватці крові. Виявлена достовірна ( $p < 0,05$ ) тенденція до більшого зростання рівня 25(ОН)D через 12 міс. у жінок групи А, які приймали комбіновану терапію (холекальциферол і альфакальцидол) порівняно з жінками групи В, які приймали тільки холекальциферол. 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.

Виявлено достовірне ( $p < 0,05$ ) зниження рівня ПТГ через 6 та 12 міс. 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.

У 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. 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.

Аналіз маркера ОК, 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.

Результати аналізу динаміки рівня OPG, 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.

Аналіз показників ультразвукової денситометрії показав приріст Т-критерію за 6 міс. лікування в групі А на 2,1 %, в групі В на 0,9 % ( $p < 0,05$ ); через 12 міс. у групі А на 3,8 % ( $p < 0,05$ ), в групі В на 2,1 %. У групі С Т-критерій через 6 міс. знизився на 1,7 % від початкового ( $p < 0,05$ ), через 12 міс. на 3,4 % ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, виявлено 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.

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. 1).

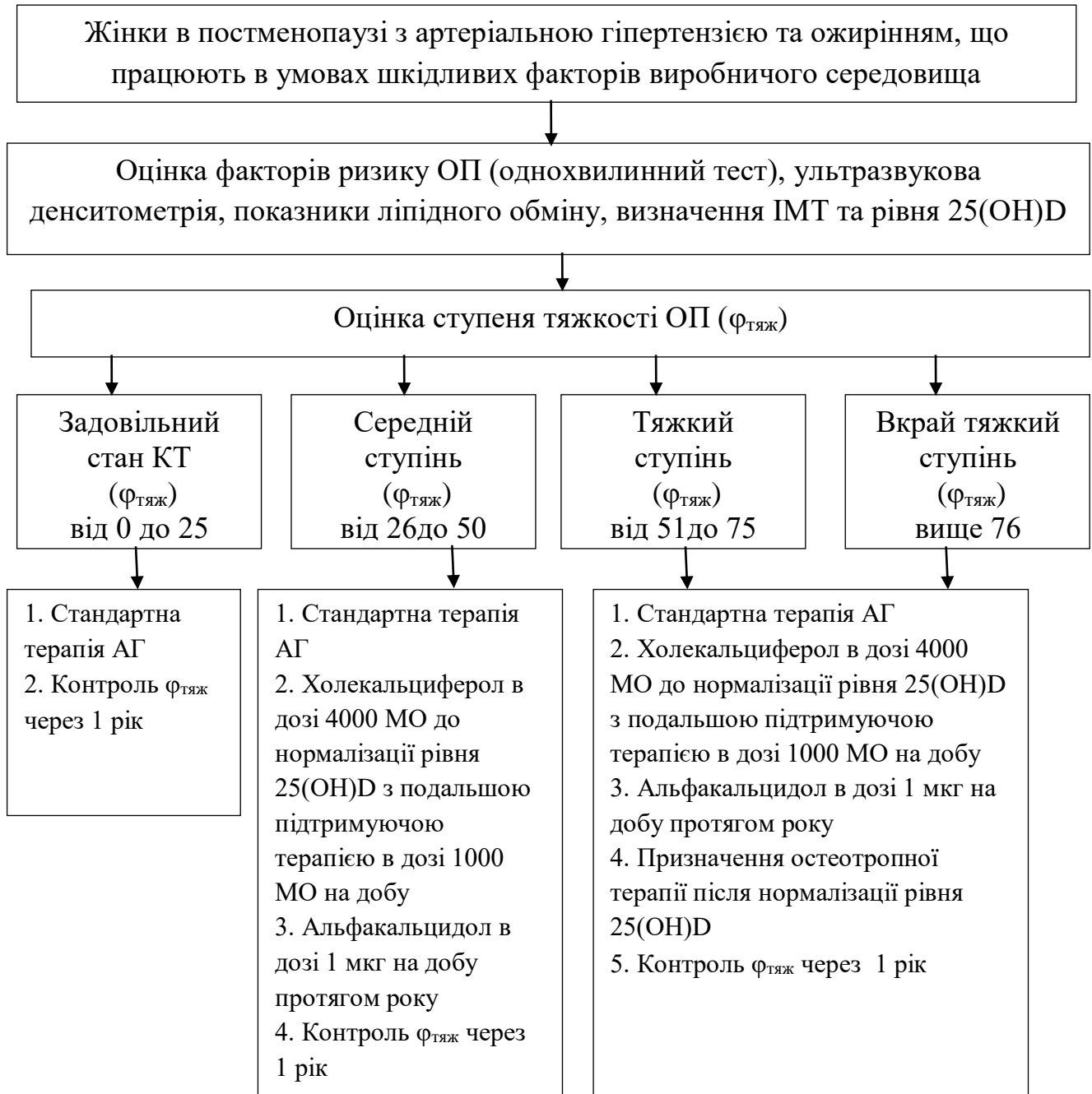


Рис. 1 Алгоритм діагностики та лікування структурно-функціональних порушень кісткової тканини у жінок із артеріальною гіпертензією та ожирінням

## ВИСНОВКИ

Методичні рекомендації включають основні питання щодо сучасних 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 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.

