

УДК 616.12-008.331.1-056.257-06: 616.71-007.234]-057

DOI: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.5590520>

ВОЗМОЖНОСТИ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ В ОЦЕНКЕ СОСТОЯНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ОЖИРЕНИЕМ

*Игнатъев А.М., Прутян Т.Л., Турчин Н.И., Ермоленко Т.А.
Одесский национальный медицинский университет, Украина,
tatyanaprud@ukr.net.*

МОЖЛИВОСТІ МАТЕМАТИЧНОГО МОДЕЛЮВАННЯ В ОЦІНЦІ СТАНУ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ЖІНОК В ПОСТМЕНОПАУЗІ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА ОЖИРІННЯМ

*Игнатъев О.М., Прутян Т.Л., Турчин М.И., Ермоленко Т.А.
Одеський національний медичний університет, Україна, tatyanaprud@ukr.net.*

POSSIBILITIES OF MATHEMATICAL MODELING IN ASSESSMENT OF BONE TISSUE STATE IN WOMEN IN POSTMENOPAUSE WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND OBESITY

*Ignatyev O.M., Prytiyan T.L., Turchin N.I., Ermolenko T.A.
Odessa National Medical University, Ukraine, tatyanaprud@ukr.net.*

84

Summary/Резюме

The clinical, laboratory and instrumental examination of 140 postmenopausal women (mean age — 56.2 ± 1.3 years) with arterial hypertension and obesity, who work in conditions of harmful factors of the working environment, was carried out. The relationship between the parameters of bone tissue, markers of bone remodeling and additional factors that have an adverse effect on the structural and functional state of bone tissue was studied. Based on the correlation analysis, the strongest relationships between the studied indicators were revealed. Using the linear multiple regression equation, mathematical models were created for the T-criterion and osteoprotegerin, as the most informative indicators for assessing the state of bone tissue. Mathematical modeling allows, with a high degree of reliability, using available laboratory parameters, which, when passing medical examinations, are mandatory for determining, quickly and without special equipment and significant economic costs to assess the structural and functional state of bone tissue.

Key words: *bone tissue, T-criterion, osteoprotegerin, arterial hypertension, obesity, factors of production.*

Проведено клінічне, лабораторне і інструментальне обстеження 140 жінок (середній вік — $56,2 \pm 1,3$ років) років в постменопаузі з артеріальною гіпертензією і ожиренням, які працюють в умовах шкідливих факторів виробничої середовища. Вивчалась зв'язок між показателями кісткової тка-

ни, маркерами костного ремоделирования и дополнительными факторами, которые оказывают неблагоприятное действие на структурно-функциональное состояние костной ткани. На основании корреляционного анализа выявлены наиболее сильные взаимосвязи между изучаемыми показателями. С помощью уравнения линейной множественной регрессии были созданы математические модели для Т-критерия и остеопротегерина, как наиболее информативных показателей оценки состояния костной ткани. Математическое моделирование позволяет с высокой степенью достоверности, с помощью доступных лабораторных показателей, которые, при прохождении медицинских осмотров являются обязательными для определения, быстро и без специального оборудования и значительных экономических затрат оценивать структурное и функциональное состояние костной ткани.

Ключевые слова: костная ткань, Т-критерий, остеопротегерин, артериальная гипертензия, ожирение, факторы производства.

Проведено клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження 140 жінок (середній вік — $56,2 \pm 1,3$ року) років в постменопаузі з артеріальною гіпертензією та ожирінням, які працюють в умовах шкідливих факторів виробничого середовища. Вивчалася зв'язок між показниками кісткової тканини, маркерами кісткового ремоделювання і додатковими факторами, які надають несприятливу дію на структурно-функціональний стан кісткової тканини. На підставі кореляційного аналізу виявлено найбільш сильні взаємозв'язки між досліджуваними показниками. За допомогою рівняння лінійної регресії були створені математичні моделі для Т-критерію і остеопротегеріна, як найбільш інформативних показників оцінки стану кісткової тканини. Математичне моделювання дозволяє з високим ступенем достовірності, за допомогою доступних лабораторних показників, які, при проходженні медичних оглядів є обов'язковими для визначення, швидко і без спеціального обладнання і значних економічних витрат оцінювати структурний і функціональний стан кісткової тканини.

Ключові слова: кісткова тканина, Т-критерій, остеопротегерін, артеріальна гіпертензія, ожиріння, фактори виробництва.

Актуальность

В Украине зарегистрировано более 12 млн лиц с артериальной гипертензией (АГ), из них около 43,5 % — это лица трудоспособного возраста [2]. Особенностью АГ является ее высокая коморбидность с ожирением (ОЖ). Избыточной массой тела и ОЖ страдает более половины взрослого населения Украины. У женщин ОЖ встречается в 1,7 раза чаще, по сравнению с мужчинами [1].

Увеличение частоты случаев АГ и ОЖ у женщин старше 50 лет связывают с наступлением постменопаузы (ПМ) [3]. Известно, что инволютивная гормо-

нальная перестройка организма женщины в период ПМ сопровождается многочисленными нарушениями со стороны всех видов обмена веществ: липидного, углеводного, кальций-фосфорного и костного ремоделирования. На сегодняшний день опубликовано достаточное количество работ, где доказана роль АГ, ОЖ и ПМ, как независимых клинических факторов риска в развитии структурно-функциональных изменений костной ткани [7, 5].

Анализ литературы показал, что практически каждая третья женщина в возрасте 50 лет и старше уже перенесла ОП перелом [10]. При наличии в

анамнезе перелома суммарный риск развития последующего увеличивается для компрессионного перелома позвонка на 15,5 %, перелома проксимального отдела бедренной кости на 17,5 %, дистального отдела предплечья на 16 % [6].

Определяющее значение на состояние КТ оказывают вредные факторы производства. Неблагоприятные условия производственного процесса выступают в роли провоцирующего и модифицирующего фактора, катализатора естественных инволютивных процессов, которые приводят к преждевременному старению КТ [7]. Учитывая то, что ПМ начинается раньше, чем пенсионный возраст, женщины продолжают работать во вредных условиях производства.

Возникновение низкоэнергетических переломов приводит к исключению из трудового процесса на длительный период лечения и реабилитации женщин трудоспособного возраста. Однако, при проведении своевременного лечения и реабилитации с ОП переломами достичь прежней работоспособности так и не представляется возможным в связи с наступившей инвалидностью.

АГ, ОЖ, ПМ и работа во вредных условиях производственной среды значительно ухудшают прогноз таких пациентов. Поэтому приоритетным продолжает оставаться вопрос прогнозирования и ранней диагностики ОП еще на доклиническом этапе его развития.

Цель работы — создать математические модели для оценки структурно-функционального состояния костной ткани у женщин в постменопаузе с артериальной гипертензией и ожирением, работающих во вредных условиях производства.

Материалы и методы исследования

Обследовано 140 женщин в возра-

сте от 48 до 60 лет (средний возраст — $56,2 \pm 1,3$ года) в ПМ (длительность ПМ (ДМП) — $5,4 \pm 1,5$ года) с АГ I-II стадии 1-2 степени и ОЖ I степени (длительность АГ (ДАГ) — $7,6 \pm 3,4$ года), которые работают под воздействием вредных факторов производственной среды (стаж работы — $26,2 \pm 5,7$ года). Диагноз АГ был установлен в соответствии с Унифицированным клиническим протоколом первичной, экстренной и специализированной медицинской помощи при АГ (2012), приказом МОЗ Украины № 384 от 24.05.2012 г. Для оценки степени ожирения определяли индекс массы тела (ИМТ) по соотношению массы тела к росту ($\text{кг}/\text{м}^2$) в соответствии с рекомендациями международной группы по ОЖ (WHO, 1997). Критерием абдоминального или центрального типа ОЖ считали индекс окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ) больше 0,8 или больше 80 см.

Всем работницам измеряли систолическое артериальное давление (САД), диастолическое артериальное давление (ДАД), частоту пульса (ЧП). Лабораторное обследование: для оценки состояния липидного обмена определяли содержание общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), рассчитывали холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерин липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) и коэффициент атерогенности (КА). Состояние КТ оценивали с помощью маркеров костного ремоделирования: маркера костной резорбции С-терминального телопептида коллагена 1-го типа (СТх), маркера костеобразования остеокальцина (ОК) и остеопротегерина (OPG), определяли уровень 25-гидроксивитамина D_3 ($25(\text{OH})D_3$). Исследования МПКТ проводили путем определения Т-критерия с помощью ультразвуковой денситометрии на аппарате AOS —

100NW, Алока (Япония).