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.

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 МЩКТ і моніторинг ефективності лікування та профілактики.

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.

## ПЕРЕЛІК РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. 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.

2. 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

3. 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.

4. Горопко ОЮ. Ожиріння та артеріальна гіпертензія: сучасні погляди на патогенез, діагностику та лікування. Семейная медицина. 2019;2(82):18-24.

5. Ярема НІ, Пасечко НВ, Радецька ЛВ, Савченко ПІ, 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.

6. Яблчанский НИ, Лисенко НВ. Остеопороз. В помощь практическому врачу. Харьков: ХНУ; 2011. 172 с.

7. Поворознюк ВВ, Григорьева НВ, Орлик ТВ, Нишкумай ОИ, Дзерович НИ, Балацкая НИ. Остеопороз в практике врача-интерниста. Киев; 2014. 198 с.

8. 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.

9. Гребенникова ТА, Белая ЖЕ, Цориев ТТ, Рожинская ЛЯ, Мельниченко ГА. Эндокринная функция костной ткани. Остеопороз и остеопатии. 2015;18(1):28-37.

10. 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

11. García-Gómez MC, Vilahur G. Osteoporosis and vascular calcification: A shared scenario. Clin Investig Arterioscler. 2020 Jan-Feb;32(1):33-42.

12. 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.

13. Tian L, Xijie Yu X. Fat, Sugar, and Bone Health: A Complex Relationship. Nutrients. 2017 May;9(5):506.

14. Sok Kuan Wong, Kok-Yong Chin, Fariyah 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](https://doi.org/10.3390/nu8060347).

15. 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](https://doi.org/10.1155/2016/6529728). Epub 2016 Dec 14.

16. Шкверская НЮ, Зыкова ТА. Новые данные о влиянии витамина D на организм человека. Сибирский мед. журнал. 2013;(7):24-32.

17. 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](https://doi.org/10.1007/s11154-017-9424-1).

18. Янковська ЛВ, Снежицький ВО, Поворознюк ВВ, Балацька НІ. Дефіцит та недостатність вітаміну D у хворих із патологією серцево-судинної системи. Біль. Суставы. Позвоночник. 2012;(2):30-6.

19. Помыткина Т. Е. Состояние здоровья работников при производстве соединений азотной группы (обзор литературы). Гигиена и санитария. 2014;(3):39-45.

20. Ігнат'єв ОМ, Єрмоленко ТО, Прут'ян 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.

21. 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](https://doi.org/10.1007/s11154-016-9348-1) PMID: 26961160

22. 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

23. 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](https://doi.org/10.1080/10408398.2012.688897).

24. 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.

25. Goltzman D. Functions of vitamin D in bone. Histochem Cell Biol. 2018 Apr;149(4):305-312. doi: [10.1007/s00418-018-1648-y](https://doi.org/10.1007/s00418-018-1648-y).

26. 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.

27. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington, DC: National Academies Press; 2011. 622 p.

28. Плутовські 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.

29. 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.

30. 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.

31. 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.

32. Шварц ГЯ. Витамин D, D-гормон и альфакальцидол, молекулярно-биологические и фармакологические аспекты. Укр. ревматол. журнал. 2009;3(37):63-9.

33. Ермоленко ТА. Прогнозирование, диагностика, коррекция метаболических нарушений, обусловленных гипофункцией яичников [диссертация]. Одесса: ОГМУ; 2008. 344 с.

34. Коваленко ПС, Коваленко АА, Дыдыкина ИС. Дефицит витамина D: скелетные и внескелетные нарушения и их коррекция альфакальциолом. Consilium Medicum. 2018;20 (9):82-87.

35. 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.

36. 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.

Підписано до друку 04.02.2022. Формат 60x84/16. Папір офсетний. Друк офсетний. Обл.-вид. арк. 1,9. Тираж 100 прим. Зам. № 116 ФОП Яковлев М. Ю. Свідоцтво № 25560170000067022 Від 17.03.2003 року 65000, м. Одеса, вул. Пастера, 52 Тел.: +380487983696