Статистическую обработку данных проводили с помощью прикладных программ Microsoft Office Excel и Statistica 6.0. Построение математических моделей проводилось в два этапа. На первом этапе применяли корреляционный анализ показателей, которые изучались. Вторым этапом было построение модели на основе уравнения линейной множественной регрессии, с помощью которых можно учитывать влияние нескольких факторов на показатель, который моделируется.

Результаты исследования

Для корреляционного анализа были рассмотрены следующие показатели: стаж работы, ДППП, ДАГ, ИМТ, САД, уровень 25 (ОН)D₃, СТх, ОК, ОРГ, ОХС, ТГ, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, КА, Т-критерий. Значение коэффициентов корреляции между парами показателей, которые изучались представлены в табл. 1.

На основе корреляционного анализа было проведено математическое моделирование наиболее важных относительно оценки структурно-функционального состояния костной ткани показателей: ОРГ и Т-критерия.

Особенный интерес в построении модели представляет определение возможности прогнозирования ОРГ через показатели липидного обмена и уровня 25 (ОН)D₃ как наиболее доступных лабораторных показателей. До начала математического моделирования значения

всех показателей, которые изучались, были нормированы. Это являлось обязательным условием для построения модели в связи с наиболее максимальной оценкой влияния каждого фактора на показатель, который моделируется. Модель считалась достоверной, когда значение R-квадрат (R²) было равно или больше 0,5. Модели, в которых значение R² менее 0,5 не использовали в связи с тем, что слабо отображали моделируемый процесс.

Для моделирования значений ОРГ и Т-критерия, оценка исходных показателей осуществлялось в группе женщин с АГ и ОЖ и не зависела от особенностей условий труда и методики лечения.

Модели, с помощью которых можно оценивать значение ОРГ представленные в табл. 2.

Как видно из табл. 2, модель 2 и 4 были построены без включения первичного показателя 25 (ОН)D₃:

$$ОРГ = 0,599 \cdot ОХС - 0,537 \cdot ХС ЛПНП, R_2 = 0,8 (2),$$

$$ОРГ = 3,374 + 0,259 \cdot ОХС - 0,055 \cdot ХС ЛПНП, R_2 = 0,12 (4)$$

Таблица 1

Значение коэффициентов корреляции между парами показателей

	ОРГ	ρ	Т-критерий	ρ
Стаж работы	-0,695	< 0,001	-0,663	< 0,001
ДПМ	-0,435	< 0,001	-0,492	< 0,001
ДАГ	-0,679	< 0,001	-0,704	< 0,001
ИМТ	-0,504	< 0,001	-0,341	< 0,001
САД	-0,48	< 0,001	-0,572	< 0,001
25 (ОН)D ₃	0,674	< 0,001	0,664	< 0,001
СТх	-0,773	< 0,001	-0,614	< 0,001
ОК	0,548	< 0,001	0,473	< 0,001
Т-критерий	-0,601	< 0,001	0,607	< 0,001
ОХС	-0,653	< 0,001	-0,794	< 0,001
ТГ	-0,102	< 0,001	-0,071	< 0,001
ХС ЛПВП	0,194	< 0,001	0,073	< 0,001
ХС ЛПНП	-0,533	< 0,001	-0,683	< 0,001
ХС ЛПОНП	-0,099	< 0,001	-0,106	< 0,001
КА	-0,546	< 0,001	-0,562	< 0,001

Таблица 2 доставляется моде-
 ли 1.

Модели оценки значения OPG у женщин с артериальной гипертензией и ожирением

Факторы (x), Коэффициенты, (α)	Модель			
	1	2	3	4
α ₀	-	-	0,635	3,974
25 (OH)D ₃ , α ₁	0,099	-	0,092	-
ОХС, α ₂	0,08	0,599	-0,044	-0,259
ХС ЛПНП, α ₃	-0,127	-0,537	-0,066	-0,055
R ²	0,91	0,8	0,47	0,12

В отличие от модели 2, в модели 4, кроме 25 (OH)D₃, ОХС, ХС ЛПНП, учитывался еще один дополнительный неизвестный фактор (β₀). В модели 2 R₂ = 0,8, а в модели 4 R₂ = 0,12. В связи с низким (меньше 0,5) R² модели 4, она может быть исключена из исследования. Кроме того, данные модели показали слабую чувствительность к начальному моделирующему показателю OPG (рис. 1).

Модели 1 и 3 были построены с учетом показателя 25 (OH)D₃:

$$OPG = 0,099 \cdot 25 (OH)D_3 + 0,083 \cdot OXC - 0,127 \cdot XCLPNP, R^2 = 0,91 (1)$$

$$OPG = 0,635 + 0,092 \cdot 25 (OH)D_3 - 0,044 \cdot OXC - 0,066 \cdot XCLPNP, R^2 = 0,47 (3)$$

В модель 3, по сравнению с моделью 1, также был включен дополнительный неизвестный фактор (β₀). Полученные результаты свидетельствуют о том, что модели в которые включен 25 (OH)D₃ достаточно точно отображают поведение моделирующего показателя OPG, потому от модели 2 и 4 можно отказаться. Следовательно, выбор остается между моделью 1 и 3. Если сравнивать значение R₂ в данных моделях, то в модели 1 R₂ = 0,91, а в модели 3 R² = 0,47, что меньше 0,5 и свидетельствует об исключении данной модели из исследования. В связи с этим преимущество пре-

Модели, с помощью которых можно оценивать значение Т-критерия представлены в таблице табл. 3.

Как видно из таблицы 3, модель 1 и 2 построены с включением маркера резорбции СТх, но отличаются между собой наличием в модели 2, кроме ДАГ, ИМТ, 25 (OH)D₃, ОХС и ХС ЛПНП, дополнительного независимого фактора (β₀):

$$T\text{-критерий} = -0,017 \cdot \text{ДАГ} - 0,00009 \cdot \text{ИМТ} + 0,066 \cdot 25 (OH)D_3 - 1,466 \cdot \text{СТх} - 0,203 \cdot \text{ЗХС} - 0,187 \cdot \text{ХС ЛПНП}, R_2 = 0,88 (1)$$

$$T\text{-критерий} = 1,199 - 0,015 \cdot \text{ДАГ} - 0,023 \cdot \text{ИМТ} + 0,055 \cdot 25 (OH)D_3 - 1,458 \cdot \text{СТх} - 0,272 \cdot \text{ОХС} - 0,156 \cdot \text{ХС ЛПНП}, R_2 = 0,6 (2)$$

Если сравнивать значение R₂, то в модели 1 R₂ = 0,88, а в модели 2 R₂ = 0,6, в связи с этим от модели 2 можно отказаться. Модели 3 и 4 построены без учета показателя СТх:

$$T\text{-критерий} = -0,036 \cdot \text{ДАГ} - 0,042 \cdot \text{ИМТ} + 0,111 \cdot 25 (OH)D_3 - 0,193 \cdot \text{ОХС} - 0,246 \cdot \text{ХС ЛПНП}, R_2 = 0,85 (3)$$

$$T\text{-критерий} = 1,143 - 0,034 \cdot \text{ДАГ} - 0,069 \cdot \text{ИМТ} + 0,098 \cdot 25 (OH)D_3 - 0,274 \cdot \text{ОХС} -$$

Таблица 3

Модели оценки значения Т-критерия у женщин с артериальной гипертензией и ожирением

Факторы (x), Коэффициенты, (α)	Модель			
	1	2	3	4
α ₀	-	1,199	-	1,413
ДАГ, α ₁	-0,017	-0,015	-0,036	-0,034
ИМТ, α ₂	-0,00009	-0,023	-0,042	-0,069
25 (OH)D ₃ , α ₃	0,066	0,055	0,111	0,098
СТх, α ₄	-1,466	-1,458	-	-
ОХС, α ₅	-0,203	-0,272	-0,193	-0,274
ХС ЛПНП, α ₆	-0,187	-0,156	-0,246	-0,209

– 0,209·ХС ЛПНП, $R_2 = 0,53$ (4)

Модель 4 отличается от модели 3 наличием дополнительного неизвестного фактора (b_0). R_2 в модели 3 составил 0,85, что выше по сравнению с моделью 4 ($R_2 = 0,53$). Учитывая то, что R_2 в модели 1 и 3 практически одинаковые можно отдать предпочтение обоим моделям. Это позволит вычислять значение Т-критерия как с учетом (модель 1), так и без учета маркера СТх (модель 3).

Выводы

Математическое моделирование позволяет с помощью доступных лабораторных показателей, которые при прохождении медицинских осмотров является обязательными, быстро, без специального оборудования и с высокой степенью достоверности оценивать структурно-функциональное состояние костной ткани у женщин в постменопаузальне с артериальной гипертензией и ожирением, которые работают во вредных условиях производства.

Reference

1. Goropko O.Yu. Ozhirinnya ta arterialna gipertenziya: suchasni poglyadi na patogenez, diagnostiku ta likuvannya [Obesity and arterial hypertension: look at pathogenesis and diagnosis] // O.Yu. Goropko / *Semejnaya medicina*. — 2019. — №2 (82). — 18-24
2. Kovalova O.N. Osoblivosti parametriv dobovogo monitoruvannya arterialnogo tisku u hvorih iz komorbidnistyu ozhirinnya ta gipertonichnoyi hvorobi [Patients have features of parameters of day's monitoring of arteriotony from коморбідністю obesity and hypertensive illness] // O.N. Kovalova, I.V. Sitina / *Mezhdunarodnyj endokrinologicheskij zhurnal*. — 2013.- № 5 (53). — 21-25
3. Kolesnikova O.V. Arterialna gipertenziya ta ozhirinnya u perimenopauzi: virisheni ta nevirisheni pitannya [Arterial hypertension and obesity in perimenopause: resolved and unresolved issues] // O.V. Kolesnikova, M.V. Yaresko / *Ukrayinskij terapevtichnij zhurnal*. — 2015. — 3. S. 86-90
4. Korzh N. A. Profilaktika osteoporoza i

osteoporoticheskikh perelomov / N. A. Korzh, N. V. Deduh [Prevention of osteoporosis and osteoporotic breaks] // *Ortopediya, travmatologiya i protezirovaniye*. — 2010. — № 3. — 120–124.

5. Nazarova A.V. Osteopenicheskij sindrom u zhenshin s arterialnoj gipertenziyej v postmenopauze [Osteopenia syndrome in women with arterial hypertension in postmenopause]: avtoreferat... kand. med. nauk, spec.: 14.01.22 — *revmatologiya / Nazarova A. V.* — Yaroslavl.: Yaroslavskaya gosud. med. akadem., 2012. — 21
6. Povoroznyuk V.V. Mineralna shilnist kistkovoyi tkanini proksimalnogo viddilu stegnovoyi kistki v paciyentok z perelomom Kollisa [Mineral bone density of the proximal femur in patients with Collis fracture] // V.V. Povoroznyuk, M.A. Garkusha, M.A. Bistricka, N.I. Balacka / *Problemi osteologiyi*. — 2012 (15).- №4. S.53-59
7. Suchasni metodi diagnostiki, prognozuvannya, likuvannya ta profilaktiki osteoporoza u pracivnikiv virobnichih pidpriemstv: metod. Rekomendaciyi MOZ Ukraini [Modern methods of diagnosis, prognosis, treatment and prevention of osteoporosis in workers of industrial enterprises: a method. Ministry of Health of Ukraine recommendations] / O.M. Ignatyev, T.O. Yermolenko, O.M. Polivoda, K.A. Yarmula, M.I. Turchin, G.K. Kirdoglo, O.O. Dobrovolska, T.L. Prutyian, A.V. Shanigin. — K., 2016. — 29
8. Eddous M. Metody prinyatiya reshenij [Decision-making methods] / M. Eddous, R. Stensfild // *Per. s angl. pod red. chlen-korr. RAN I.I. Eliseevoj.* — M.: Audit, Yuniti, 1997. — 590
9. 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
10. Sahin Ersoy G, Giray B, Subas S, Simsek E, Sakin O, Turhan OT, et al. Interpregnancy interval as a risk factor for postmenopausal osteoporosis. *Maturitas* 2015; 82: 236–40

Впервые поступила в редакцию 16.07.2021 г.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования