

Міністерство охорони здоров'я України
Запорізький державний медичний університет
Міністерство охорони здоров'я України
Запорізький державний медичний університет

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

СТЕЦЮК ІРИНА ОЛЕГІВНА

УДК: 616.12-005.4-06:[616.71-007.234:618.173-021.68]]-092-07-08

ДИСЕРТАЦІЯ

**КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ
СЕРЦЯ, АСОЦІЙОВАНОЇ З ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНИМ
ОСТЕОПОРОЗОМ, ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИЧНОЇ ТА ЛІКУВАЛЬНОЇ
ТАКТИКИ**

22 Охорона здоров'я

222 «Медицина»

Подається на здобуття ступеня доктора філософії.

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

_____ І.О. Стецюк

Науковий керівник: **Михайловська Наталія Сергіївна**, доктор медичних наук, професор

Запоріжжя – 2021

АНОТАЦІЯ

Стецюк І.О. Клініко-патогенетичні особливості ішемічної хвороби серця, асоційованої з постменопаузальним остеопорозом, оптимізація діагностичної та лікувальної тактики. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 – Охорона здоров'я) – Запорізький державний медичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2021.

Запорізький державний медичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2021.

Дисертаційна робота присвячена удосконаленню діагностичних та лікувальних підходів при ішемічній хворобі серця (ІХС), асоційованій із постменопаузальним остеопорозом (ПМОП), шляхом дослідження клініко-метаболічних, структурно-функціональних, ішемічних та вегетативних змін серця, маркерів кісткового та судинного ремоделювання, їх взаємозв'язків зі станом мінеральної щільності кісткової тканини та впливом терапії.

Робота складалась з двох етапів. На першому етапі дослідження було обстежено 120 жінок, хворих на ІХС: стабільну стенокардію напруження II-III функціонального класу віком 68,0 (60,0; 75,0) років, які були розподілені на 3 групи в залежності від стану мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ): 1 група – 30 жінок з ІХС та нормальними показниками МЩКТ, 2 група – 30 жінок з ІХС та остеопенією, 3 група – 60 жінок з ІХС та ПМОП. Виявлено, що у хворих на ІХС з остеопенією спостерігається проатерогенний потенціал ліпідного спектра та зміни фосфорно-кальцієвого балансу, які більш виражені при розвитку ПМОП (підвищення рівня ЛПНЩ на 19,94 % та сироваткового кальцію на 51,72 % у порівнянні з хворими без порушень МЩКТ; $p < 0,05$). Встановлено наявність кореляційних взаємозв'язків між Z-критерієм фаланги та рівнем сироваткового кальцію ($r = +0,64$; $p < 0,05$) і

фосфору ($r=-0,57$; $p<0,05$), між 10-річним ризиком розвитку остеопорозних переломів фаланги та рівнем сироваткового кальцію ($r=-0,49$; $p<0,05$) і фосфору ($r=-0,48$; $p<0,05$).

У жінок з ІХС при прогресуванні порушень МЩКТ (остеопенія, остеопороз) за результатами Сіетлського опитувальника виявлено збільшення частоти нападів стенокардії (на 18,58 % та на 19,45 % відповідно; $p<0,05$) та більш виражене обмеження фізичної активності (на 9,83 % та на 12,47 % відповідно; $p<0,001$) у порівнянні з групою жінок з ІХС та нормальними показниками МЩКТ.

У жінок з ІХС наявність ПМОП асоціювалась з вірогідним збільшенням ТКІМ правої та лівої ЗСА (на 14,94 % та 15,56 % відповідно), ТЗСЛШ (на 9,26 %) та індексу жорсткості міокарда ЛШ (на 40 %), зниженням ФВ ЛШ (на 8,77 %), формуванням переважно концентричної гіпертрофії ЛШ (у 61,36 %) та діастолічної дисфункції ЛШ за типом порушення релаксації (у 80,76 %), збільшенням частоти розвитку ексцентричної гіпертрофії ЛШ (11,36 % проти 4,17 %; $\chi=5,24$; $p<0,05$), кількості хворих з кальцинозом клапанів серця (77,42 % проти 28,58 %; $\chi=9,79$; $p<0,05$) порівняно з хворими з нормальним станом МЩКТ. У хворих на ІХС з остеопенією спостерігається подібна спрямованість кардіогемодинамічних порушень порівняно з хворими з нормальним станом МЩКТ. Кореляційні асоціації між T- та Z- критерієм променевої кістки та ФВ ЛШ ($r=+0,42$; $p<0,05$), КСР ЛШ ($r=+0,61$; $p<0,05$), між 10-річним ризиком розвитку переломів великогомілкової кістки та ММЛШ ($r=+0,58$; $p<0,05$), ІЖМ та T-критерієм великогомілкової кістки ($r=-0,75$; $p<0,05$), Z-критерієм променевої кістки ($r=-0,64$; $p<0,05$) свідчать про взаємозв'язок між процесами кісткового та кардіального ремоделювання.

При поєднаному перебігу ІХС і ПМОП спостерігалось вірогідне підвищення ЧСС у денний (на 11 %) та в нічний періоди (на 13,62 %),

збільшення кількості (у 2,9 раза) та загальної тривалості епізодів тахікардії за добу (у 2,3 раза), кількості епізодів шлуночкової (у 8,1 раза) та надшлуночкової екстрасистоїї (у 1,2 раза) у порівнянні з хворими на ІХС та нормальною МЦКТ. При поєднаному перебігу ІХС і ПМОП було виявлено вірогідне ($p < 0,05$) зменшення сумарної активності ВСР за показниками mRR (на 6,2 %), RMSSD (на 6,1 % в активному періоді, на 23,9 % у пасивному періоді), HRVT (на 17,8 % в активному періоді, на 19,2 % в пасивному періоді), збільшення LF на 44,3 % вдень і на 44 % вночі, зниження HF в 2,3 раза вдень та в 2,1 раза вночі. При цьому у хворих з ІХС та остеопенією була встановлена лише тенденція до змін показників ВСР. Виявлено наявність прямого кореляційного взаємозв'язку між T-критерієм фаланги та RMSSD в пасивному періоді ($r = +0,58$; $p < 0,05$); зворотнього – між T-критерієм фаланги та LF в пасивному періоді ($r = -0,64$; $p < 0,05$), Z-критерієм променевої кістки та VLF в пасивному періоді ($r = -0,57$; $p < 0,05$), 10-річним ризиком розвитку переломів променевої кістки та RMSSD в активному періоді ($r = -0,50$; $p < 0,05$).

Розвиток порушень МЦКТ (остеопенії та остеопорозу) на тлі ІХС у жінок в постменопаузальному періоді характеризується підвищенням рівня біомаркерів кісткового та серцево-судинного ремоделювання: остеокальцину (на 16,22 % та на 19,52 %; $p < 0,05$), остеопротегерину (на 5,10 %, на 7,17 % відповідно; $p < 0,05$), ВЕФР-А (в 1,8 раза, у 2,4 раза відповідно; $p < 0,05$), гомоцистеїну (на 18,79 %, на 42,24 % відповідно; $p < 0,05$). Взаємозв'язок між елевацією рівнів біомаркерів та зниженням МЦКТ підтвердився відповідними результатами кореляційного аналізу: зворотнього зв'язку між рівнем остеопротегерину та T-критерієм променевої кістки ($r = -0,53$; $p < 0,05$), Z-критерієм променевої кістки ($r = -0,47$; $p < 0,05$), прямого – з 10-річним ризиком розвитку остеопорозних переломів променевої кістки ($r = +0,46$; $p < 0,05$). Наявність кореляцій між рівнем ВЕФР-А та рівнем глюкози ($r = +0,45$; $p < 0,05$), рівнем сироваткового кальцію ($r = +0,40$; $p < 0,05$), між рівнем

остеопротегерину та показниками ліпідного спектра: ЗХС ($r=+0,51$; $p<0,05$), ХС ЛПНЩ ($r=+0,55$; $p<0,05$), між рівнем остеокальцину, ВЕФР-А та ТКІМ ($r=+0,57$ та $r=+0,67$ відповідно; $p<0,05$), між рівнем остеокальцину, гомоцистеїну та RMSSD ($r=-0,49$; $r=-0,76$ відповідно; $p<0,05$), HF ($r=-0,50$; $p<0,05$) свідчить про вплив рівня кісткових та судинних біомаркерів на перебіг ІХС.

За результатами ROC-аналізу, у хворих на ІХС ризик наявності остеопенії зростає при рівні остеокальцину $>15,89$ нг/мл, остеопротегерину $>223,76$ пг/мл, ВЕФР-А $>112,52$ пг/мл, гомоцистеїну $>11,40$ ммоль/мл, а ризик наявності остеопорозу – при рівні остеокальцину $>16,71$ нг/мл, остеопротегерину $>224,44$ пг/мл, ВЕФР-А $>123,31$ пг/мл, гомоцистеїну $>12,83$ ммоль/мл. Найбільш високу чутливість, оптимальне співвідношення чутливості та специфічності мав ВЕФР-А, критичне значення рівня якого, за даними ROC-аналізу, склало 112,52 пг/мл ($Se=88,9\%$, $Sp=82,4\%$; $AUC=0,952$; 95 % ДІ 0,842-0,994) щодо виявлення остеопенії, 123,31 пг/мл ($Se=85,7\%$, $Sp=94,3\%$; $AUC=0,964$; 95 % ДІ 0,869-0,996) – щодо виявлення остеопорозу.

За результатами розрахунку відносного ризику, на розвиток і прогресування атерогенної дисліпідемії у хворих на ІХС з ПМОП вірогідно впливає рівень ОПГ ($BP=1,50$; $p<0,05$), ОК ($BP=1,54$; $p<0,05$), ВЕФР-А ($BP=1,50$; $p<0,05$), ГЦ ($BP=2,10$; $p<0,05$); на стан діастолічної дисфункції – концентрація ОК ($BP=2,00$; $p<0,05$) та ГЦ ($BP=2,30$; $p<0,05$); дисбаланс ВНС найбільш суттєво пов'язаний з рівнем ОК ($BP=2,10$; $p<0,05$), ОПГ ($BP=1,90$; $p<0,05$) та ВЕФР-А ($BP=2,00$; $p<0,05$); дилатація порожнин серця суттєво асоціюється зі збільшенням рівня ОК ($BP=1,68$; $p<0,05$), ОПГ ($BP=1,61$; $p<0,05$) та ГЦ ($BP=2,53$; $p<0,05$); потовщення комплексу інтима-медіа, виникнення аритмічних ускладнень має суттєвий зв'язок зі зростанням концентрації ГЦ ($BP=3,60$; $p<0,05$ та $BP=2,57$; $p<0,05$ відповідно). Відносний ризик розвитку порушень МЦКТ зростає при збільшенні рівня як кісткових

біомаркерів: ОК (BP=1,45; $p<0,05$), ОПГ (BP=1,46; $p<0,05$), так і біомаркерів серцево-судинного ремоделювання: ВЕФР-А (BP=1,44; $p<0,05$), ГЦ (BP=1,98; $p<0,05$).

Таким чином, отримані нами результати свідчать про наявність загальних патогенетичних механізмів зв'язку між порушеннями процесу остеогенезу, прогресуванням проатерогенних порушень ліпідного спектра, виникненням дисбалансу вегетативної регуляції серцевої діяльності, серцево-судинного ремоделювання та зростанням рівня кісткових і судинних біомаркерів у жінок з ІХС в постменопаузальному періоді.

На другому етапі дослідження хворі з коморбідним перебігом ІХС та ПМОП методом рандомізації з використанням таблиці випадкових чисел були розподілені на підгрупи спостереження за призначеною терапією: 1 підгрупа – 30 хворих, які отримували стандартну базисну терапію ІХС; 2 підгрупа – 30 хворих, яким додатково до базисної терапії призначено натрію алендронат по 70 мг 1 раз на тиждень не менше ніж 3 місяці та додатково 4,2% розчин L-аргініну гідрохлориду за схемою протягом 3 місяців.

Включення до базисної терапії натрію алендронату та L-аргініну у хворих на ІХС, асоційовану з ПМОП, сприяло покращенню стану ендотелію (зменшення ТКІМ на 7,95 %; $p<0,05$), зменшенню кількості та тривалості епізодів тахікардії протягом доби в 1,8 рази (24 еп./добу проти 43 еп./добу; $p<0,05$), кількості аритмічних порушень (епізодів шлуночкової та надшлуночкової екстрасистолії в 1,5 та 1,24 рази відповідно; $p<0,05$), збільшенню загальної потужності ВНС (RMSSD на 38,72 %; $p<0,05$) та нормалізації симпато-парасимпатичного балансу за рахунок збільшення впливів парасимпатичної складової (HF на 73,71 %; $p<0,05$) на тлі зниження рівня біомаркерів остеорепарації та кісткової резорбції (остеопротегерину у 2 рази; $p<0,05$), а також біомаркерів ендотеліальної дисфункції та судинного ремоделювання (гомоцистеїну на 10,72 %, ВЕФР-А на 40,33 %; $p<0,05$).

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше на підставі

комплексного дослідження отримані нові наукові дані щодо взаємозв'язку між інтенсифікацією процесів кісткової резорбції, пригніченням остеорепарації, ендотеліальною дисфункцією та неоангіогенезом, визначена їх патогенетична роль у прогресуванні порушень МЦКТ, електричних, вегетативних та структурно-функціональних змін серця у хворих на ІХС, коморбідну з ПМОП.

Розширені наукові дані про особливості перебігу ІХС у жінок в постменопаузальному періоді на тлі порушення МЦКТ (остеопенії, остеопорозу), що характеризується збільшенням частоти нападів стенокардії (на 18,58 % та на 19,45 % відповідно) та суттєвим обмеженням фізичної активності (на 9,83 % та на 12,47 % відповідно), більш агресивним проатерогенним потенціалом ліпідного спектра та змінами фосфорно-кальцієвого балансу. Уточнено, що у хворих на ІХС у міру прогресування МЦКТ спостерігається вірогідне збільшення ТКІМ правої та лівої ЗСА, ТЗСЛШ та індексу жорсткості міокарда ЛШ, зниження ФВ ЛШ, формування переважно концентричної гіпертрофії ЛШ та діастолічної дисфункції ЛШ за типом порушення релаксації, збільшення частоти розвитку ексцентричної гіпертрофії ЛШ, кількості хворих з кальцинозом клапанів серця, збільшення кількості та загальної тривалості епізодів тахікардії за добу, кількості епізодів шлуночкової та надшлуночкової екстрасистолії, зменшення сумарної активності ВСР та розвиток симпато-парасимпатичного дисбалансу ВНС порівняно з хворими з нормальним станом МЦКТ.

Поглиблені наукові дані про те, що у хворих на ІХС, поєднану з ПМОП, виявляється суттєвий дисбаланс маркерів кісткового ремоделювання (збільшення рівня остеопротегерину та зменшення рівня остеокальцину) на тлі дисфункції ендотелію й стимуляції неоангіогенезу (збільшення концентрації гомоцистеїну та ВЕФР) та встановлено їх кореляційні зв'язки зі станом МЦКТ.

Вперше за результатами ROC-аналізу визначені індикатори

остеопенічного синдрому різного ступеня у жінок з ІХС та встановлені порогові рівні біомаркерів кісткового та судинного ремоделювання щодо розвитку остеопенії та остеопорозу. Вперше на підставі розрахунку відносного ризику доведено клініко-патогенетичну роль біомаркерів кісткового та судинного ремоделювання у жінок з ІХС, коморбідною з постменопаузальним остеопорозом, що підтверджується наявністю взаємозв'язку між рівнем остеопротегерину, остеокальцину, ВЕФР-А та гомоцистеїну та розвитком атерогенної дисліпідемії, діастолічної дисфункції ЛШ, дилатації ЛП, виникненням аритмічних ускладнень, дисбалансу ВНС, потовщенням комплексу інтима-медіа.

Вперше встановлено, що включення до базисного лікування екзогенного L-аргініну та натрію алендронату у хворих на ІХС, поєднану з ПМОП, сприяє покращенню стану ендотелію, зменшенню кількості та тривалості епізодів тахікардії протягом доби, аритмічних порушень, збільшенню загальної потужності ВНС та нормалізації симпатопарасимпатичного балансу за рахунок збільшення впливів парасимпатичної складової на тлі зниження рівня остеопротегерину у 2 рази, гомоцистеїну на 10,72 %, ВЕФР-А на 40,33 % ($p < 0,05$).

Практичне значення отриманих результатів. Обґрунтовано для раннього виявлення та своєчасного попередження дисбалансу кісткового метаболізму у жінок з ІХС визначення концентрації остеокальцину та/або остеопротегерину з урахуванням їх порогового рівня щодо наявності остеопенії та остеопорозу. Рекомендовано з метою виявлення, своєчасної корекції та оцінки динаміки лікування досліджувати сироваткові концентрації гомоцистеїну та ВЕФР-А як чинників, що асоційовані з прогресуванням ендотеліальної дисфункції, електричними, вегетативними та структурно-функціональними змінами серця та судин у хворих на ІХС, коморбідну з ПМОП (патент України на корисну модель № 117609 від 26.06.2017). Розроблено та впроваджено в практику спосіб лікування хворих

на ІХС з постменопаузальним остеопорозом шляхом включення до базисної терапії комбінації екзогенного L-аргініну та натрію алендронату (патент України на корисну модель № 136831 від 10.09.2019) для покращення клінічного стану хворих, корекції кісткового метаболізму та ендотеліальної дисфункції.

***Ключові слова:** ішемічна хвороба серця, постменопаузальний остеопороз, мінеральна щільність кісткової тканини, ремоделювання, біомаркери, лікування.*

ABSTRACT

Stetsiuk I.O. Clinical and pathogenetic features of coronary artery disease associated with postmenopausal osteoporosis, optimization of diagnostic and treatment tactics. – Qualification scientific work with the manuscript copyright.

Thesis for a doctor of philosophy degree in specialty 222 “Medicine” (22 – Health care) – Zaporizhzhia State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2021.

Zaporizhzhia State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2021.

Thesis is devoted to the improvement of diagnostic and therapeutic approaches in coronary artery disease (CAD) associated with postmenopausal osteoporosis (PMOP), by studying the clinical-metabolic, structural, functional, ischemic and autonomic changes of the heart, markers of bone and vascular remodeling, their relationship with the state of bone mineral density and the effect of therapy.

The work consisted of two stages. At the first stage of the study 120 women with CAD: stable angina pectoris of the II-III functional class aged 68.0 (60.0; 75.0) years were examined, which were divided into 3 groups depending on the state of bone mineral density (BMD): group 1 – 30 women with CAD and normal BMD state, group 2 – 30 women with CAD and osteopenia, group 3 – 60 women

with CAD and PMOP. It was found that in patients with CAD and osteopenia there is a proatherogenic potential of the lipid spectrum and changes in phosphorus-calcium balance, which are more pronounced in the development of PMOP (increased LDL by 19.94 % and serum calcium by 51.72 % compared with patients without BMD disorders; $p < 0.05$). The existence of a correlative dependence between the Z-criterion of the phalanx and the level of serum calcium ($r = + 0.64$; $p < 0.05$) and phosphorus ($r = -0.57$; $p < 0.05$), between 10-year risk of developing osteoporosis fractures of the phalanx and the level of serum calcium ($r = -0.49$; $p < 0.05$) and phosphorus ($r = -0.48$; $p < 0.05$) was established.

In women with CAD along with the progression of BMD disorders (osteopenia, osteoporosis) an increase in the incidence of angina (by 18.58 % and 19.45 %, respectively; $p < 0.05$) and more pronounced limitation of physical activity (by 9.83 % and 12.47 %, respectively, $p < 0.001$) according to the Seattle angina questionnaire was revealed if compared to women with CAD and normal BMD.

In women with CAD, the presence of PMOP was associated with a probable increase in IMC of the right and left CCA (by 14.94 % and 15.56 %, respectively), LV PWd (by 9.26 %) and LV myocardial stiffness index (by 40 %), decreased LV EF (by 8.77 %), the formation of mainly concentric LV hypertrophy (61.36 %) and LV diastolic dysfunction by type of relaxation disorder (80.76 %), with increasing incidence of eccentric LV hypertrophy (11.36 % vs. 4.17 %; $\chi^2 = 5,241$; $p < 0.05$), the number of patients with calcification of the heart valves (77.42 % vs. 28.58 %; $\chi^2 = 9.79$; $p < 0.05$) if compared to patients with normal BMD state. In patients with CAD and osteopenia there is a similar direction of cardiohemodynamic disorders if compared to patients with normal BMD state. The presence of correlative dependences between T- and Z-criterion of radial bone and LV EF ($r = +0.42$; $p < 0.05$), LV EDD ($r = +0.61$; $p < 0.05$), between 10-year risk of developing osteoporosis fractures of the tibial bone and LVM ($r = +0.58$; $p < 0.05$), between MSI and T-criterion of the tibia ($r = -0.75$; $p < 0.05$), Z-criterion of the radial bone (r

=-0.64, $p<0.05$) indicate the relationship between the processes of bone and cardiac remodeling.

In the combined course of CAD and PMOP there was a probable increase in heart rate during the day (by 11 %) and at night (by 13.62 %), an increase in the number (by 2.9-fold) and the total duration of episodes of tachycardia per day (by 2.3-fold), in the number of episodes of ventricular (by 8.1-fold) and supraventricular arrhythmias (by 1.2-fold) if compared to patients with CAD and normal BMD state. In the combined course of CAD and PMOP, a probable ($p<0.05$) decrease in the total activity of HRV by mRR index (by 6.2 %), RMSSD index (by 6.1 % in the active period, by 23.9 % in the passive period), HRVT index (17.8 % in the active period, 19.2 % in the passive period) was revealed, an increase in LF by 44.3 % during the day and by 44 % at night, a decrease in HF by 2.3-fold during the day and 2.1-fold at night period. At the same time, in patients with CAD and osteopenia, only a tendency to changes in HRV parameters was found. The presence of a direct correlative dependence between the T-criterion of the phalanx and RMSSD in the passive period ($r=+0.58$; $p<0.05$); inverse correlative dependence – between the T-criterion of the phalanx and LF in the passive period ($r=-0.64$; $p<0.05$), between the Z-criterion of the radial bone and VLF in the passive period ($r=-0.57$; $p<0.05$), 10-year risk of developing osteoporosis fractures of the radial bone and RMSSD in the active period ($r=-0.50$; $p<0.05$) was found.

The development of BMD disorders (osteopenia and osteoporosis) on the background of CAD in postmenopausal women is characterized by increased levels of biomarkers of bone and cardiovascular remodeling: osteocalcin (by 16.22 % and 19.52 %; $p<0.05$), osteoprotegerin (by 5.10 %, by 7.17 %, respectively; $p<0.05$), VEGF-A (by 1.8-fold, 2.4-fold, respectively; $p<0.05$), homocysteine (by 18.79 %, by 42.24 %, respectively; $p<0.05$). The relationship between the elevation of biomarker levels and the decrease in BMD was confirmed by the corresponding results of correlation analysis: by the inverse correlative interrelationship between osteoprotegerin level and T-criterion of the radial bone

($r=-0.53$; $p<0.05$), Z-criterion of the radial bone ($r=-0.47$; $p<0.05$), by the direct correlative interrelationship between osteoprotegerin level and a 10-year risk of osteoporotic fractures of the radial bone ($r=+0.46$; $p<0.05$). The presence of correlative dependence between the level of VEGF-A and the level of glucose ($r=+0.45$; $p<0.05$), the level of serum calcium ($r=+0.40$; $p<0.05$), between the level of osteoprotegerin and lipid spectrum indices: total cholesterol ($r=+0.51$; $p<0.05$), LDL cholesterol ($r=+0.55$; $p<0.05$), between osteocalcin, VEGF-A and IMC thickness ($r=+0.57$ and $r=+0.67$, respectively; $p<0.05$), between the level of osteocalcin, homocysteine and RMSSD ($r=-0.49$; $r=-0.76$, respectively; $p<0.05$), HF ($r=-0.50$, $p<0.05$) indicates the influence of the level of bone and vascular biomarkers on the course of CAD.

According to the results of the ROC analysis, patients with CAD are at increased risk of osteopenia at osteocalcin level >15.89 ng/mL, osteoprotegerin level >223.76 pg/mL, VEGF-A level >112.52 pg/mL, homocysteine level $>11,40$ mmol/mL, and at risk of osteoporosis at osteocalcin level >16.71 ng/mL, osteoprotegerin level >224.44 pg/mL, VEGF-A level >123.31 pg/mL, homocysteine level >12.83 mmol/mL. VEGF-A showed the highest sensitivity, the optimal ratio of sensitivity and specificity, the critical value of which according to the ROC analysis was equal to 112.52 pg/mL (Se = 88.9 %, Sp = 82.4 %; AUC = 0.952; 95 % CI 0.842-0.994) at osteopenia identification, 123.31 pg/mL (Se = 85.7 %, Sp = 94.3 %; AUC = 0.964; 95 % CI 0.869-0.996) – at osteoporosis identification.

According to the results of calculating the relative risk, the development and progression of atherogenic dyslipidemia in patients with CAD with PMOP is probably affected by the level of OPG (RR=1.50; $p<0.05$), OK (RR=1.54; $p<0.05$), VEGF-A (RR=1.50; $p<0.05$), HC (RR=2.10; $p<0.05$); for the state of diastolic dysfunction the main predictors are the level of OK (RR=2.00; $p<0.05$) and HC (RR=2.30; $p<0.05$); ANS imbalance is most significantly associated with the level of OK (RR=2.10; $p<0.05$), OPG (RR=1.90; $p<0.05$) and VEGF-A (RR=2.00; $p<0.05$); dilatation of the heart cavities is significantly associated with an increase

in the level of OK (RR=1.68; $p < 0,05$), OPG (RR=1.61; $p < 0,05$) and HC (RR=2.53; $p < 0,05$); thickening of the intima-media complex, the occurrence of arrhythmic complications is significantly associated with an increase in the concentration of HC (RR=3.60; $p < 0,05$ and RR=2.57; $p < 0,05$, respectively). The relative risk of developing BMD disorders rises with increasing levels of both bone biomarkers: OK (RR=1.45; $p < 0,05$), OPG (RR=1.46; $p < 0,05$), and biomarkers of cardiovascular remodeling: VEGF-A (RR=1.44; $p < 0,05$), HC (RR=1.98; $p < 0,05$).

Thus, the results obtained indicate the presence of common pathogenetic mechanisms between disorders of osteogenesis, progression of proatherogenic disorders of the lipid spectrum, the imbalance of autonomic regulation of cardiac activity, cardiovascular remodeling and increased levels of bone and vascular biomarkers in postmenopausal women.

At the second stage of the study, patients with concomitant CAD and PMOP by randomization using a table of random numbers were divided into subgroups for monitoring the prescribed therapy: subgroup 1 – 30 patients receiving standard basic therapy for CAD; subgroup 2 – 30 patients who were prescribed alendronate sodium 70 mg once a week for at least 3 months in addition to the basic therapy, and an additional 4.2 % solution of L-arginine hydrochloride according to the scheme for 3 months period.

Inclusion in the basic therapy of alendronate sodium and L-arginine in patients with CAD associated with PMOP, helped to improve endothelial status (reduction of IMC thickness by 7.95 %; $p < 0,05$), to reduce the number and duration of tachycardia episodes during the day by 1.8-fold (24 episodes/day vs. 43 episodes/day; $p < 0,05$), the number of arrhythmic disorders (episodes of ventricular and supraventricular arrhythmias by 1.5-fold and 1.24-fold, respectively; $p < 0,05$), to increase total ANS capacity (RMSSD by 38.72 %; $p < 0,05$) and normalization of sympatho-parasympathetic balance by increasing the effects of the parasympathetic component (HF by 73.71 %; $p < 0,05$) on the background of decreasing levels of biomarkers of osteoreparation and bone resorption (osteoprotegerin 2.0-fold; $p < 0,05$), as well as biomarkers of endothelial

dysfunction and vascular remodeling (homocysteine by 10.72 %, VEGF-A by 40.33 %; $p < 0.05$).

Scientific novelty of the results obtained. For the first time on the basis of a comprehensive study new scientific data on the relationship between the intensification of bone resorption, inhibition of osteoreparation, endothelial dysfunction and neoangiogenesis was obtained, their pathogenetic role in the progression of BMD disorders, electrical, autonomic, structural and functional heart changes was determined in patients with CAD comorbid with PMOP.

There is a deepening of scientific data on the peculiarities of CAD course in postmenopausal women on the background of BMD disorders (osteopenia, osteoporosis), characterized by an increase in the frequency of angina attacks (by 18.58 % and 19.45 %, respectively) and a significant limitation of physical activity (by 9.83 % and 12.47 %, respectively), more aggressive proatherogenic potential of the lipid spectrum and changes in phosphorus-calcium balance. It is specified that in patients with CAD with the progression of BMD there is a probable increase in IMC thickness of the right and left CCA, LV PWd and LV myocardial stiffness index, decrease in LV EF, formation of mainly concentric LV hypertrophy and LV diastolic dysfunction by the type of relaxation impairment, an increase in the occurrence of eccentric LV hypertrophy, in the number of patients with heart valve calcification, an increase in the number and total duration of episodes of tachycardia per day, the number of episodes of ventricular and supraventricular arrhythmias, decrease in total HRV activity and the development of sympatho-parasympathetic ANS imbalance compared with patients with normal BMD state.

There is a deepening of scientific data that patients with CAD concomitant with PMOP showed a significant imbalance of markers of bone remodeling (increased osteoprotegerin and decreased osteocalcin) on the background of endothelial dysfunction and stimulation of neoangiogenesis (increased homocysteine and VEGF-A levels) and the presence of their correlative dependence with the BMD state was established.

For the first time, the results of ROC-analysis identified indicators of osteopenic syndrome of varying degrees in women with CAD and for the establishment of threshold levels of biomarkers of bone and vascular remodeling for the development of osteopenia and osteoporosis. For the first time, based on the calculation of relative risk, the clinical and pathogenetic role of biomarkers of bone and vascular remodeling in women with CAD, concomitant with postmenopausal osteoporosis, was confirmed by the interrelationship between osteoprotegerin, osteocalcin, VEGF-A and homocysteine level and the development of atherogenic dyslipidemia, LV diastolic dysfunction, LV dilatation, arrhythmic complications, ANS imbalance, thickening of the intima-media complex.

For the first time it is established that the inclusion into the basic treatment of exogenous L-arginine and alendronate sodium in patients with CAD, concomitant with PMOP, improves endothelial status, reduces the number and duration of tachycardia episodes during the day, number of arrhythmic complications, increases the total ANS capacity and helps to normalize the sympatho-parasympathetic balance due to increased effects of parasympathetic component on the background of reducing the level of osteoprotegerin in 2.0-fold, homocysteine by 10.72 %, VEGF-A by 40.33 % ($p < 0.05$).

The practical significance of the results obtained. It is substantiated to determine the concentration of osteocalcin and / or osteoprotegerin, taking into account their threshold level for the presence of osteopenia and osteoporosis for early detection and timely prevention of imbalance of bone metabolism in women with CAD. The necessity of evaluation the serum concentration of homocysteine and VEGF-A as factors associated with bone mineral and metabolic disorders and structural, functional remodeling of the heart and vessels, the degree of ischemia and changes in the autonomic support of the myocardium in patients with CAD with PMOP in order to identify, timely correct and assess the dynamics of treatment is recommended (patent of Ukraine for utility model No. 117609 dated 26.06.2017). A method of treatment of CAD with postmenopausal osteoporosis by including into the basic therapy a combination of exogenous L-arginine and

alendronate sodium (patent of Ukraine for utility model No. 136831 from 10.09.2019) to improve the clinical state of patients, to correct the state of bone metabolism and endothelial dysfunction is developed and implemented into practice.

Key words: *coronary artery disease, postmenopausal osteoporosis, bone mineral density, remodeling, biomarkers, treatment.*

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ НА ТЕМУ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Mykhailovska N.S., Stetsiuk I.O. The indicators of the bone tissue mineralization abnormalities in women with coronary artery disease in the postmenopausal period. *Патологія*. 2018. Т. 15, № 2(43). С. 136–141. *(Здобувачем проведено аналіз літератури, відбір та обстеження хворих, статистичну обробку даних, підготовлено статтю до друку).*

2. Mykhailovska N.S., Stetsiuk I.O. The interrelationship between the cardiovascular remodeling indicators and the state of bone mineral density in women with coronary artery disease. *Патологія*. 2019. Т. 16, № 1(45). С. 53–59. *(Здобувачем проведено відбір пацієнтів та їх обстеження, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).*

3. Клінічна ефективність застосування L-аргініну у хворих з ішемічною хворобою серця та метаболічним синдромом / Михайловська Н.С., Стецюк І.О., Кулинич Т.О. та ін. *Сімейна медицина*. 2019. № 2 (82). С. 59-65. *(Здобувачем проведено відбір пацієнтів, призначення терапії, обстеження хворих у динаміці лікування, статистичний аналіз, оформлення статті).*

4. The diagnostic and prognostic value of biomarkers in women with coronary artery disease and osteoporosis / Mykhailovska N. S., Stetsiuk I. O., Kulynych T. O. et al. *Archives of the Balkan Medical Union*. 2020. Vol. 55, No 1. P. 31-39. *(Здобувачем проведено відбір пацієнтів та їх обстеження, статистичний аналіз отриманих даних, оформлення статті).*

5. The interrelationship of the bone and cardiovascular remodeling biomarkers and clinical peculiarities of coronary artery disease in postmenopausal women / Mykhailovska N. S., Stetsiuk I. O., Kulynych T. O. et al. *Reumatologia*. 2020. Vol.58, № 3. P. 142–149. *(Здобувачем проведено відбір пацієнтів та їх обстеження, статистичний аналіз отриманих даних, оформлення статті).*

6. Михайловська Н.С., Стецюк І.О. Клінічна ефективність комбінованої фармакотерапії ішемічної хвороби серця, асоційованої з постменопаузальним остеопорозом. *Буковинський медичний вісник*. 2020. № 4 (96). С. 66–74. *(Здобувачем проведено відбір пацієнтів, призначення терапії, обстеження хворих у динаміці лікування, статистичний аналіз, оформлення статті).*

7. Стецюк І.О. Взаємозв'язок індексу маси тіла зі станом мінералізації кісткової тканини у жінок з ішемічною хворобою серця: мат. XXI міжнар. мед. конгресу студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 23-25 квітня 2018 р.). С.17.

8. Стецюк І.О. Предиктори розвитку постменопаузального остеопорозу у жінок з ішемічною хворобою серця. «Актуальні питання сучасної медицини і фармації (до 50-річчя заснування ЗДМУ)»: тези доп. всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених і студентів з міжнар. участю, присвяч. дню науки (м. Запоріжжя, 17-18 травня 2018 р.). С.87-88.

9. Михайловська Н.С., Стецюк І.О. Взаємозв'язок рівня васкулоендотеліального фактору росту зі станом мінеральної щільності кісткової тканини у жінок, хворих на ішемічну хворобу серця, залежно від індексу маси тіла. *Медичні перспективи*. 2018. Т. XXIII, № 2, Ч.1. С. 100. *(Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичний аналіз отриманих даних, оформлення тез).*

10. Стецюк І.О. Особливості впливу супутнього ожиріння на стан мінералізації кісткової тканини у жінок з ішемічною хворобою серця. «Профілактична медицина сьогодні: внесок молодих спеціалістів»: мат.

наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю присвяченої 25-річному ювілею НАМН України та Дню науки (м. Харків, 24 травня 2018 р.). С.53.

11. Михайловська Н.С., Стецюк І.О. Взаємозв'язок васкулоендотеліального фактору росту зі станом мінеральної щільності кісткової тканини у жінок з ішемічною хворобою серця. *«Здобутки клінічної та експериментальної медицини»*: мат. LXI наук.-практ. конф.. (м.Тернопіль, 07 червня 2018 р.). С.57-59. *(Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичний аналіз отриманих даних, оформлення тез)*.

12. Михайловська Н.С., Стецюк І.О. Особливості перебігу ішемічної хвороби серця на тлі порушень мінеральної щільності кісткової тканини у жінок в постменопаузальному періоді. *«Якість первинної медичної допомоги в ракурсі реформи»*: зб. робіт сучасн. конгресу з міжнар. участю (м. Київ, 7-8 червня 2018 р.). С. 77-96. *(Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичний аналіз отриманих даних, оформлення тез)*.

13. Михайловська Н.С., Стецюк І.О. Можливості ранньої діагностики постменопаузального остеопорозу у жінок з ішемічною хворобою серця з використанням біомаркерів кісткового ремоделювання. *Український кардіологічний журнал*, Додаток 1: мат. XIX Нац. конгресу кардіологів України (м. Київ, 26-28 вересня 2018 р.). С. 50. *(Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичний аналіз отриманих даних, оформлення тез)*.

14. Михайловська Н. С., Стецюк І. О. Інформативність маркерів кісткового ремоделювання щодо діагностики остеопенічного синдрому різного ступеня у жінок з ішемічною хворобою серця. *«Сучасні підходи до терапії та медичної реабілітації хворих із внутрішньою і професійною патологією»*: зб. тез за мат. всеукраїнської наук.-практ. конф. (м. Запоріжжя, 20-21 вересня 2018 р.). С. 8-9. *(Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичний аналіз отриманих даних, оформлення тез)*.

15. Стецюк І.О. Особливості вегетативних порушень у жінок з ішемічною хворобою серця залежно від стану мінеральної щільності кісткової тканини. *«Актуальні питання клінічної медицини»*: мат. XII всеукр. наук.-практ. конф. (м. Запоріжжя, 26 жовтня 2018 р.). С. 86-88.

16. Стецюк І.О. Оцінка вегетативної регуляції у жінок з ішемічною хворобою серця та порушеннями стану мінеральної щільності кісткової тканини. *«Актуальні питання клінічної, превентивної, реабілітаційної і професійної медицини»*: зб. тез. всеукр. наук.-практ. конф. (м. Запоріжжя, 21-22 берез. 2019 р.). С. 67-69.

17. Стецюк І.О. Особливості взаємозв'язку кардіоваскулярного та кісткового ремоделювання у жінок з ішемічною хворобою серця: мат. XXIII міжнар. мед. конгресу студентів і молодих вчених Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України. (м. Тернопіль, 15-17 квітня 2019 р.). С.21.

18. Михайловська Н.С., Стецюк І.О. Можливості скринінгової діагностики постменопаузального остеопорозу у жінок з ішемічною хворобою серця з використанням біомаркерів кісткового ремоделювання. *«Сучасні питання молекулярно-біохімічних досліджень та лабораторного скринінгу у клінічній та експериментальній медицині»*: зб. тез за мат. всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю (м.Запоріжжя, 11-12 квітня 2019 р.). С. 43. *(Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичний аналіз отриманих даних, оформлення тез)*.

19. Стецюк І.О. Вплив комплексної терапії на ішемічні, вегетативні порушення та якість життя хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з постменопаузальним остеопорозом. *«Досягнення профілактичної медицини як основа збереження здоров'я і благополуччя»*: зб. тез за мат. наук.-практ. конф. молодих вчених за участю міжнар. спеціалістів (м. Харків, 23 травня 2019 р.). С. 47.

20. Стецюк І.О. Ефективність L-аргініну та бісфосфонатів в комплексній терапії ішемічної хвороби серця та постменопаузального остеопорозу. *«Актуальні питання сучасної медицини і фармації – 2019»* : тези доп. всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених і студентів з міжнар. участю, присвяч. дню науки (м. Запоріжжя, 13-17 травня 2019 р.). С. 114-115.

21. Стецюк І.О. Лікування ішемічної хвороби серця у поєднанні з постменопаузальним остеопорозом в загальноклінічній практиці. *«Первинна медична допомога в ракурсі світових практик»* : зб. тез доп. наук.-практ. конф. з міжнар. участю (м. Київ, 6-7 червня 2019 р.). С. 79-81.

22. Михайловська Н.С., Стецюк І.О. Вплив терапії із включенням L-аргініну та бісфосфонатів на клінічний перебіг ішемічної хвороби серця, коморбідної з постменопаузальним остеопорозом. *Український кардіологічний журнал: тези за мат. XX Нац. конгресу кардіологів України* (м. Київ, 25-27 вересня 2019). К., 2019. Т. 26, Дод. 1. С. 78-79. *(Здобувачем проведено відбір пацієнтів, призначена терапія, проведено статистичний аналіз отриманих даних, оформлення тез)*.

23. Стецюк І.О. Стан кардіоваскулярного ремоделювання та його взаємозв'язок з порушеннями мінеральної щільності кісткової тканини у жінок з ішемічною хворобою серця. *«Актуальні питання клінічної медицини»*: зб. тез за мат. XIII всеукр. наук.-практ. конф. (м. Запоріжжя, 15 листопада 2019 р.). С. 68-70.

24. Михайловська Н.С., Стецюк І.О. Оптимізація діагностики постменопаузального остеопорозу у хворих на ішемічну хворобу серця за допомогою біомаркерів. *«Медицина України – європейський вибір»* : зб. тез за мат. IV міжнар. мед. наук.-практ. форуму (м. Івано-Франківськ, 27-28 лютого 2020). С.30-31. *(Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичний аналіз отриманих даних, оформлення тез)*.

25. Михайловська Н.С., Стецюк І.О. Динаміка концентрації біомаркерів кісткового та судинного ремоделювання у жінок з ішемічною

хворобою серця та постменопаузальним остеопорозом під впливом лікування. *«Сучасні питання молекулярно-біохімічних досліджень та лабораторного скринінгу у клінічній та експериментальній медицині – 2020»* : зб. тез за мат. всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю (м. Запоріжжя, 05-06 берез. 2020 р.). С. 18. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичний аналіз отриманих даних, оформлення тез).

26. Стецюк І.О. Прогностичне значення біомаркерів кісткового та судинного ремоделювання у жінок з ішемічною хворобою серця та постменопаузальним остеопорозом. *«ВІМСО 2020»*: зб. мат. VII міжнар. мед.-фарм. конгресу студентів і молодих учених (м. Чернівці, 7-8 квітня 2020 р.). С. 168.

27. Стецюк І.О. Вегетативні та аритмічні порушення у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з постменопаузальним остеопорозом. *«Сучасна медицина очима молоді: проблеми і перспективи вирішення»* : зб. тез за мат. наук.-практ. конф. молодих вчених за участю міжнар. спеціалістів, присв. Дню науки (м. Харків, 22 травня 2020 р.). С. 45.

28. Михайловська Н.С., Стецюк І.О. Зміни рівнів біомаркерів кісткового та судинного ремоделювання у жінок з ішемічною хворобою серця та постменопаузальним остеопорозом під впливом комбінованого лікування. *«Щорічні терапевтичні читання. Неінфекційні захворювання: ключові чинники, що впливають на якість та тривалість життя»* : зб. тез за мат. наук.-практ. конф. з міжнар. участю (м. Харків, перенесено на 04 лист. 2020 р.). С.92. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичний аналіз отриманих даних, оформлення тез).

29. Стецюк І.О. Оцінка впливу комбінованого лікування на рівні біомаркерів кісткового та судинного ремоделювання у жінок з ішемічною хворобою серця та постменопаузальним остеопорозом. *«Актуальні питання сучасної медицини»* : зб. тез за мат. XVII міжнар. наук. конф. студентів, молодих вчених та фахівців. (м. Харків, 26-27 березня 2020 р.). С.231-232.

30. Stetsiuk I.O. Contemporary approach to assessment of the risk of coronary artery disease progression on the background of postmenopausal osteoporosis. *7th Lublin International Medical Congress for Students and Young Doctors* (Lublin, 26-28 November 2020). P. 137.

31. Стецюк І.О. Оцінка ефективності комбінованого лікування у жінок з ішемічною хворобою серця та постменопаузальним остеопорозом. *«Актуальні питання клінічної медицини»*: зб. тез за мат. XIV всеукр. наук.-практ. конф. (м. Запоріжжя, 20 лист. 2020 р.). С. 222-223.

32. Стецюк І.О. Оцінка якості життя у жінок з ішемічною хворобою серця та постменопаузальним остеопорозом. *«ВІМСО-2021»*: зб. тез за мат. VIII Міжнар. мед.-фарм. конгресу студентів і молодих учених (м. Чернівці, 6-9 квітня 2021 р.). С. 113.

33. Стецюк І.О. Оцінка впливу комбінованого лікування на клінічний перебіг ішемічної хвороби серця, асоційованої з постменопаузальним остеопорозом. *«XXV Міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України»*: зб. тез за мат. конгресу (м. Тернопіль, 12-14 квітня 2021 р.). С. 20.

34. Стецюк І.О. Застосування комбінованого лікування ішемічної хвороби серця, асоційованої з постменопаузальним остеопорозом. *«Актуальні питання сучасної медицини»*: зб. тез за мат. XVIII міжнар. наук. конф. студентів, молодих науковців та фахівців (м. Харків, 22-23 квітня 2021 р.). С. 153-155.

35. Пат. 117609 Україна, МПК G01N 33/50 (2006.01) G01N 33/53 (2006.01) A61B 8/00. Спосіб прогнозування розвитку остеопорозу у жінок в постменопаузальному періоді, хворих на ішемічну хворобу серця / Н.С. Михайловська, І.О. Стецюк, Я.М. Михайловський № u 2017 01603; заявл. 20.02.2017. опубл. 26.06.2017, бюл. № 12. (Здобувачем проведено

патентно-інформаційний пошук, практична апробація способу та оформлення заявки).

36. Пат. 136831 Україна, МПК (2019.01) А61К 31/00 А61Р 9/00 А61Р 19/10 (2006/01). Спосіб лікування ішемічної хвороби серця у жінок з постменопаузальним остеопорозом / Н.С. Михайловська, І.О. Стецюк № u 2019 02185; заявл. 04.03.2019. опубл.10.09.2019, бюл. № 17. *(Здобувачем проведено патентно-інформаційний пошук, практична апробація способу та оформлення заявки).*

ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень	27
Вступ	30
Розділ 1 Огляд літератури. Сучасні уявлення про ішемічну хворобу серця, коморбідну з постменопаузальним остеопорозом	42
1.1 Особливості клінічного перебігу ішемічної хвороби серця, поєднаної з постменопаузальним остеопорозом	42
1.2 Вегетативні та структурно-функціональні зміни серця у хворих на ішемічну хворобу серця, коморбідну з постменопаузальним остеопорозом	48
1.3 Значення дисбалансу рівня кісткових біомаркерів при ішемічній хворобі серця, коморбідній з постменопаузальним остеопорозом	51
1.4 Клініко-патогенетична роль ендотеліальної дисфункції при ішемічній хворобі серця, коморбідній з постменопаузальним остеопорозом	64
1.5 Сучасні аспекти лікування ішемічної хвороби серця, поєднаної з постменопаузальним остеопорозом	68
Розділ 2 Матеріали та методи дослідження	75
2.1 Клінічна характеристика обстежених хворих	75
2.2 Методи дослідження	86
2.3 Методи статистичної обробки результатів дослідження	95
Розділ 3 Клініко-метаболичні особливості, кардіоваскулярне ремоделювання та варіабельність серцевого ритму у хворих на ішемічну хворобу серця, коморбідну з постменопаузальним остеопорозом	97
3.1 Клініко-метаболичні особливості хворих на ішемічну	

хворобу залежно від стану мінеральної щільності кісткової тканини	97
3.2 Показники структурно-функціонального стану серця та судин у хворих на ішемічну хворобу серця залежно від стану мінеральної щільності кісткової тканини	103
3.3 Особливості електричної активності міокарда та зміни варіабельності серцевого ритму у хворих на ішемічну хворобу серця залежно від стану мінеральної щільності кісткової тканини	111
Розділ 4 Клініко-патогенетична роль біомаркерів кісткового та судинного ремоделювання у хворих на ішемічну хворобу серця, коморбідну з постменопаузальним остеопорозом	118
4.1 Зміни рівня біомаркерів кісткового та судинного ремоделювання у хворих на ішемічну хворобу серця залежно від ступеня остеодефіциту	118
4.2 Взаємозв'язок біомаркерів кісткового та судинного ремоделювання зі станом мінеральної щільності кісткової тканини, вегетативними та структурно-функціональними параметрами у хворих на ішемічну хворобу серця, коморбідну з постменопаузальним остеопорозом	120
4.3 Прогностична цінність біомаркерів кісткового та судинного ремоделювання у хворих на ішемічну хворобу серця із супутнім постменопаузальним остеопорозом	131
Розділ 5 Оцінка клінічної ефективності базисного лікування з включенням натрію алендронату та L-аргініну у хворих на ішемічну хворобу серця, коморбідну з постменопаузальним остеопорозом	136
Розділ 6 Аналіз та узагальнення результатів дослідження	148
Висновки	158

Практичні рекомендації	162
Список використаних джерел	163
Додаток А Акти впровадження за результатами дисертації	191
Додаток Б Список опублікованих автором праць за темою дисертації	204
Додаток В Відомості про апробацію результатів дисертації	211
Додаток Г Копії патенту України на корисну модель та галузевого нововведення в систему охорони здоров'я	

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ	– артеріальна гіпертензія
АДФ	– аденозиндифосфат
АТ	– артеріальний тиск
ВЕФР – А	– васкулоендотеліальний фактор росту А
ВНС	– вегетативна нервова система
ВСР	– варіабельність серцевого ритму
ВТС	– відносна товщина стінок
ГЦ	– гомоцистеїн
ГГЦ	– гіпергомоцистеїнемія
ДАТ	– діастолічний артеріальний тиск
ДД ЛШ	– діастолічна дисфункція лівого шлуночка
ЕД	– ендотеліальна дисфункція
ЕКГ	– електрокардіограма
ЕхоКС	– еходоплеркардіоскопія
ЗСА	– загальна сонна артерія
ЗХС	– загальний холестерин
ІА	– індекс атерогенності
ІЖМ	– індекс жорсткості міокарда
ІМ	– інфаркт міокарда
ІММ ЛШ	– індекс маси міокарда лівого шлуночка
ІМТ	– індекс маси тіла
ІХС	– ішемічна хвороба серця
КДО	– кінцево-діастолічний об'єм
КДР	– кінцево-діастолічний розмір

КІМ	– комплекс інтима-медіа
КСО	– кінцево- систолічний об'єм
КСР	– кінцево-сistolічний розмір
ЛШ	– лівий шлуночок
ЛП	– ліве передсердя
ММЛШ	– маса міокарда лівого шлуночка
МШП	– міжшлункова перетинка
ОБ	– остеобласти
ОК	– остеокальцин
ОП	– остеопороз
ОПГ	– остеопротегерин
ОС	– остеопенічний синдром
ПМОП	– постменопаузальний остеопороз
САТ	– систолічний артеріальний тиск
ССЗ	– серцево-судинні захворювання
ТГ	– тригліцериди
ТКІМ	– товщина комплексу інтима-медіа
ТЗСЛШд	– товщина задньої стінки лівого шлуночка в діастолу
ТМШПд	– товщина міжшлункової перетинки в діастолу
УЗД	– ультразвукове дослідження
УІ	– ударний індекс
УО	– ударний об'єм
ФВ	– фракція викиду
ФК	– функціональний клас
ФНП- α	– фактор некрозу пухлини - альфа
ХС	– холестерин

ХС ЛПВЩ	– холестерин ліпопротеїдів високої щільності
ХС ЛПНЩ	– холестерин ліпопротеїдів низької щільності
ЧСС	– частота серцевих скорочень
Met	– метіонін
HF	– спектральна потужність в області високих частот
LF	– спектральна потужність в області низьких частот
LF/HF	– відношення симпатовагального балансу
pNN50%	– відсоток кардіоінтервалів від загальної кількості послідовних пар інтервалів, що розрізняються більше, ніж на 50 мс
RMSSD	– квадратний корінь із суми квадратів різниці величин послідовних пар кардіоінтервалів
SDNNi	– стандартне відхилення нормальних кардіоінтервалів
VLF	– спектральна потужність в області дуже низьких частот
Ve	– максимальна швидкість раннього діастолічного наповнення
Va	– максимальна швидкість наповнення ЛШ під час систоли лівого передсердя
IVRT	– час ізоволюметричного розслаблення ЛШ

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. В останні десятиліття в структурі захворюваності і смертності населення хвороби системи кровообігу (ХСК) є одним з чільних місць [1, 2]. Актуальність цієї проблеми для охорони здоров'я зумовлена їх широкою поширеністю, високим показником смертності та інвалідизації, значними соціально-економічними втратами, які впливають на трудовий потенціал країни [1]. У наш час серцево-судинні захворювання (ССЗ) залишаються основною причиною смерті населення більшості розвинених країн Європи, складаючи майже 40 % всіх випадків такої в цьому регіоні [3, 4]. Практично все доросле населення страждає на атеросклероз, найнебезпечнішим проявом якого є ІХС. За статистичними даними різних країн її клінічні форми діагностують у 15-20 % дорослого населення [1].

Аналіз статистичних показників здоров'я населення України свідчить про такі негативні демографічні тенденції, як старіння населення, зниження рівня народжуваності, підвищення загальної і повікової смертності [5], тому актуальною проблемою сучасної медицини є мультиморбідність, що потребує виявлення загальних механізмів прогресування ІХС та супутніх захворювань [6, 7]. Так, поряд з ІХС, останніми роками особливого медико-соціального значення набула проблема остеопорозу, який в даний час вважається однією з головних причин інвалідності, зниження якості життя і передчасної смертності літніх людей [8]. Важливість вивчення цієї патології обумовлена її тяжкими наслідками – нетравматичними переломами хребта та трубчатих кісток, внаслідок чого велика частка хворих не може пересуватися без сторонньої допомоги та втрачає здатність до самообслуговування [9 - 11].

Однією з найбільш поширених форм цієї патології є постменопаузальний остеопороз (ПМОП) [9, 10]. З моменту настання менопаузи, яка прискорює розвиток дисліпідемії, інсулінорезистентності та

ожиріння, ендотеліальної дисфункції, ремоделювання серця та судин, у жіночій популяції суттєво зростає не тільки поширеність серцево-судинних захворювань [6, 12], а й частота порушень мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) [10, 11]. Відомо, що ІХС та остеопороз мають загальні механізми прогресування із залученням каскаду прозапальних цитокінів, білків кісткового обміну (остеопротегерину, остеокальцину), ендотеліальної дисфункції, естрогенів, дефіциту кальцію, виникненням вегетативного дисбалансу тощо [7, 13 - 15]. Зокрема, остеопротегерин порушує процес остеокластогенезу та знижує активність резорбції кісткової тканини [14], водночас виступає в ролі інгібітора ектопічної кальцифікації у хворих на ІХС [16]; остеокальцин є активатором остеобластів, крім цього його підвищений рівень виявляється в атеросклеротичних бляшках [17]; васкулоендотеліальний фактор росту-А (ВЕФР-А) є маркером неоангіогенезу [18], проте численні дослідження підтверджують його роль в активації остеокластогенезу та наступній резорбції кісткової тканини [19, 20]. Гомоцистеїн є атерогенним фактором, який призводить до інгібування росту ендотеліальних клітин, має прооксидантний, мітогенний вплив на клітини гладеньких м'язів та біосинтез колагену, стимулює акумуляцію білків в атеромі [20], що сприяє розвитку дисфункції ендотелію та структурно-геометричним змінам судинної стінки [21]. Водночас гіпергомоцистеїнемія негативно впливає на структурно-функціональний стан кісткової тканини, підвищує ризик розвитку остеопорозу та остеопоретичних переломів, що пов'язують з активацією остеокластогенезу та посиленням процесів резорбції кісткової тканини, а також з оксидативним та проатерогенним пошкодженням периферичних судин, порушенням судинної продукції оксиду азоту [23]. Однак клініко-патогенетична роль даних біомаркерів при поєднанні ІХС з ПМОП потребує подальшого уточнення. Актуальним є дослідження взаємозв'язку біомаркерів кісткового та кардіоваскулярного ремоделювання з чинниками прогресування ІХС на тлі ПМОП.

На сьогодні рекомендації щодо ведення пацієнтів з ІХС та супутнім ПМОП не висвітлені у сучасних національних стандартах через відсутність доказової бази. Проте дослідження, що підтверджують наявність клінічного та біологічного зв'язку між остеопорозом та атеросклерозом, спонукають до пошуку методів лікування, які здатні перешкоджати втраті кісткової маси та знижувати атерогенез. Бісфосфонати нині вважають найбільш ефективними інгібіторами кісткової резорбції, які широко використовуються в лікуванні різних форм остеопорозу та є препаратами першої лінії терапії [22]. Механізм дії амінобісфосфонатів (ризедронат, ібандронат, золедронат, алендронат) пов'язаний із блокадою мевалонового шляху, що викликає апоптоз остеокластів [22], а також призводить до зниження рівня ліпопротеїдів низької щільності і підвищення рівня ліпопротеїдів високої щільності [9, 23]. Деякі автори вказують, що бісфосфонати зменшують кальцифікацію артеріальної стінки, знижують ризик серцево-судинної смертності та смертності від усіх причин у різних групах пацієнтів, включаючи остеопороз [24]. Різноюнаправленість ефектів амінобісфосфонатів робить доцільним вивчення їх ефективності у хворих з поєднаною патологією серцево-судинної та кісткової систем.

Враховуючи, що однією із спільних ланок у патогенезі формування даної синтропії виступає ураження судинного русла та формування ендотеліальної дисфункції, доцільним є застосування в складі комплексної терапії хворих на ІХС та ПМОП L-аргініну [25, 26]. При цьому, додаткове застосування екзогенного L-аргініну може покращувати прогноз як у хворих із серцево-судинною патологією, так і у хворих з ризиком розвитку остеопорозу шляхом підвищення рівня L-аргініну як субстрату для NO-синтетази [27]. Однак існують лише поодинокі дані щодо застосування комбінованої терапії із застосуванням натрію алендронату та L-аргініну у хворих на ІХС із супутнім постменопаузальним остеопорозом, що робить перспективним подальші дослідження у цьому напрямку.

Таким чином, узагальнення наведених даних свідчить про актуальність вивчення клінічних особливостей перебігу, детермінант розвитку і прогресування ІХС на тлі супутнього ПМОП та розробки диференційованих підходів до лікування, що обґрунтовує доцільність проведення даного наукового дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертація виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Запорізького державного медичного університету та є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб ЗДМУ за темою: «Ішемічна хвороба серця, асоційована з супутньою патологією внутрішніх органів: клініко-патогенетичні та прогностичні аспекти, моніторинг факторів ризику, удосконалення діагностики, обґрунтування диференційованих підходів до профілактики, лікування та медичної реабілітації» (№ державної реєстрації 0114U001959, термін виконання 2014-2018 рр., дисертант є співвиконавцем роботи), науково-дослідної роботи кафедри загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб за темою: «Клініко-патогенетичні, прогностичні та лікувально-діагностичні аспекти кардіоваскулярної патології з різними коморбідними станами» (№ державної реєстрації 0118U007138, термін виконання 2019-2023 рр., дисертант є відповідальним виконавцем роботи). У рамках зазначеної теми автором проведено підбір, комплексне обстеження, лікування та динамічне спостереження за пацієнтами.

Мета дослідження: удосконалення діагностичних та лікувальних підходів при ішемічній хворобі серця, поєднаній з постменопаузальним остеопорозом, шляхом дослідження клініко-метаболічних, структурно-функціональних, ішемічних та вегетативних змін серця, маркерів кісткового

та судинного ремоделювання, їх взаємозв'язків зі станом мінеральної щільності кісткової тканини та впливом терапії.

Завдання дослідження:

1. Вивчити клініко-метаболічні особливості у жінок з ІХС залежно від стану МЩКТ (остеопенії та остеопорозу).

2. Дослідити зміни структурно-функціональних показників серця та судин, варіабельність серцевого ритму у жінок з ІХС залежно від стану МЩКТ.

3. Оцінити сироватковий вміст маркерів кісткового (остеокальцину, остеопротегерину), судинного (ВЕФР-А, гомоцистеїну) ремоделювання та визначити їх інформативність щодо діагностики остеопенії та остеопорозу у жінок з ІХС.

4. З'ясувати взаємозв'язки маркерів кісткового та судинного ремоделювання з клінічним перебігом ІХС на тлі ПМОП.

5. Вивчити клінічну ефективність комбінованої фармакотерапії препаратами екзогенного L-аргініну та амінобісфосфонату (натрію алендронату) на тлі базисного лікування хворих на ІХС, коморбідну з постменопаузальним остеопорозом.

Об'єкт дослідження: ішемічна хвороба серця: стенокардія напруження II-III ФК у жінок з постменопаузальним остеопорозом.

Предмет дослідження: особливості клінічного перебігу, антропометричні параметри, показники ліпідного, фосфорно-кальцієвого обмінів, структурно-функціональний стан серця та судин, ішемічні зміни міокарда, варіабельність серцевого ритму, мінеральна щільність кісткової тканини, біомаркери кісткового та судинного ремоделювання, ефективність комбінованого лікування у жінок з ІХС та супутнім постменопаузальним остеопорозом.

Методи дослідження: клінічні – збір скарг та анамнезу, фізикальне обстеження, Сіетлський опитувальник пацієнтів зі стабільною стенокардією для оцінки клінічних проявів захворювання; біохімічні – для вивчення показників ліпідного та фосфорно-кальцієвого обмінів; імуноферментні – для

дослідження рівня остеокальцину, остеопротегерину, гомоцистеїну, ВЕФР-А; інструментальні: двовимірною ехокардіоскопія, імпульсно-хвильова доплерографія, визначення товщини комплексу інтима-медіа – для з'ясування особливостей структурно-функціональних змін серця і судин; добове моніторування ЕКГ за Холтером – для дослідження показників варіабельності серцевого ритму, частоти та тривалості епізодів ішемії міокарда; ультразвукова остеоденситометрія – для визначення стану мінеральної щільності кісткової тканини; алгоритм FRAX – для оцінки 10-річного ризику розвитку остеопорозних переломів; статистичні – параметричні, непараметричні, кореляційний, регресійний, ROC-аналіз, розрахунок відносного ризику.

Наукова новизна отриманих результатів

Вперше на підставі комплексного дослідження отримані нові наукові дані щодо взаємозв'язку між інтенсифікацією процесів кісткової резорбції, пригніченням остеорепарації, ендотеліальною дисфункцією та неоангіогенезом, визначена їх патогенетична роль у прогресуванні порушень МЦКТ, електричних, вегетативних та структурно-функціональних змін серця у хворих на ІХС, коморбідну з ПМОП.

Розширені наукові дані про особливості перебігу ІХС у жінок в постменопаузальному періоді на тлі порушення МЦКТ (остеопенії, остеопорозу), що характеризується збільшенням частоти нападів стенокардії (на 18,58 % та на 19,45 % відповідно) та суттєвим обмеженням фізичної активності (на 9,83 % та на 12,47 % відповідно), більш агресивним проатерогенним потенціалом ліпідного спектра та змінами фосфорно-кальцієвого балансу. Уточнено, що у хворих на ІХС у міру прогресування МЦКТ спостерігається вірогідне збільшення ТКІМ правої та лівої ЗСА, ТЗСЛШ та індексу жорсткості міокарда ЛШ, зниження ФВ ЛШ, формування переважно концентричної гіпертрофії ЛШ та діастолічної дисфункції ЛШ за типом порушення релаксації, збільшення частоти розвитку ексцентричної

гіпертрофії ЛШ, кількості хворих з кальцинозом клапанів серця, збільшення кількості епізодів тахікардії за добу, загальної тривалості епізодів тахікардії за добу, кількості епізодів шлуночкової та надшлуночкової екстрасистоїї, зменшення сумарної активності ВСР та розвиток симпато-парасимпатичного дисбалансу ВНС порівняно з хворими з нормальним станом МЦКТ.

Поглиблені наукові дані про те, що у хворих на ІХС, поєднану з ПМОП, виявляється суттєвий дисбаланс маркерів кісткового ремоделювання (збільшення рівня остеопротегерину та зменшення рівня остеокальцину) на тлі дисфункції ендотелію й стимуляції неоангіогенезу (збільшення концентрації гомоцистеїну та ВЕФР) та встановлено їх кореляційні зв'язки зі станом МЦКТ.

Вперше за результатами ROC-аналізу визначені індикатори остеопенічного синдрому різного ступеня у жінок з ІХС та встановлені порогові рівні біомаркерів кісткового та судинного ремоделювання щодо розвитку остеопенії та остеопорозу. Вперше на підставі розрахунку відносного ризику доведено клініко-патогенетичну роль біомаркерів кісткового та судинного ремоделювання у жінок з ІХС, коморбідною з постменопаузальним остеопорозом, що підтверджується наявністю взаємозв'язку між рівнем остеопротегерину, остеокальцину, ВЕФР-А та гомоцистеїну та розвитком атерогенної дисліпідемії, діастолічної дисфункції ЛШ, дилатації ЛП, виникненням аритмічних ускладнень, дисбалансу ВНС, потовщенням комплексу інтима-медіа.

Вперше встановлено, що включення до базисного лікування екзогенного L-аргініну та натрію алендронату у хворих на ІХС, поєднану з ПМОП, сприяє покращенню стану ендотелію, зменшенню кількості та тривалості епізодів тахікардії протягом доби, аритмічних порушень, збільшенню загальної потужності ВНС та нормалізації симпато-парасимпатичного балансу за рахунок збільшення впливів парасимпатичної складової на тлі зниження рівня остеопротегерину у 2 рази, гомоцистеїну на

10,72 %, ВЕФР-А на 40,33 % ($p < 0,05$).

Практичне значення отриманих результатів

Обґрунтовано для раннього виявлення та своєчасного попередження дисбалансу кісткового метаболізму у жінок з ІХС визначення концентрації остеокальцину та/або остеопротегерину з урахуванням їх порогового рівня щодо наявності остеопенії та остеопорозу. Рекомендовано з метою виявлення, своєчасної корекції та оцінки динаміки лікування досліджувати сироваткові концентрації гомоцистеїну та ВЕФР-А як чинників, що асоційовані з прогресуванням ендотеліальної дисфункції, електричними, вегетативними та структурно-функціональними змінами серця та судин у хворих на ІХС, коморбідну з ПМОП (патент України на корисну модель № 117609 від 26.06.2017). Розроблено та впроваджено в практику спосіб лікування хворих на ІХС з постменопаузальним остеопорозом шляхом включення до базисної терапії комбінації екзогенного L-аргініну та натрію алендронату (патент України на корисну модель № 136831 від 10.09.2019) для покращення клінічного стану хворих, корекції кісткового метаболізму та ендотеліальної дисфункції.

Одержані результати впроваджено в практичну діяльність КП «3-я Міська клінічна поліклініка» м. Полтави, амбулаторії сімейної медицини КП «Центр первинної медико-санітарної допомоги №2» м. Полтави, КНП «Міська поліклініка №3» м. Чернівці, у кардіологічних і терапевтичних відділеннях КНП «Міська лікарня №4» Запорізької міської ради, Київської клінічної лікарні на залізничному транспорті №2 ЗТ, філія ЦОЗ «Укрзалізниця», КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня» м. Харків, в амбулаторіях №2 та №6 КНП «Центр первинної медико-санітарної допомоги №6» м. Запоріжжя, що підтверджується відповідними актами впровадження.

Результати дисертаційної роботи впроваджені у навчальний процес на кафедрі загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб Запорізького державного медичного університету, кафедрі внутрішньої

медицини №3 та ендокринології Харківського національного медичного університету, кафедрі пропедевтики внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця МОЗ України, кафедрі сімейної медицини ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», кафедрі внутрішньої медицини №1 Української медичної стоматологічної академії.

Особистий внесок здобувача

Дисертація представляє собою власне дослідження. Автором самостійно проведено патентно-інформаційний пошук та узагальнення літературних даних, розроблено план проведення дослідження. Дисертант особисто провела підбір пацієнтів, їх клінічне та інструментальне обстеження, здійснила забір крові для лабораторних досліджень. Імуноферментний аналіз виконувався на базі Навчального медико-лабораторного центру (директор – д.мед.н., професор Абрамов А. В.) при безпосередній участі автора. Дисертант самостійно проводила призначення терапії та контролювала її ефективність. Здобувач самостійно створила базу даних, статистично опрацювала та проаналізувала результати досліджень, інтерпретувала їх, написала всі розділи дисертації, сформулювала основні положення та висновки, оформила дисертацію. Автор особисто підготувала наукові матеріали до публікації, забезпечила впровадження наукових розробок у практичну діяльність лікувальних закладів. Матеріали та ідеї співавторів не використовувались.

Апробація результатів дисертації

Основні положення дисертаційної роботи представлені та обговорені на ХІХ, ХХ Національних конгресах кардіологів України (м. Київ, 2018, 2019 р.), ХХІІ, ХХІІІ, ХХV Міжнародному медичному конгресі студентів і молодих вчених Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України

(м. Тернопіль, 2018, 2019, 2021 р.), всеукраїнських науково-практичних конференціях студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини і фармації» (м. Запоріжжя, 2018, 2019, 2021 р.), LXI науково-практичній конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 2018 р.), науково-практичній конференції «Актуальні питання внутрішньої медицини» (м. Дніпро, 2018 р.), науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Профілактична медицина сьогодні: внесок молодих спеціалістів» (м. Харків, 2018 р.), конгресі з міжнародною участю «Якість первинної медичної допомоги в ракурсі реформи» (м. Київ, 2018 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції "Сучасні підходи до терапії та медичної реабілітації хворих із внутрішньою і професійною патологією" (м. Запоріжжя, 2018 р.), XII, XIII, XIV Всеукраїнській науково-практичній конференції "Актуальні питання клінічної медицини" (м. Запоріжжя, 2018, 2019, 2020 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції "Актуальні питання клінічної, превентивної, реабілітаційної і професійної медицини" (м. Запоріжжя, 2019 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні питання молекулярно-біохімічних досліджень та лабораторного скринінгу у клінічній та експериментальній медицині (м. Запоріжжя, 2019, 2020 р.), науково-практичній конференції молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів «Досягнення профілактичної медицини як основа збереження здоров'я і благополуччя» (м. Харків, 2019 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Первинна медична допомога в ракурсі світових практик» (м. Київ, 2019 р.), IV Міжнародному медичному науково-практичному форумі «Медицина України – європейський вибір» (м. Івано-Франківськ, 2020 р.), XVII міжнародній науковій конференції студентів, молодих науковців та фахівців "Актуальні питання сучасної медицини" (м. Харків,

2020 р.), VII Міжнародному медико-фармацевтичному конгресі студентів і молодих учених ВІМСО-2020 (м. Чернівці, 2020 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 40-річчю ДУ “Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України” «Неінфекційні захворювання: ключові чинники, що впливають на якість та тривалість життя» (м. Харків, 2020 р.), науково-практичній конференції молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів, присвяченій Дню науки «Сучасна медицина очима молоді: проблеми і перспективи вирішення» (м. Харків, 2020 р.), 7th Lublin International Medical Congress for Students and Young Doctors (м. Люблін, 2020 р.), науково-практичній онлайн-конференції з міжнародною участю «Гаряча тема: COVID-19 і коморбідні стани у первинній медичній допомозі» (м. Київ, 2020 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання вищої медичної освіти з формуванням практичних навичок і компетенцій лікаря загальної практики – сімейного лікаря» (м. Тернопіль, 2021 р.), VIII Міжнародному медико-фармацевтичному конгресі студентів і молодих учених ВІМСО-2021 (м. Чернівці, 2021 р.), XVIII міжнародній науковій конференції студентів, молодих науковців та фахівців "Актуальні питання сучасної медицини" (м. Харків, 2021 р.).

Апробація дисертаційної роботи проводилась на спільному засіданні кафедр загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб, внутрішніх хвороб 1 та симуляційної медицини, внутрішніх хвороб 2, сімейної медицини, терапії, кардіології та неврології ФПО Запорізького державного медичного університету МОЗ України 23 червня 2021 року.

Публікації

За темою дисертаційного дослідження опубліковано 36 наукових праць, з них 2 статті – у фахових наукометричних виданнях України, 4 – в журналах, що входять до міжнародних наукометричних баз (4 статті в журналах, що включені до наукометричної бази Scopus та/або Web of Science), 28 тез доповідей, 18 робіт – без співавторів. Отримано 2 патенти України на корисну модель.

Структура та обсяг дисертації

Дисертація викладена на 219 сторінках друкованого тексту, ілюстрована 26 таблицями, 9 рисунками та складається з анотацій, вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, що містить 217 джерел (з них 114 кирилицею, 103 латиною), та додатків.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ. СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ, КОМОРБІДНУ З ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНИМ ОСТЕОПОРОЗОМ

1.1 Особливості клінічного перебігу ішемічної хвороби серця, поєднаної з постменопаузальним остеопорозом

Ішемічна хвороба серця (ІХС) – одна з головних причин інвалідизації та смертності населення країн світу з високим рівнем економічного розвитку, що виникає внаслідок порушень коронарного кровопостачання, в більшості випадків пов'язаного з атеросклеротичним ураженням коронарних артерій [28]. Мультисимптомність стабільної ІХС викликає певні труднощі у визначенні реальної поширеності захворювання. У розвинених країнах ішемічна хвороба серця є лідируючою причиною смертності серед пацієнтів незалежно від статі, складаючи приблизно одну третину від всієї смертності. Смертність становить близько 1 на 10 000 чоловіків білої раси у віці 25-34 років і приблизно 1 на 100 у віці 55-64 років. Смертність серед білих чоловіків у віці 35-44 років вище в 6,1 рази в порівнянні з жінками тієї ж вікової групи. З невідомих причин ці статеві відмінності менш помітні серед світлошкірих і у пацієнтів з цукровим діабетом. Смертність у жіночій підгрупі пацієнтів збільшується після настання менопаузи і після 75-річного віку, стаючи рівною або перевищуючи таку у чоловіків [28]. Питома вага ішемічної хвороби серця (ІХС) в структурі захворюваності ССЗ в Україні становить 27,5 % [28].

Попри значний прогрес у вивченні патогенезу, клініки, діагностики та лікування ІХС, у частку ІХС доводиться > 60 % всіх випадків смерті від серцево-судинних захворювань, що визначає значимість проблеми, а також диктує необхідність проведення оптимальної медикаментозної терапії, спрямованої на поліпшення прогнозу захворювання, усунення симптоматики,

попередження можливих ускладнень і поліпшення якості життя пацієнтів [28]. Проблема підбору схеми лікування й ефективної реабілітаційної програми для хворих з ІХС полягає у тому, що такі пацієнти мають декілька коморбідних захворювань, що не можна ігнорувати при підборі лікування і програм фізичної терапії [29]. На теперішній час у старших вікових групах населення все частіше констатується поєднання ІХС з патологією кісткової тканини, зокрема з остеопорозом.

Остеопороз (ОП) – метаболічне захворювання скелета, що характеризується зниженням кісткової маси, порушенням мікроархітектоніки кісткової тканини і як наслідок – переломами при мінімальній травмі [30, 31].

За визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), остеопороз – це системне захворювання скелета, що характеризується зниженням мінеральної щільності кісткової тканини та порушенням мікроархітектоніки кістки з подальшим підвищенням її ламкості та збільшенням ризику розвитку переломів (Consensus Development Conference: Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis) [32]. Остеопороз пов'язаний зі значним підвищенням ризику падінь і переломів, що призводять до адинамії і збільшення ризику смерті. В даний час існують профілактичні та лікувальні заходи, спрямовані на зниження ризику падінь, переломів і повторних переломів, проте раннє виявлення захворювання в літньому віці досить часто утруднено в зв'язку з характерними особливостями хворих геріатричного профілю. Поліморбідність, стертість клінічної картини, розвиток старечої астенії, саркопенія, соціально-психічна дезадаптація і підвищення частоти депресії роблять популяцію людей похилого і старечого віку вразливою щодо підвищення ризику розвитку остеопорозу, падінь і переломів і асоційованих з ними госпіталізацій і смертності [32].

Згідно з методичними рекомендаціями щодо діагностики остеопорозу, опублікованими Європейським фондом з остеопорозу та захворювань

кісткової тканини у 1997 р., отримані при остеоденситометрії показники мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) оцінюють за такими критеріями: нормальний стан (зміна МЩКТ від референтного значення в результаті виміру в осіб молодого віку у межах одного стандартного відхилення SD), остеопенія (зниження МЩКТ на $> 1,0$ SD і $< 2,5$ SD від референтного значення), остеопороз (зниження МЩКТ на $> 2,5$ SD від референтного значення) [33]. На думку багатьох вчених, остеопенію вважають фактором ризику, а проводити діагностичні маніпуляції та застосовувати лікувальні процедури слід лише для остеопорозу. Однак, у більшості осіб, у яких діагностована остеопенія у наступні 10 років виникає остеопороз [33].

Остеопороз у осіб похилого та старечого віку можна порівняти з епідемією 21 століття в зв'язку з великою поширеністю і підвищенням захворюваності серед людей, які пережили 50-річний поріг, що складають основну масу пацієнтів. [34]. За даними ВООЗ, ОП посідає п'яте місце за науковим, епідеміологічним, клінічним та профілактичним значенням [33].

У віковій категорії 50-84 роки остеопороз виявляється приблизно у 60 % чоловіків і 21 % жінок. У жінок віком 50 років сумарний ризик остеопорозних переломів складає 39,7 %, у чоловіків – 13,1 %. Щорічно у США остеопороз призводить до 250 тис. переломів стегнової кістки, 250 тис. переломів передпліччя і 700-750 тис. вертебральних переломів [35]. У популяції жінок європеїдної раси віком 50 років і старше летальність внаслідок ускладнень остеопорозних переломів становить 2,8 % [22, 35]. На сьогодні поширеність остеопорозу серед дорослого населення України складає 20-39 % для жінок, 9-23 % – для чоловіків, з високим ризиком виникнення переломів до 10,7 %, залежно від регіону проживання [22, 35].

Динаміка ремоделювання кісткової тканини залежить від віку. Максимального значення кісткова маса досягає в середньому до 20-30 років, активно збільшуючись в пубертатному і постпубертатному періоді. З 35 років

у жінок і з 45 років у чоловіків починається фізіологічна втрата кісткової маси, яка у жінок різко зростає в перші 5-10 років після настання менопаузи. Надалі (до 65-70 років) втрати кісткової маси знижуються, складаючи в середньому 0,3-0,5 % на рік, а до 80 років кісткова тканина у жінок зменшується на 30 % і більше [36].

Проблема остеопорозу набула особливої актуальності за останні десятки років через різке збільшення в популяції людей літнього віку, а отже і кількості жінок у постменопаузальному періоді [37]. Найбільш поширеною формою захворювання є постменопаузальний остеопороз (ПМОП), при якому прогресуюче зниження міцності кістки пов'язано з настанням менопаузи [38].

Також важливу роль у розвитку остеопорозу відіграє спосіб життя. Так, низька фізична активність, недостатня інсоляція, особливості дієти (низьке споживання кальцію, недостатня кількість вітаміну D, мікроелементів, безконтрольне повторне використання дієт для схуднення, анорексія нервового генезу), наявність шкідливих звичок (таких як паління і зловживання алкоголем) є факторами ризику виникнення остеопорозу. Окрім цього, похилий вік, стать, низький індекс маси тіла, наявність в анамнезі переломів внаслідок остеопорозу, генетичні чинники, тривалий прийом деяких лікарських препаратів (зокрема, глюкокортикоїдів) також мають значний вплив на розвиток остеопорозу. Поєднання декількох факторів ризику виникнення остеопорозу і переломів в одного пацієнта має кумулятивний ефект, збільшення їх числа призводить до зростання ризику розвитку захворювання [39]. Причинами вторинного остеопорозу є захворювання ендокринної системи, ревматичні захворювання, захворювання органів травлення, захворювання нирок, крові, хронічні обструктивні захворювання легень [40].

Остеопороз називають «безмовною» патологією, оскільки основною його відмінністю від інших захворювань опорно-рухового апарату є

практично повна відсутність клінічних проявів до моменту виникнення переломів [41]. Скарги хворих на остеопороз зазвичай є неспецифічними та мають загальний характер: загальна слабкість, підвищена втомлюваність, паравертебральні болі. Під час огляду лікар може звернути увагу на непрямі ознаки: посилення кіфозу, сколіотичні викривлення хребта, порушення ходи [41].

За даними багатьох авторів, остеопороз та ССЗ мають багато спільних факторів ризику: паління, цукровий діабет, ожиріння, недостатність фізичних навантажень, гіпотиреоз тощо [42, 43]. У багатьох літературних джерелах наявні дані щодо тісного взаємозв'язку між показниками мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) та ризиком виникнення ССЗ [44]. У пацієнтів, госпіталізованих з ускладненнями ОП, набагато частіше, ніж у пацієнтів без ОП, є серцево-судинні захворювання. При цьому зниження щільності кістки на 1 SD у жінок старше 50 років пов'язано зі збільшенням летальності на 43 % і настанням передчасної серцево-судинної смерті в наступні 17 років. Втрату мінеральної щільності кістки багато хто відносить до категорії предикторів ураження коронарних артерій, а низьку мінеральну щільність – до більш значущих, ніж рівень тиску і холестерину, факторів ризику гострих подій у літніх [44]. Але існує протилежна думка, автори якої стверджують, що ці захворювання пов'язані між собою лише за рахунок вікового фактора [45], тому дане питання досі є предметом дискусії багатьох вчених.

Стінка артерії, уражена атеросклерозом, містить клітини-попередники остеобластів, що синтезують мінерали. В процес атеросклерозу і ОП залучені моноцити, що диференціюються в судинній стінці в макрофагоподібні «пінисті» клітини, які беруть участь в атерогенезі, а в кістковій тканині – в остеокласти, які відповідають за кісткову резорбцію при ОП [46]. Накопичення окислених ліпідів в артеріях сприяє остеобластному диференціюванню ендотелоцитів і мінералізації судин, а також індукує

експресію ендотеліоцитами чинників диференціювання остеокластів кістки, стимулюючи її резорбцію [46, 47]. У судинних кальцифікатах також наявні інші елементи кісткової тканини: фосфати, пов'язані з гідроксиапатитом, солі кальцію, колаген I типу тощо [47]. В атеросклеротично уражених артеріях є попередники остеобластів, що мають здатність до синтезу мінеральних компонентів кісткової тканини [47]. Виявлено і однаковий прозапальний профіль в судинах і кісткової тканини при ОП [47]. Таким чином, кісткова та судинна тканина мають певні спільні морфологічні та молекулярні властивості.

За даними M. von Friesendorff та співавт. (2016), патологія серцево-судинної системи була наявна у 70 % пацієнтів, що перенесли остеопоретичний перелом шийки стегнової кістки [48]. Tasić I і співавт. (2015) [49] обстежили понад 300 жінок у постменопаузальному віці та виявили, що в пацієток з показниками МЩКТ нижче ніж 2,5 SD в ділянці проксимального відділу стегна подвоювався ризик виникнення кардіоваскулярних подій ($p < 0,01$) протягом 36 місяців проспективного дослідження порівняно з жінками з остеопенією. У чоловіків погіршення клінічного перебігу ІХС також пов'язане з поширеністю остеопорозу і більш суттєвим зниженням МЩКТ [50].

Отже, незважаючи на велику кількість досліджень, що доводять наявність загальних механізмів прогресування атеросклерозу та остеопорозу, вплив деяких факторів ризику, особливо за наявності поліморбідної патології, досі потребує уточнення. Більшість досліджень, що стосуються коморбідного перебігу серцево-судинних захворювань та ПМОП, лише констатують наявність патофізіологічного взаємозв'язку між цими патологіями. У сучасній літературі містяться поодинокі дані щодо клініко-метаболічних особливостей перебігу ІХС у жінок в постменопаузальному періоді залежно від стану МЩКТ. Тому актуальним є проведення комплексних наукових досліджень для клініко-лабораторної та

інструментальної оцінки стану жінок у менопаузі, які мають порушення з боку кістково-м'язової системи, для всебічного вивчення питання взаємозв'язку остеопорозу та ішемічної хвороби серця.

1.2 Вегетативні та структурно-функціональні зміни серця у хворих на ішемічну хворобу серця, коморбідну з постменопаузальним остеопорозом

Як відомо, судинна кальцифікація виступає незалежним предиктором смерті, викликаній кардіоваскулярними причинами [51]. У численних дослідженнях продемонстрований зв'язок між кальцифікацією клапанів серця, коронарних і периферичних артерій, а також загальною та серцево-судинною смертністю в загальній популяції [52, 53]. Згідно з науковими даними, між розвитком судинного кальцинозу і процесами остеогенезу існує тісний взаємозв'язок, який регулюється як активаторами, так і інгібіторами кальцифікації, за участю специфічних протеїнів, що експресуються в судинній стінці [54]. При цьому, в разі розвитку остеопенічного синдрому, відбувається активація остеокальцину, кісткового морфогенного білка, матричного Gla-білка, остеоонектину, сіалопротеїну, остеопонтину, які не тільки беруть участь в біомінералізації кістки, але і в утворенні судинних кальцифікатів [54].

У хворих з наявністю кальцифікатів у судинах також виявляється і кальциноз клапанів серця. Доведено, що при дослідженні сполучної тканини кальцифікованого аортального клапана виявляються ліпідні включення, фіброз, відкладення кальцію, а також порушена організація еластину, макрофагальна і Т-лімфоцитарна інфільтрація [55]. При клітинному і молекулярному аналізі клапанів виявляється присутність остеобластогенезу, маркерів хронічного запалення, збільшення експресії остеопонтину і наявність зрілої кісткової тканини. За даними Царьонк С.Ю. (2017), у

пацієнок з остеопорозом виявляється більш висока поширеність аортальної кальцифікації і кальцинуючого аортального стенозу; наявність остеопорозу у жінок в постменопаузі асоціюється з підвищенням показників ремоделювання серця, збільшенням частоти діастолічної дисфункції і патологічних типів геометричного ремоделювання ЛШ з переважанням концентричного типу ремоделювання [56].

Кальцієві відкладення також виявляються і в мітральному клапані. Cavalcanti L.R.P. та співавт. (2020) у своєму дослідженні зазначають, що незалежно від інших факторів ССЗ, кальцифікація мітрального клапана є універсальним предиктором серцевої смерті [57]. Carrai P. і співавт. (2020) в своєму дослідженні також відзначили підвищений ризик мітрального кальцинозу у хворих з ОП [58]. Іншими авторами відмічено, що у жінок з остеопоретичними переломами спостерігалось зростання частоти кальцифікації аорти, вираженість якої корелювала зі зниженням МЩКТ [59]. Проте існує і протилежна думка, автори якої вказують на відсутність взаємозв'язку між порушеннями МЩКТ та кальцифікацією клапанів серця і великих судин. Так, за результатами дослідження Massera D. та співавт. (2017), було встановлено, що жінки похилого віку мають більшу поширеність кальцинозу клапанів серця, проте вона пов'язана з віком, а не зі станом МЩКТ; кальциноз мітрального та аортального клапана мав прямий взаємозв'язок з рівнем ЛПНЩ і зворотній – з наявністю замісної терапії естрогенами. Кальцифікація мітрального клапана також мала кореляцію із більш високим рівнем кров'яного тиску і зниженням ШКФ. У чоловіків клапанна кальцифікація були пов'язана з більшою частотою виявлення ІХС; кальциноз аортального клапана асоціювався з посиленням антигіпертензивної терапії; кальциноз мітрального клапана асоціювався з вищим рівнем ЛПНП. В осіб обох статей середні загальні показники МЩКТ стегна та шийки стегна були чисельно нижчими у порівнянні з показниками

пацієнтів без наявної кальцифікації серця, але ці відмінності не були статистично значущими [60].

Оскільки під час кальцифікації судин в них відбуваються процеси, які схожі з механізмами біомінералізації кісткової тканини, ряд авторів відносять зниження МЦКТ до предикторів розвитку ССЗ, особливо уражень коронарних артерій [61, 62]. Проте, за даними Роттердамського дослідження (2017), не було встановлено взємозв'язку між кальцифікацією коронарних судин та зниженням МЦКТ, ризиком розвитку остеопорозних переломів [63].

Активація нейрогуморальних факторів також відіграє ключову роль на всіх етапах серцево-судинного континууму. Так, в останні роки встановлено, що ренін-ангіотензин-альдостеронова система, окрім регулювання об'єму циркулюючої крові та системного артеріального тиску, має місцеві ефекти: білок рецептора ангіотензину-II присутній і в остеобластах, і в остеокластах, в мікросередовищі кістки наявні ренін та АПФ [64].

Адренорецептори на поверхні клітин беруть участь у регуляції функції остеобластів симпатичною нервовою системою (СНС). Катехоламіни, такі як адреналін, норадреналін та допамін, підвищують рівень кісткового морфогенетичного білка та індукують формування кісткової тканини [65]. Але, за даними Athimulam S. та співавт. (2019), активація симпатичного відділу вегетативної нервової системи та підвищений рівень катехоламінів навпаки призводять до втрати кісткової маси та підвищення ризику розвитку остеопорозних переломів [66]. За даними досліджень німецьких вчених, β 1-адренорецептори мають стимулюючий вплив на формування кісткової тканини за рахунок домінування β 1-адренергічного впливу над β 2-адренергічним [67]. За результатами дослідження на мишах, проведеного японськими вченими,

ефект СНС на морфогенез кістки можна пояснити впливом на α_2a - та α_2c -адренорецептори, які виступають в якості регулятора остеокластогенезу [68].

Таким чином, літературні дані свідчать про те, що перебіг ІХС на тлі остеопенічного синдрому характеризується розвитком симпатопарасимпатичного дисбалансу в бік переважання активності симпатичної ланки ВНС, а також підвищенням ризику розвитку ремоделювання стінок судин з потовщенням комплексу інтима-медіа, кальцинування клапанів серця, коронарних і периферичних артерій, що призводять до несприятливого перебігу кардіоваскулярної патології. Проте відомості літератури стосовно даного питання дуже суперечливі, адже існують й інші дослідження, які спростовують думку про взаємозв'язок вегетативного дисбалансу та кальцифікації серця і судин у хворих на ІХС із розвитком порушень МЦКТ. Тому надзвичайно важливим є дослідження змін структурно-функціонального стану серця та судин, варіабельності серцевого ритму у жінок з ІХС та постменопаузальним остеопорозом з метою визначення особливостей взаємозв'язку порушень кісткового та судинного ремоделювання.

1.3 Значення дисбалансу рівня кісткових біомаркерів при ішемічній хворобі серця, коморбідній з постменопаузальним остеопорозом

Про рівень кісткового метаболізму можна судити за біохімічними маркерами, визначеними у сироватці крові та сечі. До маркерів формування кісткової тканини відносяться кістковий ізофермент лужної фосфатази, остеокальцин, С-кінцевий пептид колагену I типу. Основні біохімічні показники, що характеризують резорбцію кісткової тканини, включають екскрецію кальцію із сечею, N-кінцевий пептид колагену I типу, піридинові

зв'язки колагену [69]. Патогенез розвитку остеопенічного синдрому досить складний та маловивчений.

У процесі життя людини відбуваються два взаємопов'язані процеси: резорбція старої й утворення нової кістки. Кісткова тканина формується з мезодерми і складається з клітин (остеокластів, остеобластів, остеоцитів), міжклітинного немінералізованого органічного матриксу (остеоїда) і основної мінералізованої міжклітинної речовини. Органічний матрикс (або остеоїд) на 90 % складається з колагену. Основними клітинами кісткової тканини, функціями якої регулюється гомеостаз кістки, є остеобласти, остеокласти і остеоцити. Основною функцією остеобластів є створення органічного міжклітинного матриксу кістки, остеоїда. Остеобласти синтезують і виділяють в навколишнє середовище фібрили колагену, протеоглікани і глікозаміноглікани. Вони також забезпечують безперервне зростання кристалів гідроксиапатиту і виступають в якості посередників при зв'язуванні мінеральних кристалів з білковою матрицею [70].

Остеокласти - клітини, що виконують функцію руйнування кістки; розвиваються зі стовбурної кровотворної клітини і є спеціалізованими макрофагами. Вони здійснюють безперервний процес резорбції і оновлення кісткової тканини, забезпечуючи необхідний зростання і розвиток скелета, структуру, міцність і пружність. При прискореному метаболізмі, на тлі хронічних запальних або ендокринних захворювань геометрія кісткової тканини порушується [70].

На дозрівання і диференціацію остеобластів впливає специфічний фактор – протеїн Cbfa1 (core-binding factor 1; відомий також як runt related transcription factor 2; RUNX2). Цей протеїн здатний регулювати функцію колагену типу 1, остеопонтину (OPN), остеокальцину та сіалопротеїну, а також багатьох генів, що беруть участь у синтезі протеїнів кісткової тканини [71]. На кількість та функціональну активність ОБ також впливає ряд факторів росту клітин, модулятори цитокінів, гормональні біологічно активні

речовини, що регулюють активність процесів внутрішньоядерної транскрипції, синтез OPN та остеокальцину [72].

Система RANK/RANKL/OPG – ключовий регулятор гомеостазу кісткової тканини, яка грає ключову роль у формуванні, диференціації та активності остеокластів [73]. Кістка – динамічна тканина, яка постійно перетворюється під впливом механічних стресів і гормональних змін. Порушення системи RANK/RANKL/OPG беруть участь в розвитку ряду патологічних процесів, пов'язаних з ремоделюванням кісткової тканини. Відкриття цієї системи стало найважливішим моментом у розумінні локального ремоделювання кістки, а також інших процесів патогенезу остеопорозу – остеокластогенезу і регуляції кісткової резорбції [73].

Більшість регуляторних механізмів в організмі направлено на процеси резорбції. Ключову роль в розумінні процесів регуляції кісткового ремоделювання належить цитокиновій системі рецептора активатора ядерного фактора каппа- β (RANK), його ліганда (RANKL) і остеопротегерина (OPG) [15], що відповідає за остеокластогенез, резорбцію і ремоделювання кісткової тканини. Відкриття даної системи сприяло усвідомленню патоморфогенеза ОП, остеокластогенеза, регуляції кісткової резорбції, локальних процесів остеорепарації [73].

Прозапальні цитокіни потенціюють резорбцію кісткової тканини шляхом підвищення продукції RANK. Система RANKL і OPG здійснює регуляцію остеокластогенеза. RANKL – це глікопротеїн суперсімейства TNF, що продукується клітинами остеобластичної лінії і активованими Т-лімфоцитами. Він вважається головним стимулятором диференціювання ОК і визначає тривалість їх життя [73]. На різних етапах розвитку RANKL може виявлятися в головному мозку, серці, нирках, скелетних м'язах і шкірі. Його експресія модулюється за допомогою різних цитокінів (IL-1, -6, -11, TNF- α), глюкокортикостероїдів і ПТГ. При підвищеній продукції RANKL відбувається збільшення кісткової резорбції. З'єднання RANKL з RANK -

рецептором, розташованим на мембранах клітин-попередниць ОК, призводить до його активації [73]. Активізовані рецептори RANK впливають на транскрипційні фактор каппа- β , через пов'язаний з рецептором протеїн рецептора фактора некрозу пухлини TNF (TRAF 6), сполученого з RANK, підвищуючи при цьому експресію ядерного фактора транскрипції, що активує ядерний фактор Т-лімфоцитів (NFATc1), що є білком ініціатором резорбції кісткової тканини. Одночасно з цим ОБ продукують макрофагальний колонієстимулюючий фактор (M-CSF), який активує внутрішньоклітинну тирозинкіназу, за допомогою чого здійснюється проліферація і диференціювання клітин-попередниць ОК – моноцитів, макрофагів, преостеокластов [73].

Проліферативна активність M-CSF значно підвищується при впливі на ОБ паратиреоїдного гормону, вітаміну D₃, інтерлейкіну 1 (IL-1), TNF і, навпаки, знижується під впливом естрогенів і OPG. Естрогени мають здатність знижувати функцію остеокластів та стимулювати продукцію OPG остеобластами, а також одночасно підвищують проліферативну і функціональну активність цих клітин, взаємодіючи з внутрішньоклітинними рецепторами ОБ.

OPG був виділений двома незалежними лабораторіями і позначався як фактор, що інгібує остеокластогенез (OCIF), незабаром був відкритий його родинний ліганд (OPG-L), а також фактор диференціювання остеокластів (ODF), суперсімейство фактора некрозу пухлини (TNFSF), суперсімейство рецептора до фактору некрозу пухлини (TNFRSF). Таким чином, OPG є членом сімейства TNF і являє собою основний секреторний глікопротеїн, що містить N-кінцеві домени (домени 1 - 4), два гомологічних домену (домени 5 і 6) і C-кінцевий гепарин-зв'язуючий домен (домен 7), який представлений в 60-кД мономерній формі і дисульфідними зв'язками в гомодімерній формі 120 кДа. OPG продукується різними тканинами органів серцево-судинної системи (серце, артерії, вени), легеньми, печінкою, нирками, кишечником і

кістковою тканиною, а також кровотворною та імунною системою. Рецептори до OPG розташовані на остеобластах, лімфоцитах і преостеокластах [73].

OPG пригнічує формування зрілих багатоядерних клітин остеокластів, порушуючи процес остеокластогенезу та знижуючи активність резорбції кісткової тканини шляхом зв'язування ліганда рецептора активатора ядерного фактора каппа В [73]. Остеопротегерин не тільки виступає активним учасником у процесах кісткового метаболізму та патогенезі остеопорозу, за даними останніх досліджень, виявлено його роль у передчасній кальцифікації судин [74]. Але, згідно з літературними даними, підвищений рівень остеопротегерину не тільки корелює зі ступенем остеопорозу, але і є маркером важкості перебігу атеросклеротичного процесу [75]. Відомо, що експресія OPG виявляється не лише у клітинах кісткової тканини, але і у клітинах інших тканин, зокрема серцево-судинної системи: міокардіоцитах, гладком'язових клітинах артерій і вен, ендотеліальних клітинах судин [75]. S. Morony і співавт. (2015) в експериментах на тваринах встановили, що у мишей з делецією гена OPG розвивається остеопороз із множинними переломами у поєднанні з кальцифікацією артерій, що підтвердило значення даного біомаркера як модулятора розвитку судинної кальцифікації [76]. Окрім того, встановлено, що в кальцифікованих артеріях підвищена експресія OPG [77]. Також існують дані про запобігання кальцифікації медії через вплив OPG, що можна пояснити імуномодулюючим впливом на запальний процес в стінці судини [77].

Баланс між RANKL і OPG фактично обумовлює кількість резорбованої кістки і ступінь зміни МЩКТ [78].

Tschiderer L. і співавт. (2018) [79] провели мета-аналіз 19 проспективних досліджень, що включали 27 450 учасників та встановили наявність позитивного кореляційного взаємозв'язку між підвищенням рівня остеопротегерину, розвитком атеросклерозу і серцево-судинною смертністю.

Надекспресія остеопротегерину запобігала кальцифікації судин, а також знижувала резорбцію кісткової тканини у трансгенних тварин [80]. Експресія RANKL в судинах у нормі відсутня, але у OPG-дефіцитних мишей [80] і в аортальних клапанах людей з кальцифікуючим аортальним стенозом вона була виявлена [81]. Зростання рівня остеопротегерину виявлено у жінок постменопаузального періоду з остеопорозом порівняно з аналогічною за віком групою здорових осіб цієї статі [82]. У якості спільного механізму розвитку атеросклерозу, кальцифікації та остеопорозу розглядають оксидативний стрес, внаслідок дії якого підвищується експресія RANKL гладком'язовими клітинами судинної стінки, що викликає посилення остеокластогенезу макрофагами кісткового мозку [83]. Rochette L. і співавт. (2018) [83] відзначили, що OPG може бути спільною ланкою між кальцифікацією артерій і резорбцією кісток, яку можна розглядати в основі клінічного поєднання остеопорозу та судинних захворювань.

Підтримка балансу між RANKL і OPG - важлива умова збереження рівноваги між резорбцією та формуванням кісткової тканини. Відносні концентрації RANKL і OPG в кістковій тканині визначають головні детермінанти маси і міцності кістки. З моменту відкриття системи RANKL-RANK-OPG як кінцевого шляху формування та диференціації остеокластів багатьма дослідниками підтверджена провідна роль цього клітинно-молекулярного механізму патогенезу остеопорозу [84, 85].

Проте деякі автори [86] вказують на те, що не підвищений рівень остеопротегерину є маркером посилення кісткової резорбції, а дисбаланс у системі RANKL-RANK-OPG призводить до розвитку вираженого остеопорозу та пов'язаних із ним переломів. Amin N. та співавт. (2019) пояснюють підвищення рівня остеопротегерину його протективним впливом на зниження рівня RANKL [86]. Бразильське дослідження SPAH (2016) отримало ще одні суперечливі результати: вчені підтвердили, що остеопротегерин грає важливу роль як у порушенні процесів остеорепарації,

так і в процесах ектопічної кальцифікації, проте результат залежав від генотипу: генотип OPG 209AA був фактором ризику для переломів хребта, алель OPG 209A мав протективний ефект щодо кальцифікації аорти, а OPG 1181C був фактором ризику кальцифікації аорти [87].

Гомоцистеїн (ГЦ) – природна сірковмісна амінокислота, що не зустрічається в білках. ГЦ є продуктом метаболізму метіоніну (Met) - однієї з 8 незамінних амінокислот організму. У плазмі крові вільний (відновлений) ГЦ присутній в невеликих кількостях – 1-2 % . Приблизно 20 % знаходиться в окисленному стані, переважно у вигляді змішаного дисульфідну цистеїну і гомоцистеїну і гомоцистину. Близько 80 % ГЦ зв'язується з білками плазми крові, в основному з альбуміном, утворюючи дисульфідний зв'язок з цистеїном-34 [88].

Метаболізм гомоцистеїну відбувається за участю ряду ферментів, основні з яких: метіленetetрагідрофолатредуктаза (МТГФР) і цистатіон-β-синтетаза (ЦВС). Крім ферментів, важливу роль в метаболізмі гомоцистеїну виконують вітаміни B6, B12 і фолієва кислота. Метіонін перетворюється в S-аденозилметіонін (SAM) за участю ферменту метіонінаденозилтрансферази. В результаті реакції метилювання, здійснюваною метилтрансферазою, SAM перетворюється в S-аденозилгомоцистеїн (SAH). Надалі SAH піддається гідролізу за допомогою SAH-гідролази з утворенням ГЦ та аденозину [88].

Існує декілька шляхів біотрансформації ГЦ в організмі людини: реметилювання до Met, що вимагає наявності фолату і B12, і перетворення в цистатіонін, що вимагає піродоксаль фосфату. Обидва шляхи координуються S-аденозилметіоніном, що діє як аллостеричний інгібітор метіленetetрагідрофолатредуктази і як активатор цистатіонін-β-синтетази [88].

У численних популяційних дослідженнях нижній рівень вмісту гомоцистеїну зазвичай визначається досить однозначно (5 μмоль / л), а ось

верхня межа варіює між 10 і 20 $\mu\text{моль} / \text{л}$: в залежності від віку, статі, етнічної групи та особливостей споживання фолатів [88, 89].

Підвищення рівня ГЦ зумовлене зниженням активності процесу реметилювання, котре перетворює ГЦ на метіонін [89] і, крім того, відповідає за стимуляцію ферментів, які пригнічують перекисне окиснення ліпідів — один із чинників атерогенезу. За даними Фремінгемського дослідження, рівень ГЦ, який перевищує 14,5 ммоль/л , асоціюється з достовірним збільшенням частоти стенозів сонної артерії [89].

Підвищення рівня гомоцистеїну чинить безпосередній вплив на судинну стінку з формуванням порушень ендотелійзалежної вазодилатації та оксидативного стресу. Зазначені зміни сприяють розвитку перекисного окиснення ліпідів за рахунок підсилення синтезу супероксиддисмутази, підсилення тромбогенезу та коагуляції [90]. Рівень гомоцистеїну також розглядають в якості незалежного предиктора розвитку атеросклерозу, ІХС, а також в якості маркера прогресування атеросклеротичного процесу коронарних артерій, оклюзії венозних шунтів після реваскуляризації міокарда, рестенозів після ангіопластики і стентування коронарних артерій, а також в якості предиктора високого ризику смертності пацієнтів після коронарного шунтування [90]. За даними Chrysant S.G. та співавторів (2018), доведено, що гомоцистеїн виступає як незалежний маркер смертності від серцево-судинних захворювань поруч з систолічним артеріальним тиском та рівнем С-реактивного протеїну [91].

Крім того, в останні роки встановлено, що порушення обміну сірковмісних амінокіслот – гіпергомоцистеїнемія, негативно впливає на структурно-функціональний стан кісткової тканини, підвищує ризик розвитку остеопорозу та остеопоретичних переломів [93]. Остеотоксичну дію ГГЦ здебільшого пов'язують з активацією остеокластогенезу та посиленням процесів резорбції кісткової тканини [94]. Вплив високих рівнів гомоцистеїну на кісткову тканину в значній мірі реалізується через судинні

механізми шляхом оксидативного та проатерогенного пошкодження периферичних судин, порушення судинної продукції оксиду азоту та посилення фібробластичної експресії трансформуючого фактора росту - бета 1 (ТФР- β 1), а останні, як відомо, залучені до регуляції остеогенезу та загоєння переломів. Не виключено, що ГГЦ, впливаючи на структурно-функціональний стан кісткової тканини, може істотно змінювати остеорепаративний процес [94].

Однак, незважаючи на досить велику кількість досліджень, які підтверджують роль гомоцистеїну і в розвитку серцево-судинних захворювань, і в прогресуванні порушень МЦКТ, існують літературні дані, які спростовують таку думку. Так, за даними дослідження S.C. van Dijk та співавт. (2016), підвищення жорсткості артерій не асоціювалось з кістковими параметрами та ризиком розвитку переломів, а ГГЦ не виступала ні плейотропним фактором, ні медіатором. Отже, автори вказують на те, що потенційний зв'язок між станом МЦКТ та ССЗ, швидше за все, не обумовлений гіпергомоцистеїнемією [95].

Остеокальцин (bone-Gla-protein, BGP) - це головний неколагеновий білок екстрацелюлярного матриксу кісток, з молекулярною масою 5800 Да [96], що синтезується переважно остеобластами. Остеокальцин становить 25 % всієї неколагенової частини органічного матриксу кістки і 2 % маси кісткової тканини в цілому. Структура остеокальцину представлена послідовністю з 49 амінокислот, з 3 залишками γ -карбоксиглутамінової кислоти, або -Gla [96]. Біологічна активність остеокальцину залежить від посттрансляційної модифікації молекули, а саме карбоксилювання в 17, 21 і 24-х положеннях за допомогою ферменту γ -глутамілкарбоксилази [97]. Саме залишки γ -карбоксиглутамінової кислоти притягують на себе 3 іона кальцію й укладають їх в структуру кристалів гідроксиапатиту – основної складової кісткової тканини, що забезпечує її мінеральну щільність [97]. Повністю карбоксилюваний остеокальцин має найбільшу спорідненість до кісткової

тканини і практично не виходить за її межі, тобто в системний кровотік, сприяючи процесу мінералізації кісток [97].

Основна біологічна роль ОК полягає в реалізації проостеобластичного ефекту і формуванні кісткової тканини, що реалізується за допомогою специфічних ОК-рецепторів (GPRC6A-рецептори) [98].

Сама концентрація остеокальцину в крові відображає метаболічну активність остеобластів кісткової тканини, оскільки остеокальцин крові – результат нового синтезу, а не вивільнення його при резорбції кістки [98]. На думку багатьох авторів, цей показник розглядається як можливий прогностичний індикатор посилення захворювання кісток. При первинному ОП виявляється як нормальний, так і злегка підвищений рівень остеокальцину. Підвищений його вміст при первинному ОП виявляють в осіб з високим рівнем кісткового обміну [99]. Підвищений рівень декарбоксільованого остеокальцину може свідчити про збільшення ризику виникнення переломів стегна при сенільному ОП [99]. Проте автори дослідження також звертають увагу на гетерогенну структуру молекули ОК та можливі зміни циркулюючого рівня сироваткового ОК під впливом метаболізму глюкози [99], тому потрібні подальші дослідження для уточнення ролі вказаного біомаркера при патології кістково-м'язової системи.

Також у багатьох дослідженнях виявлена участь ОК у процесах судинної кальцифікації. Судинна кальцифікація, що вважається одним із значущих прогностичних факторів несприятливих серцево-судинних подій, довгий час розглядалась як пасивний процес відкладення кальцію і фосфатів в стінках артерій і серцевих клапанах. Однак недавні численні дослідження показали, що патологічна судинна кальцифікація - це активний регульований клітинний процес, схожий на процес фізіологічного формування кісток [100]. У кальцинованих стінках судин виявляють білки кісткової тканини, такі як

остеокальцин, остеонектин, MGP. При цьому точні механізми, за допомогою яких відбувається кальцифікація, залишаються до кінця нез'ясованими [101].

Васкулоендотеліальний фактор росту (ВЕФР) - гомодимер, гепарин-зв'язуючий білок, з молекулярною масою 34-42 кДа; молекула ВЕФР містить ділянку можливого N-глікозилювання. В даний час відомо, що сімейство ВЕФР включає 6 ростових факторів: ВЕФР-А (більш раннє позначення - ВЕФР), ВЕФР-В, ВЕФР-С, ВЕФР-Д, ВЕФР-Е і плацентарний ростовий фактор PlGF [102].

Фактор росту ендотелію судин впливає на процеси ангиогенезу і виживання незрілих кровоносних судин шляхом зв'язування з двома мембранними тирозинкіназними рецепторами: рецептором-1 ВЕФР і рецептором-2 ВЕФР і їх подальшою активацією. Вказані рецептори виявляються в ендотеліальних клітинах судинної стінки. Зв'язування ВЕФР з цими рецепторами є початковою ланкою сигнального каскаду, який в кінцевому підсумку стимулює зростання та проліферацію ендотеліальних клітин судин. Клітини ендотелію не тільки служать дуже важливими елементами всіх кровоносних судин, але і виконують безліч функцій судинної системи, в тому числі звуження і розширення судин, для контролю артеріального тиску. Таким чином, ВЕФР грає центральну роль в регуляції процесів ангиогенезу за рахунок стимулюючого впливу на ендотеліальні клітини [103].

Дослідження, проведені на культурах зрілих остеокластів кролика, свідчать про наявність високоафінних рецепторів ВЕФР (KDR / Flk-1 і Flt-1) в цих клітинах, а також про активацію процесів резорбції під дією ВЕФР. Відповідно функції остеокластів й ангиогенез, найімовірніше, регулюються загальним медіатором, яким є ВЕФР [104]. Зрілі хондроцити епіфізарної ростової пластинки експресують ВЕФР. ВЕФР-опосередкована інвазія капілярів є важливим сигналом, який регулює морфогенез ростової пластинки і "запускає" ремоделювання хрящової тканини. ВЕФР координує

загибель хондроцитів, функції хондрокластів, ангиогенез і формування кістки в ростовій пластинці [104].

ВЕФР відіграє важливу роль у розвитку ендотеліальної дисфункції. Це підтверджується численними дослідженнями, що виявили підвищений вміст ВЕФР у хворих на цукровий діабет порівняно з контрольними особами, а також взаємозв'язок між рівнем ВЕФР та розвитком діабетичної нефропатії [104]. Рівень ВЕФР у плазмі крові корелює із ступенем ушкодження ендотелію та ендотеліальною дисфункцією при цукровому діабеті [104]. Експериментальні дослідження свідчать про те, що ВЕФР може посилює ураження ендотелію та викликає судинне запалення шляхом стимуляції експресії адгезивних молекул ендотеліальними клітинами. Виявлено, що в стабільній фазі після інфаркту міокарда вміст ВЕФР збільшується і корелює з рівнем запальних цитокінів, але не з вираженістю атеросклерозу. Це дозволяє припустити, що підвищення вмісту ВЕФР викликає дестабілізацію атеросклеротичних бляшок через посилення запального процесу та стимуляції утворення нових судин в їх стінці [104].

Фактор росту ендотеліальних судин - А (ВЕФР-А), є одним з найважливіших регуляторів ангиогенезу і також критичним фактором як для розвитку кісток, так і для їх регенерації. У цих процесах ВЕФР має подвійну роль, діючи як на ендотеліальні клітини для посилення їх міграції та проліферації, так і на стимуляцію остеогенезу через регулювання остеогенних факторів росту [105]. ВЕФР необхідний для ендохондрального утворення кісткової тканини, де він сприяє інвазії судин та залученню хондроцитів до структури хряща, а також для інтрамембранозної осифікації. Ангиогенез та остеогенез, таким чином, тісно пов'язані і мають працювати у тандемі для нормального фізіологічного функціонування кісткової тканини [105]. Дійсно, зміни в розвитку судин можуть порушити фізіологічні процеси репарації у кістках, що може призвести до розвитку остеонекрозу, остеопорозу та нетравматичних переломів. З іншого боку, існують

літературні дані про те, що ВЕФР гальмує диференціювання остеобластів і конкурує з PDGF-BB за зв'язування з рецептором PDGF-R, що погіршує функцію серицитів. Це, у свою чергу, призводить до утворення незрілих кровоносних судин і до переривання зв'язку між ангиогенезом та остеогенезом [106]. Крім того, надекспресія ВЕФР може також спричинити надмірну резорбцію кісткової тканини через активацію остеокластів. Ці дані дозволяють припустити, що ВЕФР може мати протилежний вплив на фізіологію кісток за різних обставин, але основні механізми, за допомогою яких ВЕФР регулює кістковий гомеостаз, остаточно не визначені [106].

Отже, ефекти біомаркерів кісткового ремоделювання є досить різнонаправленими, тому їх подальше вивчення у хворих на ІХС та ПМОП може стати новим шляхом прогнозування можливих порушень структури кісткової тканини на ранніх стадіях. На сьогодні існує невелика кількість досліджень, присвячених коливанню рівнів кісткових та судинних біомаркерів саме у жіночій популяції з уже наявною патологією серцево-судинної системи, тому особливу увагу слід звернути на можливість використання маркерів кісткового (остеокальцину, остеопротегерину), судинного (ВЕФР-А, гомоцистеїну) ремоделювання в якості методу скринінгової діагностики остеопенічного синдрому у жінок з ІХС. Також потребує уточнення вплив вказаних біомаркерів на клінічний перебіг ІХС на тлі постменопаузального остеопорозу з метою оцінки їх можливого негативного впливу на стан серцево-судинної системи для своєчасної корекції виявлених порушень в означеній категорії хворих.

1.4 Клініко-патогенетична роль ендотеліальної дисфункції при ішемічній хворобі серця, коморбідній з постменопаузальним остеопорозом

Як відомо, в основі каскаду патогенетичних змін при ІХС лежить розвиток атеросклеротичного ураження судин. Розрізняють три основні стадії формування атеросклеротичної бляшки: стадія ліпоїдозу (утворення ліпідних плям і смужок); стадія ліпосклерозу (утворення фіброзної бляшки); стадія формування ускладненої атеросклеротичної бляшки [107].

Під час першої стадії утворення атеросклеротичної бляшки в інтимі артерій утворюються ліпідні плями і смужки [107]. Первинно виникає ендотеліальна дисфункція (ЕД) внаслідок пошкодження ендотелію. Серед основних причин первинного ушкодження ендотелію розглядають такі фактори: механічний (за рахунок впливу турбулентного потоку крові на ендотелій, особливо в місцях розгалуження артерій); збільшення напруження зсуву (при артеріальній гіпертензії), проатерогенні зміни ліпідного спектру крові (збільшення в крові атерогенних ЛПНЩ і ЛП (а), особливо їх модифікованих форм, що утворюються внаслідок глікозилювання або перекисного окислення ліпідів та мають виражену цитотоксичну дію); цитотоксична дія ангіотензину II та катехоламінів на судинний ендотелій при зростанні активності симпато-адреналової і ренін-ангіотензин-альдостеронової систем; хронічна гіпоксія і гіпоксемія будь-якого походження; паління; дефіцит вітаміну В6, В12 і фолієвої кислоти, що викликає підвищення в крові рівня гомоцистеїну; розвиток хронічного запалення в артеріальній стінці внаслідок персистенції вірусної і хламідійної інфекції [107].

В результаті пошкодження ендотелію виникає дисбаланс: знижується продукція вазодилатуючих факторів (простациклін, окис азоту) і збільшується утворення вазоконстрикторних речовин (ендотеліну, АП,

тромбоксану A₂), а отже формується ендотеліальна дисфункція, що збільшує ушкодження ендотелію, підвищує його проникність [108]. Паралельно з цим в інтимі артерій продовжують відбуватися процеси перекисного окислення модифікованих ЛПНЩ, ЛП (а) і деяких клітинних елементів крові (моноцити, лімфоцити), що сприяє ще більшому пошкодженню ендотелію і полегшує міграцію цих клітинних елементів з кровотоку в інтиму артерій [108].

В межах інтими моноцити перетворюються на макрофаги, які поглинають модифіковані ЛПНЩ і накопичують вільний та естерифікований холестерин за допомогою сквенджер-рецепторів [109]. Макрофаги перетворюються на пінисті клітини через надлишок ліпідів, які секретують фактори росту і мітогени, що впливають на гладком'язові клітини, розташовані в середній оболонці артерій (медії) [109]. Під дією факторів росту та мітогенів гладком'язові клітини мігрують в інтиму, де відбувається процес їх проліферації та накопичення модифікованих ЛПНЩ, що перетворює їх на своєрідні пінисті клітини. Гладком'язові клітини набувають здатності до продукування елементів сполучної тканини (колаген, еластин, глікозаміноглікани), які надалі використовуються для побудови фіброзного каркаса атеросклеротичної бляшки. З часом пінисті клітини піддаються апоптозу, внаслідок чого ліпіди потрапляють в позаклітинний простір [109].

Залучення моноцитарних клітин нині розглядають в якості спільного елемента патогенезу остеопорозу та атеросклерозу. Регуляція міграції моноцитів в інтиму в місцях формування бляшок відбувається за участі моноцитарного хемоатрактанту, а також за допомогою його експресії остеокластами в кістках [110]. На всіх стадіях атерогенезу ключове значення має запалення [110].

В експериментальних дослідженнях доведено вплив сироваткових ліпопротеїдів на кісткові клітини – остеобласти та остеокласти. Окрім участі в атеросклеротичному процесі їх можна розглядати серед факторів, що

патогенетично об'єднують ІХС та ОП [111]. Існують наукові дані про те, що акумуляція окислених ліпідів у субендотеліальному просторі артерій, з подальшим розвитком кальцифікації, викликає пригнічення мінералізації кістки. Наявність окислених ліпідів впливає на диференціювання остеобластів: в кальцифікованих клітинах судин воно підвищується, а в кісткових клітинах знижується [111]. Серед індукторів диференціювання слід згадати моноцитарний хемотаксичний фактор і макрофагальний колонієстимулюючий фактор остеобластів, зростання експресії яких клітинами судинного ендотелію також може бути індуковане окисленими ЛПНЩ [111]. Крім того, окислені ЛПНЩ потенційно впливають і на опосередковану остеокластами резорбцію кісткової тканини, а отже можуть стимулювати розвиток остеопорозу. При цьому експресія лужної фосфатази, що є маркером диференціювання остеобластів, знижується під впливом ЛПВЩ, які також мають здатність запобігати кальцифікації шляхом впливу на ЛПНЩ, та прозапальних цитокінів [111].

Ендотеліальна дисфункція є спільною ланкою формування та прогресування атеросклеротичного процесу та ОП (Campos-Staffico A.M. et al., 2020) за рахунок оксидативного стресу, активації потужних вазоконстрикторів, прозапальних цитокінів, ВЕФР, гомоцистеїну, порушення продукування NO [112]. Відомо, що NO синтезується з L-аргініну за допомогою NO-синтаз [113]. Встановлено, що NO залучений до процесу апоптозу остеобластів, а також процесів кісткового метаболізму: має здатність пригнічувати формування кісткової тканини і таким чином бере участь у розвитку остеопорозу [114]. За даними інших авторів, NO підвищує проліферацію, диференціювання та виживання кісткоутворюючих клітин остеобластичного походження, а також знижує диференціацію та активність остеокластів, що резорбують кістки [115, 116].

За даними Ігнатенко Г.А. (2020), прозапальні цитокіни - інтерлейкін-6 та фактор некрозу пухлин- α (ФНП- α), які відіграють важливу роль в розвитку

атеросклеротичного ураження судин, також беруть участь в резорбції кісткової тканини [117]. Макрофаги пригнічують активність лінії остеобластних клітин шляхом продукції фактора некрозу пухлин альфа (TNF- α) і макрофагального запального білка 1- α (CCL-3), які є потужними інгібіторами диференціювання ОБ. Пригнічується процес утворення ОБ і цитокіном IL-3 [117]. В активації нуклеарного фактора κ B в макрофагах та остеокластах кісткової тканини важливе значення має активація T-клітин з виділенням цитокінів [117]. Кількість макрофагів має прямий кореляційний взаємозв'язок зі ступенем раннього кальцинозу серця і судин, а запалення – зворотній зі станом мінералізації кісткової тканини [117].

Також серед факторів ризику переломів кісток, за даними Павлова С.Б. та співавт. (2017), слід розглядати підвищення рівня СРБ, який є маркером субклінічного системного запалення [118]. СРБ виробляється головним чином в печінці і синтезується гепатоцитами у відповідь на дію прозапальних цитокінів, таких як IL-1 та IL-6. СРБ індукує експресію RANKL (активатора рецептора NF- κ B-ліганд), стимулює остеокластогенез і резорбцію кісткової тканини [118].

За даними Безсмертного Ю.О. (2015), порушення репаративного остеогенезу довгих кісток супроводжується вираженими структурно-функціональними змінами центральних і периферичних судин, розвитком ендотеліальної дисфункції, потовщенням комплексу інтима-медіа загальної сонної, плечової та стегнової артерій [119].

Таким чином, проатерогенний зсув ліпідного спектра, підвищення концентрації маркерів запалення та розвиток ендотеліальної дисфункції є не тільки доведеним фактором ризику розвитку серцево-судинної патології, але також предиктором порушення нормальних процесів реорганізації кісткової тканини. Проте потребують уточнення фактори, що беруть участь в патогенезі ІХС на тлі ПМОП, та їх біологічна роль. Патологічні механізми, що лежать в основі взаємозв'язку ендотеліальної дисфункції та

ПМОП остаточно не з'ясовані. Тому необхідне подальше вивчення загальних механізмів прогресування ІХС та ПМОП для пошуку адекватних шляхів фармакологічної корекції.

1.5 Сучасні аспекти лікування ішемічної хвороби серця, поєднаної з постменопаузальним остеопорозом

Одним з основних загальних механізмів розвитку як захворювань серцево-судинної системи, так і порушень МЦКТ є ендотеліальна дисфункція. Ключовим моментом у розвитку ЕД є зниження рівня біологічно активного NO, який продукується клітинами ендотелію судин, або зниження його біодоступності [120]. Внутрішньосудинна доступність NO обумовлена рівновагою між ендотеліальним синтезом NO та інактивацією еритроцитами. Дана молекула залучена до багатьох фізіологічних процесів в організмі: впливає на стан серцево-судинної системи, на ангиогенез, бере участь у функціонуванні ЦНС, підтримує прооксидантно-антиоксидантний баланс. Згідно з літературними даними, NO бере участь в процесах ендотелійзалежної вазодилатації, регуляції судинного тонуусу та стану мікроциркуляторного русла, кількісного і якісного складу еритроцитів, в'язкості крові та інших її реологічних властивостей [121].

Єдиним джерелом для синтезу NO в організмі людини є незамінна амінокислота аргінін. В літературі існує термін «індекс загальної біодоступності аргініну» (ІЗБА), який є одним з інструментів оцінки ЕД. За результатами масштабного клінічного дослідження, що було проведено спеціалістами з Австрії, Німеччини та Нідерландів, ІЗБА виявився єдиним достовірним показником, який мав доведене прогностичне значення щодо розвитку майбутніх серцево-судинних подій: низькі рівні ІЗБА, а також співвідношення аргінін/орнітин були вірогідно асоційовані із серцево-судинною смертністю. ІЗБА був достовірно знижений у пацієнтів з ЦД 2-го

типу й обернено пов'язаний з біохімічними маркерами ендотеліальної дисфункції [122].

Одним з результативних методів підвищення ефективності лікування пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями слід вважати васкулярну протекцію, яка направлена на відновлення функцій ендотелію. Збільшити резерв L-аргініну як незамінного субстрату для синтезу NO в організмі пацієнта з патологією, в основі якої лежить атеросклероз, посилити NO-опосередковану ендотелійзалежну вазодилатацію периферичних артерій, а значить – покращити клінічний стан і уповільнити темпи прогресування ураження судин, нині можна за допомогою застосування в складі комплексної терапії препаратів екзогенного L-аргініну [123]. Згідно з літературними даними, під дією L-аргініну попереджується розвиток атеросклеротичних бляшок за рахунок зменшення проявів окислювального стресу, зниження адгезії елементів крові до стінки судин, розслаблення їх стінок [124]. За даними численних вітчизняних та зарубіжних досліджень, L-аргінін впливає на дисфункцію ендотелію різного генезу: при захворюваннях печінки, ендокринній патології (цукровому діабеті, ожирінні), імунодефіцитних, геронтологічних станах, а також атеросклеротичного генезу, при артеріальній, легеневій, ренальній гіпертензії тощо [125]. У багатьох дослідженнях препарати екзогенного L-аргініну продемонстрували широкий спектр впливу: він має не лише протективний вплив на стан судин, сприяє зменшенню артеріального тиску та нормалізації балансу ліпідного спектру, але і клінічно доведений вплив на стимуляцію репаративних процесів, потенціальний вплив на показники агрегації крові, імуномодулюючий ефект, а також протизапальну, антиоксидантну та антипроліферативну активність [126]. Також деякі автори вказують на вплив L-аргініну на стан ендотелію та рівень біомаркерів ендотеліальної дисфункції у якості донатора оксиду азоту. Так, у своєму дослідженні Klawitter J. та

співавт. (2017) навели дані про те, що в основі зниження функції ендотелію з настанням менопаузи у жінок лежить відносний дефіцит L-аргініну [127].

L-аргінін, як і інші донатори NO, може не тільки попередити, але й купіювати напад стенокардії за рахунок розслаблення судин, збільшення притоку крові, покращення мікроциркуляції і, відповідно, збільшення надходження кисню до серцевого м'язу [128]. У роботі А. Alyavi та співавт. (2020), продемонстровано вірогідне зменшення ЧСС, систолічного і діастолічного артеріального тиску та покращення систолічної функції лівого шлуночка під впливом внутрішньовенного введення L-аргініну протягом 10 днів на тлі базисної терапії у хворих на стабільну стенокардію напруження після черезшкірного коронарного втручання, що свідчить про його позитивний вплив на показники кардіогемодинаміки [129].

Включення L-аргініну до базисної терапії у хворих на ІХС із супутньою патологією на сьогодні має доведені позитивні ефекти [130, 131]. Встановлено, що додавання екзогенного L-аргініну до базисної терапії хворих на ІХС з перенесеною негоспітальною пневмонією асоціюється з більш сприятливим перебігом захворювання протягом 1 року спостереження: така схема лікування має позитивний вплив на серцево-судинну систему за рахунок впливу на показники кардіогемодинаміки, збільшення загальної варіабельності серцевого ритму та відновлення симпато-парасимпатичного балансу, а також сприяє зменшенню прозапальної активації та проявів ендотеліальної дисфункції [131].

При цьому додаткове застосування екзогенного L-аргініну може покращувати прогноз як у хворих із серцево-судинною патологією, так і у хворих з ризиком розвитку остеопорозу шляхом підвищення рівня L-аргініну як субстрату для NO-синтетази. На сьогодні антирезорптивні ефекти L-аргініну за рахунок зниження рівня біомаркерів кісткового ремоделювання підтверджуються існуючими експериментальними дослідженнями, що свідчить про захисний вплив донаторів NO на стан кісткової тканини [132].

Зокрема, досліджувалась роль перорального застосування L-аргініну на пацієнтах з остеопорозом. Згідно з даними інших дослідників, пероральне введення L-аргініну в фармакологічних дозах не тільки стимулює синтез оксиду азоту, але і викликає вивільнення гормону росту й інсуліноподібного фактора росту-1. NO є потужним інгібітором резорбції кісткової тканини через подвійний вплив на фізіологічну регуляцію ремоделювання кісток, а гормон росту та інсуліноподібний фактор росту-1 впливають на швидкість диференціації остеобластів кісткової тканини, отже є важливими медіаторами метаболізму кісткової тканини. Застосування L-аргініну може бути новою стратегією в профілактиці і лікуванні остеопорозу, оскільки L-аргінін потенційно може збільшувати кісткову масу, посилюючи утворення кісткової тканини на протигагу резорбції [133]. Але нині існують лише поодинокі дані щодо застосування L-аргініну у хворих на ІХС із супутнім постменопаузальним остеопорозом, що робить перспективними подальші дослідження у цьому напрямку.

Дослідження, що підтверджують наявність клінічного і біологічного зв'язку між остеопорозом та атеросклерозом, спонукають до пошуку методів лікування, які здатні і перешкоджати втраті кісткової маси, і знижувати атерогенез. Бісфосфонати на сьогодні вважають найбільш ефективними інгібіторами кісткової резорбції, вони широко використовуються в лікуванні різних форм остеопорозу. Амінобісфосфонати є препаратами першої лінії терапії для більшості пацієнтів з остеопорозом відповідно до рекомендацій FDA (США); вони продемонстрували високу ефективність у зниженні ризику розвитку переломів різної локалізації (кісток хребта, стегна, передпліччя) [134]. Проникаючи в кісткову тканину, бісфосфонати створюють високу концентрацію в лакунах резорбції і зменшують їх глибину (як було показано в дослідженнях *in vitro*). Крім того, бісфосфонати сприяють збільшенню кількості остеобластів в губчастій і кортикальній кістці, а також зниженню секреції остеобластами остеокласт-стимулюючого фактора. Окрім високої

антирезорбтивної активності вони не виявляють значних побічних ефектів навіть при тривалому прийомі (до 10 років) [134]. Механізм дії бісфосфонатів різних поколінь суттєво відрізняється, втім, амінобісфосфонатам (ризедронат, ібандронат, золедронат, алендронат) властивий механізм, пов'язаний із блокадою мевалонового шляху, що викликає апоптоз остеокластів після гальмування посттрансляційної прениляції білків. При блокуванні активності фарнезилпірофосфатсинтетази, знижується концентрація геранілпірофосфату, порушується функція регуляторних білків, що призводить до апоптозу остеокластів [135]. Потужність бісфосфонатів як антирезорбтивних агентів визначається ступенем гальмування цього ферменту.

Натрію алендронат є одним із потужних оральних бісфосфонатів, що належить до групи азотвмісних бісфосфонатів. Вказаний препарат ефективний у лікуванні постменопаузального остеопорозу, особливо при його стабільному перебігу (за умови відсутності переломів). Також у багатьох дослідженнях доведено, що застосування алендронату знижує ризик наступних переломів і у жінок у постменопаузі з низькою кістковою масою та переломами [136]. Особливий механізм дії азотовмісних бісфосфонатів обумовлений наявністю атома азоту в бічному ланцюзі, що пояснює здатність препаратів цієї групи інгібувати в остеокластах процес модифікації білків, що супроводжується появою специфічних змін у клітині і структурі ядра та веде до загибелі зрілих клітин. Крім того, дія азотовмісних бісфосфонатів спричиняє зменшення популяції остеокластів внаслідок втрати здатності до диференціювання й дозрівання клітин – попередників остеокластів. Крім цього, вміст гераніл-дифосфату, що регулює місцеве кровопостачання кістки та є необхідним для синтезу обов'язкових білків остеокластів, зменшується за рахунок механізму дії окремих препаратів. Таким чином рівень біомаркерів кісткового ремоделювання зазнає інгібуючого впливу даної групи препаратів [136].

Ще наприкінці 90-х років ХХ ст. було встановлено, що синтез холестерину й активація остеокластів відбувається за участю спільного каскаду біохімічних процесів – мевалонового шляху. При цьому лікарські препарати, що діють на ферменти цього шляху, використовуються для лікування атеросклерозу, гіперліпідемії та остеопорозу, і приводять до блокади єдиних і спільних механізмів. На сьогодні доведено, що фермент фарнезилпірофосфатсинтетази (FPPS) мевалонового шляху утворення холестеролу може блокуватись азотовмісними бісфосфонатами (золендронат, ризендронат, ібандронат, алендронат), а отже вони здатні знижувати рівень ліпопротеїдів низької щільності і підвищувати рівень ліпопротеїдів високої щільності [137]. Різноюнаправленість ефектів амінобісфосфонатів робить доцільним вивчення їх впливу у хворих з поєднаною патологією серцево-судинної та кісткової систем.

Також останні наукові дані підтверджують, що прогресування кальцифікації артерій пов'язане з одночасною втратою кісткової тканини і переломами хребців, що додатково підтримує думку про зв'язок між остеопорозом та серцево-судинними захворюваннями. У дослідженнях на тваринах бісфосфонати в дозах, що пригнічували резорбцію кісток, також знижували кальцифікацію артерій [138]. Деякі автори вказують, що бісфосфонати зменшують кальцифікацію артеріальної стінки, але не впливають на жорсткість артерій або серцево-судинні події. Також існує точка зору про те, що бісфосфонати зменшують ризик серцево-судинної смертності та знижують смертність від усіх причин у різних групах пацієнтів, включаючи остеопороз [139]. У роботах деяких авторів було доведено позитивний вплив амінобісфосфонатів на показники ліпідного спектра та еластичність судинної стінки, ТКІМ у жінок з постменопаузальним остеопорозом [140]. Застосування бісфосфонатів також продемонструвало зниження частоти аритмічних порушень та загального серцево-судинного

ризик у пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями, за даними Kirchmayer U. (2019) [141].

Проте зараз існують лише поодинокі літературні дані щодо комбінованого застосування L-аргініну та амінобісфосфонату (натрію алендронату) на тлі базисного лікування у жінок, хворих на ІХС, поєднану з постменопаузальним остеопорозом. Тому, з метою розробки нових підходів до лікування цієї коморбідної патології, актуальним є комплексне вивчення взаємозв'язку між ішемічною хворобою серця та станом мінеральної щільності кісткової тканини у жінок в постменопаузальному періоді з метою виявлення загальних механізмів прогресування, визначення шляхів ранньої діагностики та оптимальної корекції виявлених патологічних змін.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Клінічна характеристика обстежених хворих

Робота виконана у КНП «Міська клінічна лікарня №4» Запорізької міської ради (клінічній базі кафедри загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб Запорізького державного медичного університету) та у навчально-науковому медичному центрі «Університетська клініка» Запорізького державного медичного університету, відповідно до договору про наукову співпрацю.

Згідно із завданнями дослідження, під спостереженням знаходилась 121 жінка, хвора на ІХС: стабільну стенокардію напруження II-III функціонального класу віком 68,0 (60,0; 75,0) років. До групи контролю увійшли 30 практично здорових жінок віком 59,0 (58,0; 66,0) років.

Критерії включення в дослідження: наявність верифікованої (задокументованої) ішемічної хвороби серця: стабільної стенокардії напруження II-III ФК; тривалість постменопаузального періоду у жінок більше 5 років, інформована згода на участь у дослідженні.

Для забезпечення отримання достовірних результатів дослідження були розроблені критерії виключення з дослідження:

- ендокринна патологія (гіпогонадізм, цукровий діабет, гіперпаратиреоз, тиреотоксикоз, акромегалія, гіперпролактинемія, гіперкортицизм);
- захворювання, що індукують розвиток вторинного остеопорозу;
- хронічні захворювання внутрішніх органів у період загострення та в стадії декомпенсації;
- вроджені чи набуті вади серця;
- серцева недостатність III-IV функціонального класу за NYHA;

- інфаркт міокарда (гострий, підгострий періоди), нестабільна стенокардія, стенокардія вперше виявленна;
- інфекційні захворювання в гострому періоді;
- анемія (Hb < 90 г/л);
- онкологічні та системні захворювання;
- психічні розлади;
- зловживання алкоголем;
- наркотична залежність.

На першому етапі дослідження всі обстежені особи були розділені на три групи в залежності від стану МЩКТ: 1 група – 30 хворих з нормальними показниками МЩКТ (Т-критерій більше -1 SD), 2 група – 33 хворих з остеопенією (Т-критерій в межах від -1 до -2,5 SD), 3 група – 58 хворих з остеопорозом (Т-критерій менше -2,5 SD). Для визначення референтних значень показників, що вивчалися, як контрольні використовувалися дані, отримані у 30 практично здорових жінок, які були зіставні за віком, без захворювань серцево-судинної системи і порушень МЩКТ.

У дослідження включалися хворі з верифікованим діагнозом ІХС, що ґрунтувався на комплексному аналізі скарг, даних фізикального обстеження, результатах лабораторних та інструментальних досліджень, згідно з Національними стандартами (Накази МОЗ України від 03.07.2006 № 436, від 02.03.2016 № 152 зі змінами від 23.09.2016 №994). Верифікація ОП проводилась відповідно до наказу МОЗ № 676 від 12.10.2006 та рекомендацій Міжнародної асоціації клінічної денситометрії (2015 р.) [142, 143]. Для скринінгової оцінки ступеня порушення МЩКТ використовували метод ультразвукової остеоденситометрії на апараті «Omnisense 7000» (Ізраїль) з використанням датчиків для фаланги пальця, променевої і великогомілкової кістки. У разі необхідності для остаточного підтвердження діагнозу застосовували метод рентгенівської денситометрії із застосуванням апарату «Medix DR» (країна-виробник Франція). Ступінь порушення МЩКТ

оцінювався за Т-критерієм (величина стандартних відхилень – SD від середніх значень "пікової кісткової маси"): зниження МЦКТ до -1 SD розцінювалося як норма, від -1 до $-2,5$ SD – остеопенія, понад $-2,5$ SD – остеопороз. Для оцінки 10-річного ризику розвитку остеопорозних переломів використовували алгоритм FRAX.

Дизайн дослідження наведено на рис. 2.1.

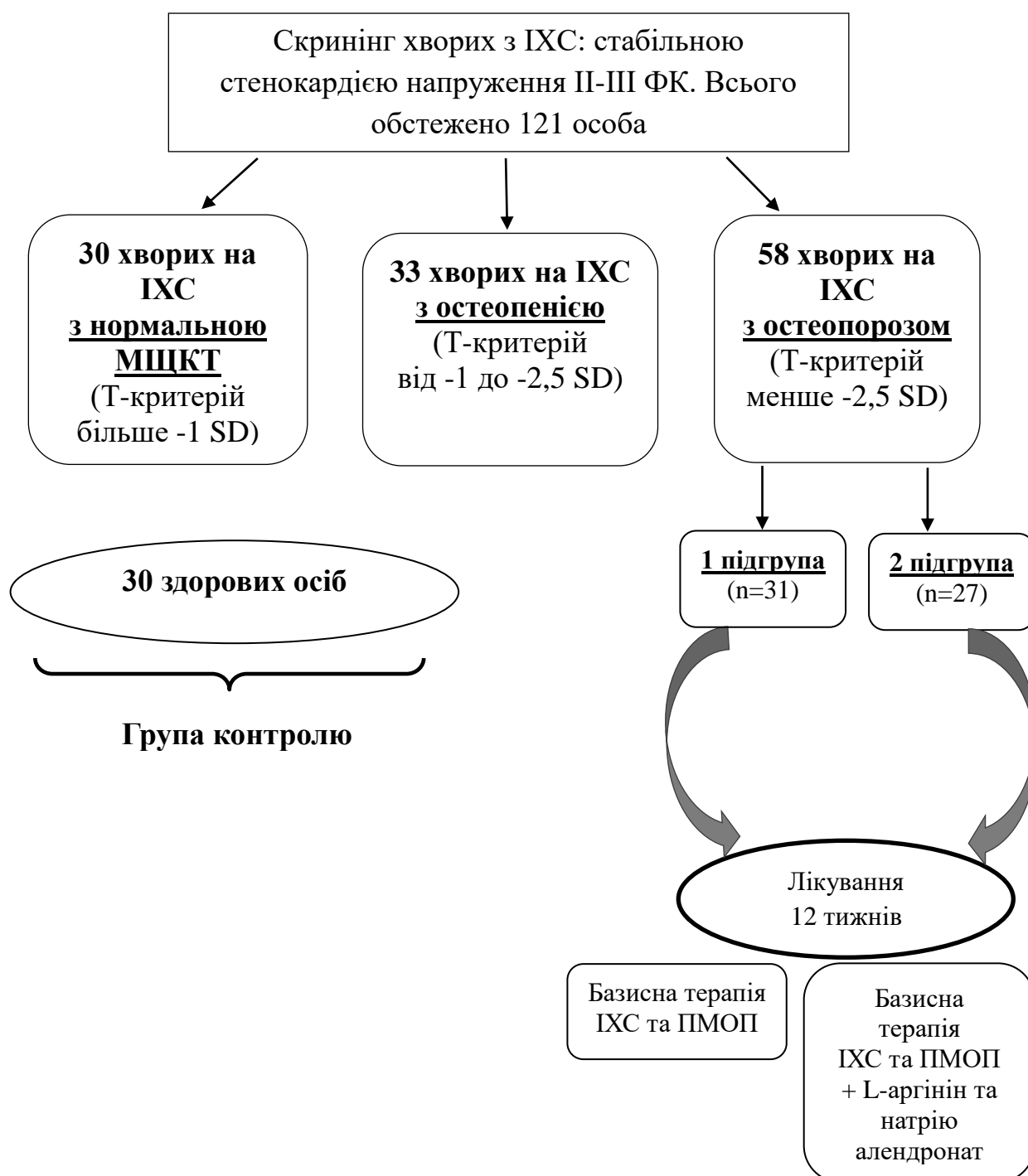


Рисунок 2.1 – Дизайн дослідження.

Дослідження було заплановане як 12-тижневе, моноцентрове, подвійне відкрите, з елементами рандомізації, що проводиться в паралельних групах. Дизайн роботи узгоджено з Комісією з питань біоетики Запорізького державного медичного університету (протокол №8 від 15 листопада 2018 р.), із висновком про відповідність до вимог морально-етичних норм біоетики згідно з правилами ІСН/GCP, Хельсінкської декларації прав людини (1964 р.), Конвенції Ради Європи з прав людини і біомедицини (1997 р.), а також чинним законодавством України.

Клінічна характеристика хворих представлена в табл. 2.1.

Таблиця 2.1 – Клінічна характеристика груп хворих на ІХС залежно від наявності порушень МЦКТ

Показник, одиниці виміру	1 група ІХС (n=30)	2 група ІХС +остеопенія (n=33)	3 група ІХС +остеопороз (n=58)
1	2	3	4
Вік, роки	64 (61; 75)	66 (64; 75)	71 (64; 75)
Вік настання менопаузи, роки	50 (45; 52)	50 (50;50)	50 (49; 50)
Тривалість постменопаузального періоду, роки	18 (13; 25)	19 (15; 25)	21 (16; 26)
САТ, мм.рт.ст	150 (130; 160)	155 (140; 160)	150 (130; 160)
ДАТ, мм.рт.ст	90 (80; 100)	90 (90; 100)	90 (80; 90)
ЧСС, уд. / хв.	78 (70; 90)	84 (70; 90)	85 (72; 90)
Тривалість ІХС, роки	8 (4; 10)	5 (3; 6)	5 (4; 10)
Інфаркт міокарда в анамнезі, n/%	4/13,3	3/9,1	11/19,0

Продовження таблиці 2.1

1	2	3	4
Цукровий діабет 2 типу, n/%	12/40,0*	8/24,2	10/17,2
Гіпертонічна хвороба, n/%	27/90,0	31/93,9	52/89,6
Ожиріння, n/%	19/63,3	19/57,6	35/60,3
Дисліпідемія, n/%	18/60,0	22/66,7	39/67,2
Примітка 1.* – Вірогідність різниці показників порівняно з хворими на ІХС та нормальними показниками МЩКТ, за критерієм χ^2 ($p < 0,05$).			
Примітка 2. Дані наведені у вигляді Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅) або абс./%			

Хворі в досліджуваних групах були зіставні за віком. За даними об'єктивного обстеження, в порівнюваних групах рівні САТ, ДАТ, ЧСС статистично не відрізнялись один від одного. Статистично значущих відмінностей щодо середньої тривалості ІХС, віку настання менопаузи та середньої тривалості постменопаузального періоду, наявності перенесеного інфаркту міокарда, згідно з даними анамнезу, між групами хворих також не виявлено.

Встановлено, що серед жінок, хворих на ІХС без порушень МЩКТ, було на 22,80 % більше хворих, які мають цукровий діабет ($\chi^2=5,46$; $df=1$; $p < 0,05$). Достовірної різниці між групами за частотою виявлення інших факторів ризику не встановлено.

Усі обстежені хворі мали такі ознаки, що характеризують ІХС: стабільну стенокардію напруження – за грудинний біль стискаючого, давлючого, рідше пекучого характеру з іррадіацією у ліве плече, ліву руку, що виникає при фізичному навантаженні (ходьба по рівній місцевості на відстань 100-500 метрів, підйом на 1-2-й поверх) і супроводжується задишкою, серцебиттям, триває до 10 хвилин та купується прийомом нітратів. Характеристика скарг хворих основної групи та групи порівняння з боку серцево-судинної системи представлена на рис. 2.2.

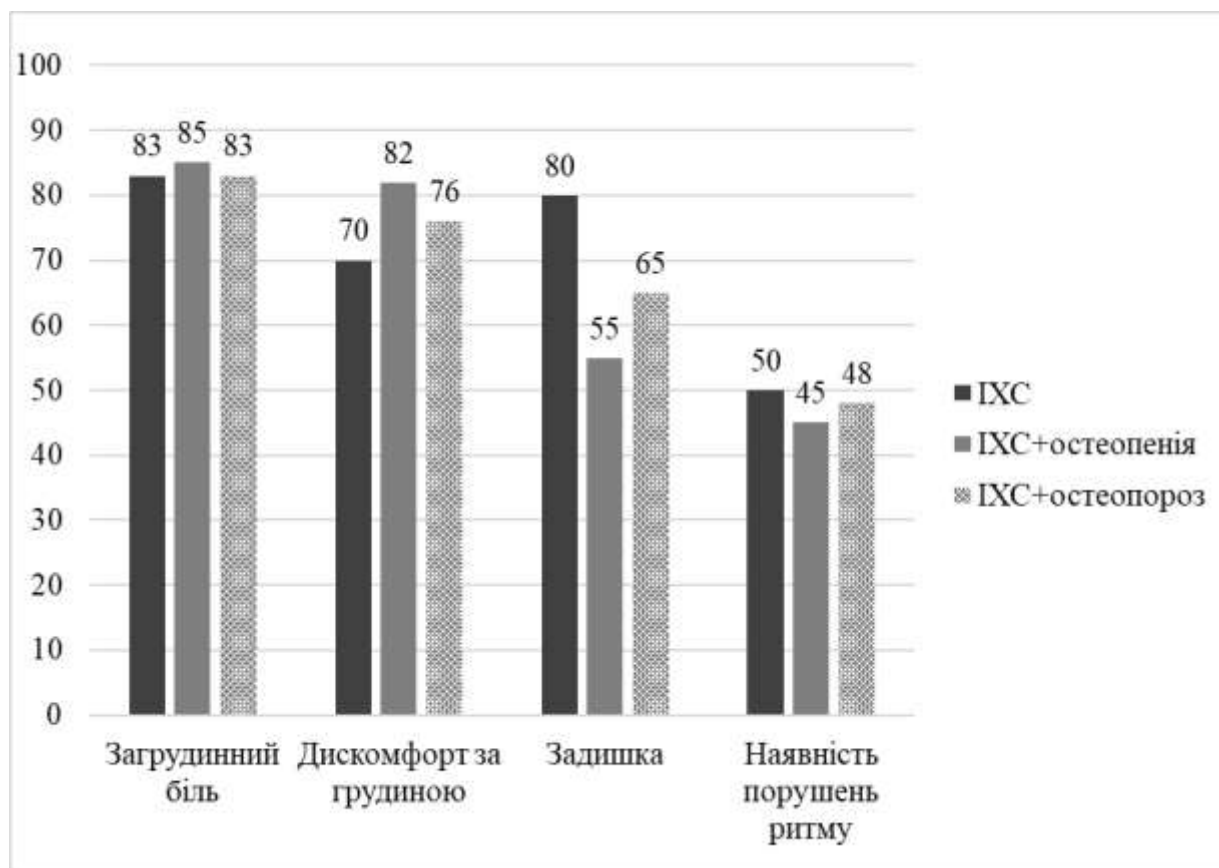


Рисунок 2.2 – Частота реєстрації скарг хворих основної групи та групи порівняння з боку серцево-судинної системи.

Пацієнтки усіх трьох груп мали фактори ризику розвитку порушень МЩКТ: обтяжену спадковість за ОП (у 14 % пацієток з IХС та нормальними показниками МЩКТ, у 18 % – у групі з IХС та остеопенією, у 14 % – у групі з IХС та остеопорозом), тютюнопаління (3 %, 6 % та 2 % відповідно), зниження щоденної фізичної активності менше ніж на 30 хв. на день (20 %, 18 %, 26 % відповідно), наявність попередніх переломів в анамнезі (7 %, 6 % та 9 % відповідно), непереносимість молочних продуктів (3 %, 6 %, 3 % відповідно). Проте статистично достовірної різниці за поширеністю факторів ризику між групами хворих виявлено не було.

На рис. 2.3 представлений розподіл скарг з боку кістково-м'язової системи у групах хворих на IХС, поєднану з порушеннями МЩКТ.

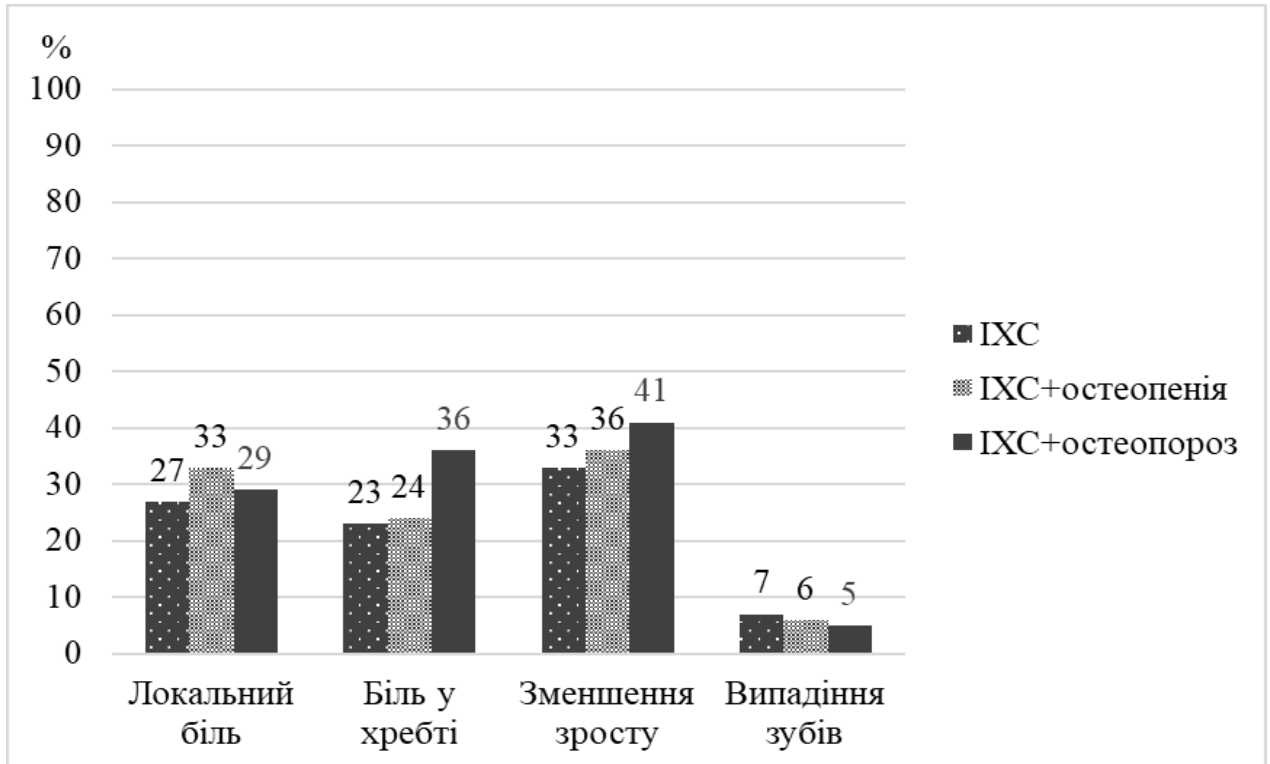


Рисунок 2.3 – Частота реєстрації скарг з боку кістково-м'язової системи у групах хворих на ІХС, поєднану з порушеннями МЦКТ.

Як видно з рис. 2.3, серед скарг домінувала наявність постійного болю в ділянці хребта при зміні положення тіла та рухах (у 24 % хворих з остеопенією, у 36 % – з остеопорозом) та зменшення зросту (у 36 % хворих з остеопенією, у 41 % – з остеопорозом). Також хворі з порушеннями МЦКТ скаргились на появу локальних больових відчуттів при звичайних рухах: у 33 % випадків в групі хворих на ІХС, поєднану з остеопенією, у 29 % – в групі хворих на ІХС, поєднану з остеопорозом. Випадіння зубів спостерігалось лише у 6 % хворих на ІХС з остеопенією та у 5 % хворих на ІХС з остеопорозом.

Хворі отримували традиційну базисну терапію згідно з наказом МОЗ України №436 от 03.07.2006 «Протокол надання медичної допомоги хворим з ішемічною хворобою серця: стабільною стенокардією напруження». Дані про частоту призначення основних груп препаратів базисної терапії ІХС на

момент включення хворих в дослідження наведено в табл. 2.3.

Таблиця 2.3 – Частота призначення основних груп препаратів базисної терапії в обстежених пацієнтів на момент включення в дослідження (n/%)

Препарат	1 група ІХС (n=30)	2 група ІХС +остеопенія (n=33)	3 група ІХС +остеопороз (n=58)	P-value
β-блокатори	19/63,3	24/72,7	45/77,6	p>0,05
ІАПФ	18/60,0	18/54,5	37/63,8	p>0,05
Сартани	3/10,0	7/21,2	12/20,7	p>0,05
Антагоністи кальцію	6/20,0	9/27,3	13/22,4	p>0,05
Діуретики	14/46,7	19/57,6	36/62,1	p>0,05
Нітрати	6/20,0	8/24,2	14/24,1	p>0,05
Антиагреганти	21/70,0	24/72,7	43/74,1	p>0,05
Статини	21/70,0	23/69,7	46/79,3	p>0,05

Кількість хворих, що отримували базисну терапію в порівнюваних групах, статистично не відрізнялась. Нітрати (іzosорбїду динїтрат перорально 20-40 мг тричі на добу) застосовувалися при больовому синдромі або/та при наявності ознак ішемії міокарда. За відсутності протипоказань пацієнтки отримували β-адреноблокатори (метопролол в добовій дозі 50-200 мг або карведілол в добовій дозі 12,5-50 мг, або бісопролол в добовій дозі 2,5-10 мг) та інгібітори АПФ (еналаприл в добовій дозі 2,5-20 мг або лізиноприл в добовій дозі 5-20 мг). Препарати групи сартанів (лозартан в добовій дозі 12,5-100 мг, телмісартан в добовій дозі 20-80 мг або валсартан в добовій дозі 80-320 мг) застосовували за умови неможливості призначення інгібіторів АПФ і/або за наявності побічної дії при застосуванні (кашель, виражена

гіпотензія, шкірні прояви тощо). Терапія статинами (аторвостатин 20-40 мг на добу або розувостатин 10-20 мг на добу) призначалась з індивідуальним підбором дозування в залежності від вираженості ліпідних порушень. Також пацієнтки отримували аспірин в дозі 75 мг на добу в якості антиагрегантної терапії. Діуретики та інші препарати використовувались за потребою. Титрація дози препаратів проводилась згідно із загальноприйнятими вимогами.

Методом рандомізації з використанням таблиці випадкових чисел жінки з ІХС та постменопаузальним остеопорозом були розподілені на підгрупи спостереження: 1 підгрупа – 31 хвора, які отримували стандартну базисну терапію ІХС (згідно з наказом МОЗ України №436 від 03.07.2006р.): нітрати, антиагреганти, ІАПФ, β-адреноблокатори, гіполіпідемічні препарати, а також препарати кальцію з вітаміном Д (добова доза кальцію 1000 мг, вітаміну Д 800 МО); 2 підгрупа – 27 хворих, яким на тлі базисної терапії призначено комбінацію натрію алендронат по 70 мг 1 раз на тиждень не менше ніж 3 місяці та додатково 4,2 % розчин L-аргініну гідрохлориду внутрішньовенно крапельно по 100 мл 1 раз на добу протягом 7-10 днів стаціонарного лікування із наступним переходом на пероральне застосування по 5 мл (1 г) три рази на добу протягом 3 місяців.

Натрію алендронат був обраний у якості антирезорбтивного препарату, оскільки він продемонстрував свою ефективність у підвищенні МЩКТ, зниженні ризику розвитку хребцевих та периферійних переломів, позитивний вплив на стан кісткового метаболізму та якість життя хворих [144]. Препарат добре переноситься, а дозування 1 раз на тиждень дозволяє збільшити комплайентність, що є особливо важливим у пацієнтів з остеопорозом, лікування якого проводиться тривалими курсами. Також слід зазначити, що даний препарат має тривалий протекторний вплив на кісткову тканину (зниження ризику розвитку перелому зберігається впродовж 7 років).

Клінічну характеристику хворих на ІХС, асоційовану з ПМОП, залежно від призначеного лікування наведено в табл. 2.4. Слід зазначити, що 1 та 2 підгрупи хворих на ІХС, коморбідну з ПМОП, за віком, тривалістю постменопаузального періоду, а також супутньою патологією та її тривалістю достовірно не відрізнялися.

Таблиця 2.4 – Клінічна характеристика підгруп лікування хворих на ІХС, коморбідну з ПМОП

Показник, одиниці виміру	1 підгрупа базисна терапія (n=31)	2 підгрупа базисна терапія + натрію алендронат та L-аргінін (n=27)	P-value
1	2	3	4
Вік, роки	72,5 (68,0; 76,0)	71,0 (64,0; 78,0)	p>0,05
Вік настання менопаузи, роки	50,0 (50,0;52,0)	50 (45,0;50,0)	p>0,05
Тривалість постменопаузального періоду, роки	20,0 (13,0;28,0)	22,5 (16,0;27,0)	p>0,05
САТ, мм.рт.ст	150,0 (140,0; 160,0)	140,0 (130,0; 150,0)	p>0,05
ДАТ, мм.рт.ст	90,0 (80,0; 100,0)	90,0 (80,0; 90,0)	p>0,05
ЧСС, уд. / хв.	85,0 (78,0; 90,0)	76,0 (70,0; 90,0)	p>0,05
Тривалість ІХС, роки	5,0 (5,0; 6,0)	6,0 (5,0; 10,0)	p>0,05
Тривалість ПМОП, роки	20,0 (13,0; 28,0)	22,0 (16,0; 26,0)	p>0,05
Інфаркт міокарда в анамнезі, n/%	5/16,1	6/22,2	p>0,05
Цукровий діабет 2 типу, n/%	5/16,1	5/18,5	p>0,05

Продовження таблиці 2.4

1	2	3	4
Гіпертонічна хвороба, n/%	25/80,6	25/92,5	p>0,05
Ожиріння, n/%	16/51,6	15/55,5	p>0,05
Дисліпідемія, n/%	22/71,0	19/70,3	p>0,05
Примітка. Результати наведені у вигляді Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅) або абс. /%			

Дані про частоту призначення препаратів базисної терапії в підгрупах лікування хворих на ІХС, асоційовану з ПМОП, наведено в табл. 2.5. За частотою призначення препаратів базисної терапії підгрупи основної групи хворих статистично значуще не відрізнялись.

Таблиця 2.5 – Частота призначення препаратів базисної терапії в підгрупах лікування хворих на ІХС, асоційовану з ПМОП, n/%

Показник, одиниці виміру	1 підгрупа базисна терапія (n=31)	2 підгрупа базисна терапія + натрію алендронат та L-аргінін (n=27)	P-value
β-блокатори	23/74,2	21/77,8	p>0,05
ІАПФ	18/58,1	18/66,6	p>0,05
Сартани	5/16,1	7/25,9	p>0,05
Антагоністи кальцію	7/22,6	6/22,2	p>0,05
Діуретики	20/64,5	15/55,5	p>0,05
Нітрати	8/25,8	6/22,2	p>0,05
Антиагреганти	21/67,7	21/77,7	p>0,05
Статини	23/74,2	22/81,5	p>0,05
Препарати кальцію	27/87,1	24/88,9	p>0,05
Вітамін D	27/87,1	24/88,9	p>0,05

Як видно з табл. 2.5, за частотою призначення препаратів базисної терапії підгрупи основної групи хворих статистично значуще не відрізнялись. Однорідність груп обстежених пацієнтів дозволила вивчити ефективність призначеної терапії.

Обстеження хворих проводили на 1-3 добу лікування а також через 3 місяці після виписки зі стаціонару. Проводили оцінку клінічного стану хворих, антропометричні вимірювання, забір крові для імуноферментного аналізу, реєструвалась ЕКГ, здійснювалось добове моніторування ЕКГ за Холтером та еходоплеркардіоскопія.

2.2 Методи дослідження

Усім хворим проводили комплексне клінічне обстеження з урахуванням скарг, даних анамнезу, об'єктивних і додаткових (лабораторних та інструментальних) методів дослідження згідно із загальноприйнятими стандартами: накази МОЗ України від 03.07.2006 №436, від 02.03.2016 №152 зі змінами від 23.09.2016 №994, уніфікований клінічний протокол надання медичної допомоги хворим з остеопорозом, затверджений наказом МОЗ України від 12.10.2006 № 676, Європейські рекомендації щодо діагностики та лікування остеопорозу у жінок в постменопаузі 2019 р. (з оновленням від 18.02.2020), рекомендації Міжнародної асоціації клінічної денситометрії (2015 р.).

Антропометричне дослідження. Антропометричні характеристики включали вимірювання ОТ та обвід стегон (ОС), також проводилося визначення ОТ/ОС (співвідношення обводу талії до обводу стегон). За абдомінальне ожиріння брали значення ОТ більше або дорівнює 102 см у чоловіків та ОТ більше або дорівнює 88 см у жінок, згідно з визначенням NCEP АТР III (2004 р.). Вимірювали зріст хворого (см) та масу тіла (кг) з

подальшим розрахунком індексу маси тіла (індекс Кетле) за формулою: $IMT = \text{маса тіла (в кг)} / \text{зріст (в м}^2\text{)}$, де ІМТ від 18,5 до 24,9 відповідає нормальному діапазону.

Сіетлський опитувальник якості життя. За допомогою Сіетлського опитувальника якості життя хворих зі стенокардією (SAQ) проводилося дослідження якості життя у хворих на ІХС. Кожному хворому було запропоновано дати відповіді в анкеті опитувальника, що складалась із 19 питань. Надалі для кожного пацієнта були розраховані результати за 5 групами питань, виражені у відсотках: DP (Disease Perception) – відношення до хвороби, TS (Treatment Satisfaction) – задоволеність отриманим лікуванням, AF (Angina Frequency) – частота нападів стенокардії, AS (Angina Stability) – стабільність нападів стенокардії, PL (Physical Limitation) – обмеженість фізичних навантажень за такими формулами:

$$PL=100\%*(Q1+Q2+Q3+Q4+Q5+Q6+Q7+Q8+Q9-9)/45 \quad (2.1)$$

$$AS=100\%*(Q10-1)/4 \quad (2.2)$$

$$AF=100\%*(Q11+Q12-2)/10 \quad (2.3)$$

$$TS=25\%*(Q13-1)/5+75\%*(Q14+Q15+Q16-3)/12 \quad (2.4)$$

$$DP=100\%*(Q17+Q18+Q19-3)/12 \quad (2.5)$$

Якість життя для кожної з розглянутих шкал вимірюється у відсотках (%), причому 0% відповідає найгіршій якості життя, а 100% – найкращій.

Імуноферментний аналіз. Визначення вмісту біомаркерів у сироватці крові виконувалося на базі Навчального медико-лабораторного центру Запорізького державного медичного університету (директор – д.мед.н., професор А. В. Абрамов) на імуноферментному повноплашковому аналізаторі «SIRIO S» (Італія) при безпосередній участі дисертанта. Дослідження рівня остеокальцину проводили за допомогою набору реактивів виробництва фірми Immudiagnostic systems limited (Великобританія), остеопротегерину – набору реактивів виробництва фірми Bender MedSystems GmbH (Австрія), ВЕФР-А – набору реактивів виробництва фірми eBioscience,

An Affymetrix Company (США), гомоцистеїну – набору реактивів виробництва фірми Axis-Shield (Великобританія).

Забір крові проводився з ліктьової вени, силіконовою голкою, самотоком, в поліетиленові пробірки, для отримання плазми в пробірки попередньо вносився 0,5 М розчин ЕДТА.

Для отримання сироватки пробірки з кров'ю інкубували 30 хвилин при +37 °С. Відшаровували від стінки пастерівською піпеткою згусток, що утворився, інкубували при +4 °С протягом години для ретракції згустку. Переносили сироватку в скляні пробірки, центрифугували протягом 10 хв при 3000 об/хв, відділяли супернатант і розливали в пробірки типу «Епендорф». Зберігали зразки при температурі –20 °С не більше трьох місяців до проведення дослідження (повторне заморожування або розморожування проб не допускалося). Зразки сироватки були прозорими, без ознак гемолізу, хільозу та бактеріємії.

Всі пробірки з біоматеріалом одночасно піддавалися пасивному розморожуванню при $t=20^{\circ}\text{C}$ протягом 30 хвилин. Потім при особистій присутності автора в підготовленому матеріалі фахівцем лабораторії визначався вміст остеопротегерину, остеокальцину, гомоцистеїну та васкулоендотеліального фактора росту – А (ВЕФР-А) за стандартними методиками у суворій відповідності з інструкціями виробника.

Фотоколориметричне дослідження. Забір крові проводився з ліктьової вени, силіконовою голкою, самотоком, в поліетиленові пробірки, для отримання плазми в пробірки попередньо вносився 0,5 М розчин ЕДТА.

Для отримання сироватки пробірки з кров'ю інкубували 30 хвилин при +37 °С. Відшаровували від стінки пастерівською піпеткою згусток, що утворився, інкубували при +4 °С протягом години для ретракції згустку. Переносили сироватку в скляні пробірки, центрифугували протягом 10 хв при 3000 об/хв, відділяли супернатант і розливали в пробірки типу

«Епендорф». Зберігали зразки при температурі $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ не більше трьох місяців до проведення дослідження (повторне заморожування або розморожування проб не допускалося). Зразки сироватки були прозорими, без ознак гемолізу, хільозу та бактеріємії.

Визначення вмісту біомаркерів у сироватці крові виконувалося на базі Навчального медико-лабораторного центру Запорізького державного медичного університету (директор – д.мед.н., професор А. В. Абрамов) на спектрофотометрі «Libra S32PC» (Великобританія).

Всі пробірки з біоматеріалом одночасно піддавалися пасивному розморожуванню при $t=20^{\circ}\text{C}$ протягом 30 хвилин. Потім при особистій присутності автора в підготовленому матеріалі фахівцем лабораторії визначався вміст сироваткового кальцію та фосфору за стандартними методиками у суворій відповідності з інструкціями виробника. Дослідження рівня сироваткового фосфору та кальцію проводилось за допомогою набору реактивів Фосфор UV та Кальцій ARS виробництва фірми «Філісіт-Діагностика», Україна.

Ліпідний обмін. Рівень загального холестерину (ЗХС), ліпопротеїдів високої щільності, тригліцеридів визначали з використанням набору реактивів BIOLATEST компанії PLIVA-Lachema (Чеська республіка) за допомогою автоматичного біохімічного фотометра-аналізатора. Рівень холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) розраховували за формулою Friedewald (1972).

Для розрахунку індексу атерогенності (ІА) використовували формулу:

$$IA = (ЗХС - ХС ЛПВЩ) / ХС ЛПВЩ, \quad (2.6)$$

де ЗХС – рівень загального холестерину (мМоль/л);

ХС ЛПВЩ – рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності (мМоль/л).

Дослідження МЩКТ. Діагностика остеопорозу здійснювалася відповідно до критеріїв ВООЗ. Для скринінгової оцінки ступеня порушення мінеральної щільності кісткової тканини використовували метод ультразвукової остеоденситометрії на апараті «Omnisense 7000» (Ізраїль) з використанням датчиків для фаланги пальця, променевої і великогомілкової кістки. Даний метод був обраний у зв'язку з його неінвазивністю, відсутністю протипоказань, променевого навантаження і високим профілем безпеки для пацієнтів, простою, швидкою та економічно вигідною методикою виконання, що дозволяє використовувати його для скринінгової оцінки МЩКТ.

Визначення стану МЩКТ проводилось за результатами вимірів на трьох кістках (за загальноприйнятою методикою): на проксимальній фаланзі середнього пальця (Ph), у дистальній третині променевої кістки (Rad), у середній частині великої гомілкової кістки (Tib). Перед проведенням дослідження у всіх хворих визначали недомінуючу кінцівку [145].

Результати вимірювання оцінювали за такими показниками:

- абсолютна швидкість проходження ультразвуку в кістці, виражена у метрах за секунду (м/с);
- Т-критерій – число середньоквадратичних відхилень від пікової кісткової маси здорових осіб;
- Z-критерій – середньоквадратичне відхилення від кісткової маси здорових осіб того ж віку, статі та раси.

Отримані показники стану кісткової тканини оцінювали відповідно до критеріїв ВООЗ [143]:

- значення Т-критерію вище за $-1,0 SD$ – нормальний стан;
- значення Т-критерію в межах від -1 до $-2,5 SD$ – остеопенія;
- значення Т-критерію в межах $-2,5 SD$ і нижче – остеопороз.

Також усім пацієнткам при проведенні ультразвукової денситометрії розраховували індекс ризику остеопорозу (ІРО) – середній коефіцієнт для 2-х кісток. Результат отримували за такими можливими комбінаціями: променева кістка - великогомілкова кістка (Rad-Tib), променева кістка - фаланга (Rad-Ph), великогомілкова кістка-фаланга (Tib-Ph). Отримана величина представлена у вигляді Т-критерію, оцінку результатів здійснювали за критеріями ВООЗ.

За допомогою офіційно валідизованої української моделі FRAX, розробленої співробітниками Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу та ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» та представленої у вигляді онлайн-калькулятора, кожному пацієнту розраховували десятирічний ризик розвитку остеопорозних переломів [146]. Даний калькулятор дозволяє розрахувати ймовірність виникнення перелому шийки стегнової кістки (FRAX hip) та інших типових остеопорозних переломів (FRAX total) протягом наступних 10 років для пацієнтів у віці від 40 до 90 років. Особливо важливим є те, що при застосуванні даного алгоритму для розрахунку ризику переломів (РП) можна не враховувати даних рентгенологічної денситометрії.

Додатково для оцінки РП використовували онлайн-калькулятор Q-fracture. Як і алгоритм FRAX, він враховує анамнез щодо паління, вживання алкоголю, кортикостероїдів, анамнез батьків (перелом стегна або остеопороз) та вторинні причини остеопорозу. На відміну від FRAX, він також включає історію падінь (так/ні протягом невстановленого періоду часу), використовує велику кількість клінічних факторів ризику. Даний інструмент також відрізняється від FRAX можливістю розрахунку ризику перелому від 1 до 10 років, розраховує ймовірність перелому шийки стегнової кістки (Q-fracture hip) та загальний РП (Q-fracture total) [147].

Для остаточного підтвердження діагнозу застосовували метод рентгенівської денситометрії на апараті «Medix DR» (Франція).

Електрокардіографія. Дослідження проводилось на 3-канальному електрокардіографі «Юкард 100» («ЮТАС», Україна), електрокардіографі «Heart Mirror 31КО» (Угорщина) у 12 відведеннях для визначення водія ритму, частоти серцевих скорочень, порушень ритму і провідності, ознак гіпертрофії, ішемічних і рубцевих змін міокарда.

Еходоплеркардіографія. Дослідження проводилось у М- і В- режимах ехолокації з парастернальної та апікальної позиції датчиком 2,5 МГц на ультразвуковому діагностичному сканері "MyLab40" фірми «eSaote» (Італія) згідно з рекомендаціями Американського та Європейського товариства ехокардіографії [148, 149]. Оцінювали такі параметри: розмір лівого передсердя у діастолу (ЛПд), розмір лівого шлуночка в систолу (КСР) і діастолу (КДР), товщину міжшлуночкової перетинки (МШПд) і задньої стінки ЛШ (ЗСЛШд) в діастолу [150].

Для оцінки систолічної функції за формулою L. Teinholz розраховували кінцевий діастолічний об'єм (КДО), кінцевий систолічний об'єм (КСО), ударний об'єм (УО) та фракцію викиду (ФВ) ЛШ [151].

Для виявлення гіпертрофії міокарда ЛШ визначали масу міокарда лівого шлуночка (ММЛШ, г), індекс маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ, г/м²), відносну товщину стінок (ВТС) за загальноприйнятими формулами. Гіпертрофію міокарда ЛШ діагностували при значенні ІММЛШ більше 115 г/м² у чоловіків та 95 г/м² – у жінок [152].

Для оцінки типу ремоделювання міокарда визначали ВТС ЛШ за стандартною формулою [153].

На підставі значень ІММЛШ і ВТС за А. Ganau [154] виділяли такі типи ремоделювання ЛШ: нормальна геометрія ЛШ – ІММЛШ в межах норми і ВТС менше 0,45; концентричне ремоделювання ЛШ – ІММЛШ в межах норми і ВТС більше 0,45; концентрична гіпертрофія ЛШ – ІММЛШ більше норми і ВТС більше 0,45; ексцентрична гіпертрофія ЛШ – ІММЛШ більше норми і ВТС менше 0,45.

Діастолічна функція визначалась згідно з консенсусом Європейського кардіологічного товариства та рекомендаціями Американського товариства ехокардіографії з діагностики діастолічної дисфункції (ДД) (2005 р.) [149, 155]. В межах діагностичної можливості апарату вивчалися показники трансмітрального потоку: максимальна швидкість раннього діастолічного наповнення (V_e) і максимальна швидкість (V_a) наповнення ЛШ під час систоли лівого передсердя, їх відношення (V_e/V_a). Визначали час ізоволюметричного розслаблення (IVRT). На основі ехокардіографічних показників визначали типи ДД: тип з порушенням релаксації (м'яка ДД, або I тип), псевдонормальний тип (помірна ДД, або II тип) та рестриктивний тип (важка ДД, або III тип).

Кінцево-діастолічний тиск лівого шлуночка (КДТ ЛШ, мм рт. ст.) визначали за формулою T. V. Stork (1989) [155], індекс жорсткості міокарда ЛШ (ІЖМ, мм рт. ст. / мл), (%) визначали за Є. І. Чазовим (1992) [157].

Всім пацієнтам визначали товщину комплексу інтима-медіа ендотелію судин на апараті eSaote Mylab40 (Італія). Методом ультразвукового сканування лінійним датчиком в В-режимі із частотою від 7 до 13 МГц по правій та лівій передній поверхні шиї в положенні пацієнта лежачи на спині із поворотом голови на 45° у протилежний бік проводили дослідження магістральних артерій голови та шиї. Сканували загальні сонні артерії, ВСА. При кожному дослідженні визначали ТКІМ сонних артерій. Враховували середнє арифметичне трьох показників. За нормальне значення приймали ТКІМ менше 0,9 мм, 0,9-1,4 мм розцінювали як потовщення, понад 1,4 мм – формування атеросклеротичної бляшки.

Добове моніторування ЕКГ за Холтером. Для дослідження ВСР використовували прилад «Кардіосенс К» (ХАІ МЕДИКА, Україна). Вивчали показники ВСР за добу, в денний та нічний періоди. Користувалися часовими та спектральними показниками, прийнятими Робочою групою Європейського товариства кардіологів з вивчення варіабельності серцевого ритму [158]:

- $rMSSD$ – квадратний корінь із суми квадратів різниці величин послідовних пар NN інтервалів, виражений в мс;
- $pNN50\%$ – відсоток NN інтервалів від загальної кількості послідовних пар інтервалів, що розрізняються більш ніж на 50 мс, виражений в %;
- LF – потужність низькочастотного спектра кардіоінтервалограм в діапазоні 0,04-0,15 Гц, розрахована методом швидкого перетворення Фур'є, виражена в ms^2 ;
- HF – потужність високочастотного спектра кардіоінтервалограм в діапазоні 0,15-0,4 Гц, розрахована методом швидкого перетворення Фур'є, виражена в ms^2 ;
- LFn – потужність низькочастотного спектра кардіоінтервалограм, виражена в нормалізованих одиницях;
- HFn – потужність високочастотного спектра кардіоінтервалограм, виражена в нормалізованих одиницях;
- LF/HF – відношення симпатовагального балансу, розраховували шляхом ділення значення потужності низькочастотного спектра на значення потужності високочастотного спектра.

Епізоди ішемії міокарда оцінювали за даними запису ЕКГ за допомогою двох біполярних відведень 5-електродного кабеля кардіореєстратора CM-5 – для діагностики епізодів ішемії міокарда нижньої і бокової стінок лівого шлуночка, і CS-2 – для діагностики епізодів ішемії міокарда передньої стінки лівого шлуночка [159]. Також оцінювали наявність та вид порушень серцевого ритму протягом доби.

Критерієм ішемії міокарда за ЕКГ було горизонтальне або кососпадне зниження сегмента ST на 1 мм і більше від вихідного рівня, що супроводжувалось або не супроводжувалось ангінозним синдромом і/або його еквівалентами (задишкою, відчуттям серцебиття, іррадіацією болю в ліву лопатку, ліву руку та ін.), що було оцінено за щоденниками пацієнтів. Оцінювали такі показники: тривалість депресії сегмента ST протягом доби

(по обох каналах), виражена у хвилинах; тривалість максимального епізоду депресії сегмента ST, хвилини; рівень депресії сегмента ST, мкВ та максимальний рівень депресії у вигляді максимальної амплітуди зміщення нижче ізолінії (по обох каналах), мкВ.

2.3 Методи статистичної обробки результатів дослідження

Статистична обробка проводилась із застосуванням пакету ліцензійної програми «Statistica 13.0» (Stat Soft Inc, США, № ліцензії JPZ8041382130ARCN10-J). Окремі статистичні процедури й алгоритми реалізовані у вигляді спеціально написаних макросів у відповідних програмах. Для всіх видів аналізу статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

Аналіз нормальності розподілу оцінювали за критеріями Колмогорова-Смирнова (D) і Lilliefors, а також Shapiro-Wilk (W), якому віддавали перевагу. Кількісні ознаки були представлені у вигляді $M \pm m$ (середнє арифметичне \pm стандартна похибка середнього арифметичного) або Me (Q_{25} ; Q_{75}) (медіана, 25 і 75 перцентиль) залежно від виду розподілу. При нормальному розподілі достовірність відмінностей оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента для незалежних та залежних вибірок. При розподілі, що відрізняється від нормального, використовували непараметричні критерії: U-критерій Манна-Уїтні для незалежних вибірок та критерій Вілкоксона – для залежних вибірок. Для оцінки взаємозв'язків між показниками використовували метод кореляційного аналізу з обчисленням коефіцієнтів кореляції Пірсона при нормальному розподілі та Спірмена - при інших видах розподілу. Порівняння груп за якісною ознакою, а також при дослідженні частоти виявлення показників, проводили за допомогою критерію χ^2 з аналізом таблиць спряженості.

Для оцінки діагностичної значущості застосовували ROC-аналіз (Receiver Operating Characteristic) за допомогою побудови характеристичних кривих залежності чутливості і специфічності досліджуваних ознак і розрахунком площі під робочою характеристичною кривою (AUC). Чутливість виражається відсотком правильно виявлених позитивних станів у всіх осіб, що мають досліджувану патологію (показує, наскільки правильно тест виявляє хворих), а специфічність – це відсоток правильно виявлених негативних станів (наскільки правильно тест виявляє людей, що не мають досліджуваної патології (здорових)). Отже, чутливість тесту – це його здатність виявляти наявність захворювання, а специфічність – здатність виявляти його відсутність. Найбільше значення площі під ROC-кривою характеризувало найвищу діагностичну цінність показника (найкраще співвідношення між чутливістю і специфічністю щодо досліджуваного явища).

Для кількісної оцінки взаємозв'язку між впливом певного чинника та видом патологічних змін проводили аналіз відносного ризику (ВР) з визначенням 95 % довірчого інтервалу (ДІ) шляхом побудови чотиріпольних таблиць. При побудові таблиць враховували такі показники: наявність/відсутність атерогенної дисліпідемії, потовщення КІМ ЗСА понад 0,9 мм, ділятації правих та лівих камер серця, систолічної (фракція викиду лівого шлуночка менше ніж 45 %) та діастолічної дисфункції (співвідношення Е/А менше 1) лівого шлуночка (ЛШ), порушень серцевого ритму, симпато-парасимпатичного дисбалансу (співвідношення LF/HF більше 2) та ішемічних змін міокарда (значущі за глибиною та тривалістю епізоди депресії сегмента ST), порушень МЦКТ (зниження Т-критерію більше ніж до -1 SD). Визначали відношення частоти настання результату в осіб, які зазнавали впливу фактора ризику, до частоти настання результату в осіб, що не мали впливу фактора ризику. При $ВР > 1$ ймовірність розвитку несприятливого результату в групі впливу фактора ризику вище, а при $ВР < 1$ нижче, ніж в осіб без впливу фактора ризику. Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

РОЗДІЛ 3

**КЛІНІКО-МЕТАБОЛІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ, КАРДІОВАСКУЛЯРНЕ
РЕМОДЕЛЮВАННЯ ТА ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ СЕРЦЕВОГО РИТМУ У
ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ, КОМОРБІДНУ З
ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНИМ ОСТЕОПОРОЗОМ**

**3.1 Клініко-метаболичні особливості хворих на ішемічну хворобу
серця залежно від стану мінеральної щільності кісткової тканини**

Результати оцінки стану МЦКТ за даними ультразвукової остеоденситометрії у жінок з ІХС в постменопаузальному періоді представлено у табл. 3.1.

Таблиця 3.1 – Показники стану МЦКТ у жінок з ІХС в постменопаузальному періоді (M±m)

Показник, одиниці вимірювання	ІХС (n=30)	ІХС+ остеопенія (n=33)	ІХС+ остеопороз (n=58)
T-критерій phalanx, SD	-0,17±0,21	-1,39±0,20***	-2,17±0,22***
T-критерій radius, SD	-0,31±0,26	-1,73±0,16***	-3,15±0,20***
T-критерій tibia, SD	0,13±0,21	-0,78±0,26***	-1,43±0,31***
Z-критерій phalanx, SD	1,49±0,24	0,35±0,20***	-0,16±0,21***
Z-критерій radius, SD	1,18±0,33	-0,01±0,19***	-1,13±0,23***
Z-критерій tibia, SD	1,49±0,21	0,69±0,31*	0,25±0,32***
IPO Rad-Tib, SD	-0,10±0,14	-1,19±0,15*	-2,13±0,16***#
IPO Rad-Ph, SD	-0,28±0,15	-1,47±0,13*	-2,30±0,12***#
IPO Tib-Ph, SD	-0,05±0,11	-1,01±0,10*	-1,56±0,13***#
Примітка 1. # – вірогідність розбіжностей в порівнянні з хворими з ІХС та остеопенією (p<0,05).			
Примітка 2. * – вірогідність розбіжностей в порівнянні з хворими без порушень МЦКТ (p<0,05).			

Наявність остеопенії або остеопорозу у відповідній групі підтверджувалась достовірним зниженням значення T- та Z-критерію, а також зростанням ІРО, які є узагальнюючими показниками ультразвукової денситометрії та свідчать про вираженість ОП [160]. Отримані результати підтверджують прогресивне зниження показників, які характеризують МЩКТ, паралельно зі зростанням ступеня кістково-мінеральних порушень.

У табл. 3.2 наведено результати розрахунку 10-річного ризику розвитку остеопорозних переломів за результатами калькулятора FRAX, вбудованого в програмне забезпечення ультразвукового остеоденситометра, а також обчислені за допомогою онлайн-калькуляторів FRAX та Q-fracture у жінок з ІХС в постменопаузальному періоді.

Таблиця 3.2 – Ризик переломів FRAX та Q-fracture у жінок з ІХС в постменопаузальному періоді, $M \pm m$; Me (Q25; Q75)

Показник, одиниці вимірювання	ІХС (n=30)	ІХС+ остеопенія (n=33)	ІХС+ остеопороз (n=58)
Ризик переломів phalanx, %	3,0 (2,0; 6,0)	8,5 (6,0; 14,5)***	16,0 (8,0; 29,0)***###
Ризик переломів radius, %	6,5 (3,5; 9,0)	13,0 (11,0; 16,0)	30,0 (20,0; 42,0)***###
Ризик переломів tibia, %	10,0 (8,0; 13,0)	12,0 (10,0; 14,0)	15,5 (13,0; 23,0)***###
FRAX Ukr total, %	3,80±0,18	4,12±0,16	5,40±0,22***#
FRAX Ukr hip, %	1,06±0,15	1,13±0,12	2,12±0,17***#
Q-fracture total, %	9,70±1,67	14,25±1,83*	23,58±2,03***#
Q-fracture Hip, %	4,51±1,16	5,51±1,05	12,05±1,51***#
Примітка 1. # – вірогідність розбіжностей в порівнянні з хворими з ІХС та остеопенією (p<0,05).			
Примітка 2. * – вірогідність розбіжностей в порівнянні з хворими без порушень МЩКТ (p<0,05).			

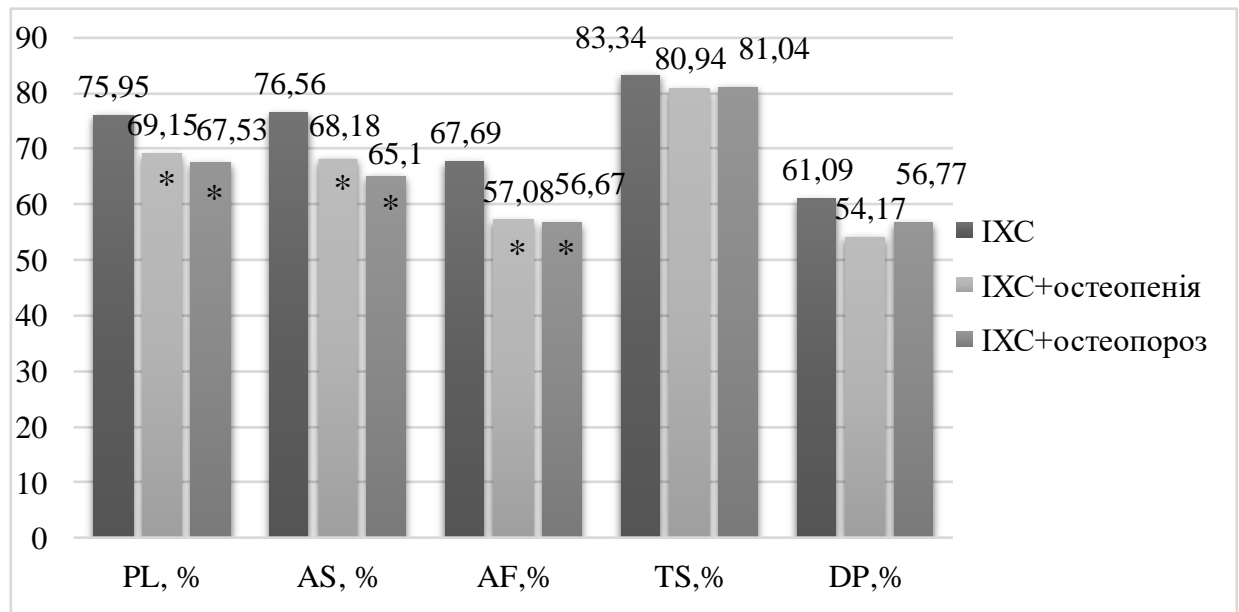
Як видно з табл. 3.2, зниження МЩКТ у досліджуваних групах пацієнтів відбувалось паралельно зі зростанням ризику розвитку остеопорозних переломів. Так, за результатами калькулятора FRAX, вбудованого в програмне забезпечення ультразвукового остеоденситометра, 10-річний ризик РП фаланги, порівняно з жінками з ІХС та нормальними показниками МЩКТ, був у 2,3 раза вищий у жінок з ІХС та остеопенією, у 4,3 раза – у жінок з ІХС та остеопорозом ($p < 0,05$). Ризик РП для великогомілкової кістки та променевої кістки досяг рівня статистичної значущості лише у групі жінок з ІХС та остеопорозом, зростання склало 1,7 раза та 5,1 раза відповідно ($p < 0,05$). Також було виявлено достовірне ($p < 0,05$) зростання РП у жінок, хворих на ІХС з остеопорозом, у порівнянні з жінками, хворими на ІХС з остеопенією: у 1,88 раза – для фаланги пальця, у 2,3 раза – для променевої кістки та у 1,3 раза – для великогомілкової кістки.

За результатами, розрахованими за допомогою онлайн-калькулятора FRAX, загальний РП був достовірно вищий у групі жінок з ІХС та остеопорозом: на 42,10 % порівняно з жінками з ІХС без порушень МЩКТ та на 31,10 % порівняно з жінками з ІХС та остеопенією ($p < 0,05$). Ризик РП для шийки стегнової кістки також був вищий у вказаній групі хворих: у 2 рази порівняно з жінками з ІХС без порушень МЩКТ та у 1,9 раза порівняно з жінками з ІХС та остеопенією ($p < 0,05$). Розрахований ризик РП для хворих з ІХС та остеопенією, при порівнянні з хворими з нормальною МЩКТ, також мав тенденцію до зростання, яка не досягла рівня статистичної значущості.

За результатами онлайн-калькулятора Q-fracture також було виявлено достовірне збільшення ризику РП у групі жінок з ІХС та остеопорозом: у 2,4 раза порівняно з жінками з ІХС без порушень МЩКТ та у 1,7 раза – порівняно з жінками з ІХС та остеопенією ($p < 0,05$). Ризик РП для шийки стегнової кістки також був вищий: у 2,7 раза порівняно з жінками з ІХС без порушень МЩКТ та у 2,2 раза порівняно з жінками з ІХС та остеопенією

($p < 0,05$). У жінок з ІХС та остеопенією, при порівнянні з жінками з ІХС та нормальними показниками МЦКТ, спостерігалось достовірне збільшення загального ризику РП (в 1,5 раза, $p < 0,05$).

Клінічна характеристика хворих за даними Сіетлського опитувальника представлена на рис. 3.1.



Примітка. * – вірогідність розбіжностей в порівнянні з хворими без порушень МЦКТ ($p < 0,05$).

Рисунок 3.1 – Клінічна характеристика хворих за даними Сіетлського опитувальника залежно від ступеня порушень МЦКТ.

За результатами Сіетлського опитувальника у пацієток з ІХС у міру прогресування порушень МЦКТ зазначалося більш виражене обмеження фізичної активності за показником PL (на 9,83 % у пацієток з ІХС та остеопенією, на 12,47 % у пацієток з ІХС та остеопорозом в порівнянні з групою з нормальними показниками МЦКТ; $p < 0,001$), зниження стабільності розвитку нападів стенокардії за показником AS (на 12,29 % у пацієток з ІХС та остеопенією, на 17,60 % у пацієток з ІХС та остеопорозом в порівнянні з групою з нормальними показниками МЦКТ; $p < 0,05$) та збільшення частоти розвитку нападів стенокардії за показником AF (на 18,58 % у пацієток з ІХС

та остеопенією, на 19,45 % у пацієток з ІХС та остеопорозом в порівнянні з групою з нормальними показниками МЩКТ; $p < 0,05$).

При порівнянні результатів Сіетльського опитувальника у групах жінок з ІХС, які мали остеопенію та остеопороз, статистично достовірної різниці не виявлено.

Також були досліджені біохімічні показники у жінок в постменопаузальному періоді, хворих на ІХС. Параметри вуглеводного та мінерального обміну хворих представлені в табл. 3.3.

Таблиця 3.3 – Показники ліпідного, вуглеводного та мінерального обміну у хворих з ІХС в залежності від ступеня порушень МЩКТ, Ме (Q_{25} ; Q_{75})

Показник, одиниці виміру	1 група ІХС (n=30)	2 група ІХС +остеопенія (n=33)	3 група ІХС +остеопороз (n=58)
Загальний холестерин, ммоль/л	5,27 (4,42; 6,20)	5,83 (5,13; 6,69)	5,71 (4,99; 6,85)
ЛПНЩ, мкмоль/л	3,46 (2,64; 4,19)	4,27 (2,95; 5,10)	4,15 (3,24; 5,12)*
ЛПВЩ, мкмоль/л	1,34 (1,12; 1,58)	1,31 (1,13; 1,44)	1,29 (1,18; 1,39)
Тригліцериди, мкмоль/л	1,65 (1,29; 2,00)	1,51 (1,19; 2,30)	1,62 (1,33; 1,86)
Глюкоза, ммоль/л	5,80 (5,20; 6,90)	5,90 (5,30; 6,50)	5,50 (5,20; 6,50)
Кальцій, ммоль/л	1,45 (1,13; 2,03)	1,83 (1,28; 2,24)	2,20* (1,31; 2,38)
Фосфор, ммоль/л	0,95 (0,94; 1,02)	1,07 (0,95; 1,12)	0,87 (0,77; 1,03)

Примітка 1. * – вірогідність розбіжностей в порівнянні з хворими без порушень МЩКТ ($p < 0,05$).

У жінок з ІХС та постменопаузальним остеопорозом спостерігалось достовірне підвищення рівня ЛПНЩ порівняно з групою жінок, хворих на ІХС без порушень МЦКТ (на 19,94 %; $p < 0,05$), що можна пояснити характерним для остеопорозу накопиченням окислених ЛПНЩ, які викликають активацію остеобластів, опосередковану ними кальцифікацію судинної стінки і пригнічення мінералізації кістки [161, 162].

Також у хворих на ІХС та ПМОП спостерігались зміни фосфорно-кальцієвого балансу: рівень сироваткового кальцію був достовірно вищий, ніж у хворих на ІХС з нормальним структурно-функціональним станом кісткової тканини (на 51,72 %; $p < 0,05$), що може бути викликано надмірним виходом іонів кальцію у кровоносне русло внаслідок процесів кісткової резорбції при остеопорозі [163].

У жінок з ІХС та остеопенією спостерігалась тенденція до проатерогенного зсуву параметрів ліпідного спектра та змін фосфорно-кальцієвого балансу, проте вони не досягли рівня статистичної значущості.

Наявність взаємозв'язку між клініко-метаболічними особливостями ІХС та станом МЦКТ у постменопаузальному періоді також підтверджується відповідними даними кореляційного аналізу: встановлено наявність взаємозв'язку середньої сили між T-критерієм променевої кістки, 10-річним ризиком розвитку переломів великогомілкової кістки та рівнем глюкози ($r = -0,48$ та $r = +0,49$ відповідно; $p < 0,05$) у групі жінок з ІХС та остеопенією; між Z-критерієм фаланги та рівнем сироваткового кальцію ($r = +0,64$; $p < 0,05$), сироваткового фосфору ($r = -0,57$; $p < 0,05$), між 10-річним ризиком розвитку остеопорозних переломів фаланги та рівнем сироваткового кальцію ($r = -0,49$; $p < 0,05$), сироваткового фосфору ($r = -0,48$; $p < 0,05$), рівнем глюкози ($r = +0,37$; $p < 0,05$) у пацієток з ІХС та остеопорозом.

Таким чином, у пацієток з ІХС, по мірі прогресування порушень МЦКТ (від остеопенії до остеопорозу) спостерігалось достовірне

підвищення 10-річного ризику розвитку переломів за алгоритмом FRAX та Q-fracture, погіршення якості життя за показниками Сіетлського опитувальника (більш виражене обмеження фізичної активності, збільшення частоти та зниження стабільності нападів стенокардії), а також більш виражений проатерогенний зсув ліпідного спектра крові та фосфорно-кальцієвий дисбаланс. Виявлені особливості були максимально виражені в групі хворих з остеопорозом і свідчать про негативний вплив порушень кісткової мінералізації на клініко-метаболічні особливості перебігу ІХС.

3.2 Показники структурно-функціонального стану серця та судин у хворих на ішемічну хворобу серця залежно від стану мінеральної щільності кісткової тканини

Особливості кардіоваскулярного ремоделювання у жінок з ІХС залежно від ступеня порушень МЩКТ представлено в табл. 3.4

Таблиця 3.4 – Структурно-функціональні показники серця та судин у жінок з ІХС в постменопаузальному періоді залежно від ступеня порушень МЩКТ, $M \pm m$; Me (Q25; Q75)

Показник, одиниці виміру	ІХС (n=30)	ІХС+остеопенія (n=33)	ІХС+ остеопороз (n=58)
1	2	3	4
Товщина КІМ правої ЗСА, мм	0,87±0,03	0,92±0,03	1,00±0,02*
Товщина КІМ лівої ЗСА, мм	0,90±0,03	0,96±0,03	1,04±0,03*
Ао, см	2,10 (1,9; 2,6)	2,10 (1,9; 2,6)	2,10 (1,90; 2,40)
ЛПД, см	4,10 (3,70; 4,40)	3,95 (3,60; 4,30)	3,90 (3,60; 4,30)

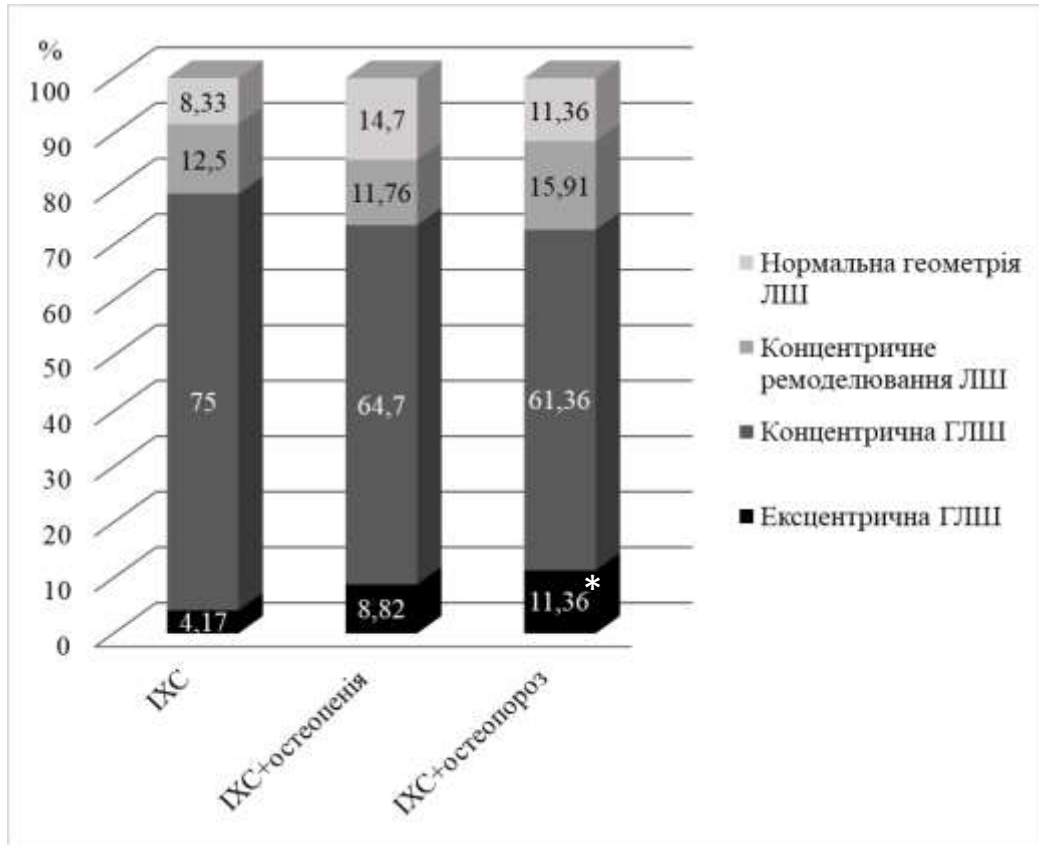
Продовження таблиці 3.4

1	2	3	4
КДР ЛШ, см	4,91 (4,75; 5,15)	5,00 (4,80; 5,20)	4,80 (4,60; 5,00)
КДО ЛШ, мл	115,00 (98,00; 121,00)	115,00 (104,00; 126,00)	117,00 (99,00; 122,00)
КСР ЛШ, см	3,00 (2,97; 3,20)	3,04 (2,80; 3,40)	2,99 (2,20; 4,70)
КСО ЛШ, мл	43,50 (36,00; 47,00)	47,00 (39,00; 52,00)	50,00 (45,00; 60,00)*
ІЖМ ЛШ, мм рт. ст./мл	0,10 (0,10; 0,13)	0,12 (0,07; 0,14)	0,14* (0,13; 0,18)
ТМШПд, см	1,11 (1,06; 1,23)	1,12 (1,01; 1,18)	1,14 (1,10; 1,20)
ТЗСЛШд, см	1,08 (1,02; 1,18)	1,15 (1,03; 1,20)	1,18 (1,10; 1,20)*
ФВ ЛШ, %	62,00 (57,50; 63,00)	58,00 (54,00; 62,00)	57,00 (49,00; 61,00)*
ММЛШ, г	216,00 (194,00; 227,00)	217,00 (170,00; 242,00)	222,00 (198,00; 250,00)
ІММЛШ, г/м ²	107,50 (87,00; 115,00)	113,00 (96,00; 130,00)	112,00 (106,00; 129,00)
ПШд, см	3,00 (2,40; 3,30)	2,70 (2,60; 3,10)	2,80 (2,50; 3,10)
ППд, см	4,40 (3,85; 4,40)	4,00 (3,70; 4,30)	4,10 (3,70; 4,30)
Примітка. * – вірогідність розбіжностей в порівнянні з хворими без порушень МЦКТ (p<0,05).			

Середнє значення товщини КІМ правої та лівої ЗСА в групі з ІХС та остеопенією мало тенденцію до збільшення, а в групі з ІХС та ОП достовірно перевищувало на 14,94 % та 15,56 % відповідні показники в групі з ІХС та нормальною МЩКТ ($p < 0,05$). При цьому у жінок з ІХС та постменопаузальним остеопорозом виявлено збільшення кількості хворих з потовщенням КІМ: 88,33 % проти 30 % в групі жінок з нормальними показниками МЩКТ ($\chi^2=6,42$; $df=1$; $p < 0,05$).

Показники структурно-функціонального стану серця у жінок з ІХС та остеопенією не мали суттєвих відмінностей порівняно з жінками з нормальним станом МЩКТ, проте КСО ЛШ, ІММЛШ, ТЗСЛШд мали тенденцію до збільшення, а ФВ ЛШ – до зменшення. У жінок, хворих на ІХС, коморбідну з постменопаузальним остеопорозом, спостерігалась тенденція до зростання КДО ЛШ, ТМШПд та ІММ ЛШ, а також вірогідне збільшення ТЗСЛШд на 9,26 % та КСО ЛШ на 14,94 % ($p < 0,05$), що свідчить про більший ступінь гіпертрофії лівого шлуночка у даної категорії хворих. ІЖМ ЛШ у хворих з постменопаузальним остеопорозом переважав відповідний показник групи порівняння на 40 % ($p < 0,05$). У хворих на ІХС, поєднану з постменопаузальним остеопорозом, на відміну від групи з ІХС та нормальними показниками МЩКТ, ФВ ЛШ була достовірно нижча на 8,77 % ($p < 0,05$).

Розподіл типів геометричної моделі ЛШ у жінок, хворих на ІХС, залежно від ступеня порушень МЩКТ представлено на рис. 3.2.



Примітка. * – вірогідність розбіжностей в порівнянні з хворими без порушень МЦКТ ($p < 0,05$).

Рисунок 3.2 – Розподіл типів геометрії ЛШ у жінок з ІХС залежно від ступеня порушень МЦКТ.

Встановлено, в групі хворих з ІХС та остеопорозом найбільш прогностично несприятливий тип ремоделювання – ексцентрична гіпертрофія, спостерігається у 11,36 %, концентрична гіпертрофія – у 61,36 %, концентричне ремоделювання – у 15,91 %, нормальна геометрія ЛШ – у 11,36 % пацієнтів. В групі хворих з ІХС та остеопенією ексцентрична гіпертрофія була виявлена у 8,82 %, концентрична гіпертрофія – у 64,7 %, концентричне ремоделювання – у 11,76 %, нормальна геометрія – у 14,70 % пацієнтів. В групі хворих на ІХС без порушень МЦКТ ексцентрична гіпертрофія зустрічалась лише у 4,17 % хворих, концентрична гіпертрофія ЛШ – у 75 % хворих, тоді як концентричне ремоделювання зареєстровано у 23,09 %, а нормальна геометрія ЛШ – у 8,33 %. Отже, серед хворих на ІХС,

поєднану з постменопаузальним остеопорозом, суттєво переважає кількість хворих з ексцентричною гіпертрофією ЛШ, порівняно з хворими без порушень МЦКТ ($\chi^2=5,241$; $df=1$; $p<0,05$).

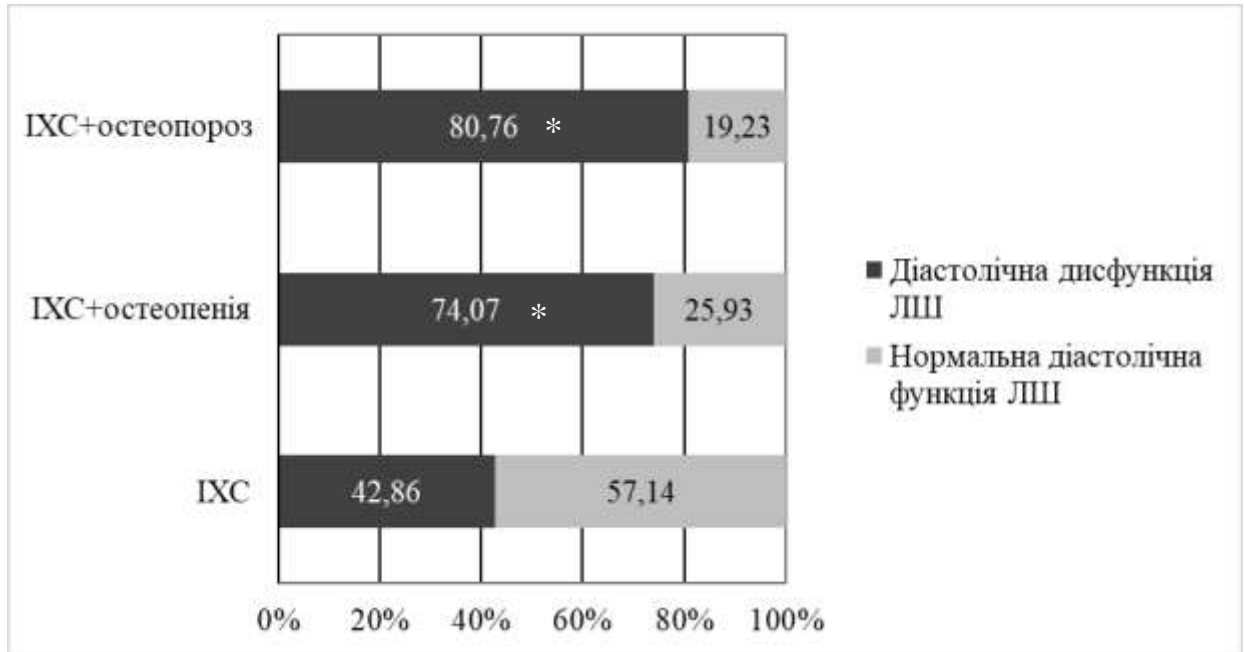
Показники трансмітрального кровотоку у жінок в постменопаузальному періоді, хворих на ІХС, залежно від ступеня порушень МЦКТ наведені в табл. 3.5

Таблиця 3.5 – Показники трансмітрального кровотоку у жінок з ІХС залежно від ступеня порушень МЦКТ, $M\pm m$

Показник, одиниці виміру	ІХС (n=30)	ІХС+остеопенія (n=33)	ІХС+ остеопороз (n=58)
Ve/Va	0,94±0,06	0,87±0,04	0,83±0,04
IVRT, мс	76,71±3,07	78,94±2,72	80,57±1,90
DT, мс	160,00±8,28	188,53±8,14*	193,64±6,38*
Примітка. * – вірогідність розбіжностей в порівнянні з хворими без порушень МЦКТ ($p<0,05$).			

Серед показників трансмітрального кровотоку у жінок з ІХС та порушеннями МЦКТ спостерігалася тенденція до зниження співвідношення Ve/Va та подовження періоду ізвольомічного розслаблення ЛШ порівняно з хворими з ІХС та нормальною МЦКТ, що свідчило про порушення люзитропної функції серця. Час уповільнення раннього діастолічного наповнення ЛШ у хворих зі змінами структури кісткової тканини був достовірно більший за аналогічний показник у групі хворих з ІХС без порушень МЦКТ: на 17,83 % – у групі з ІХС та остеопенією, на 21,03 % – у групі з ІХС та остеопорозом ($p<0,05$).

У жінок з ІХС виявлене збільшення частоти розвитку діастолічної дисфункції ЛШ залежно від ступеня порушень МЦКТ (рис. 3.3).

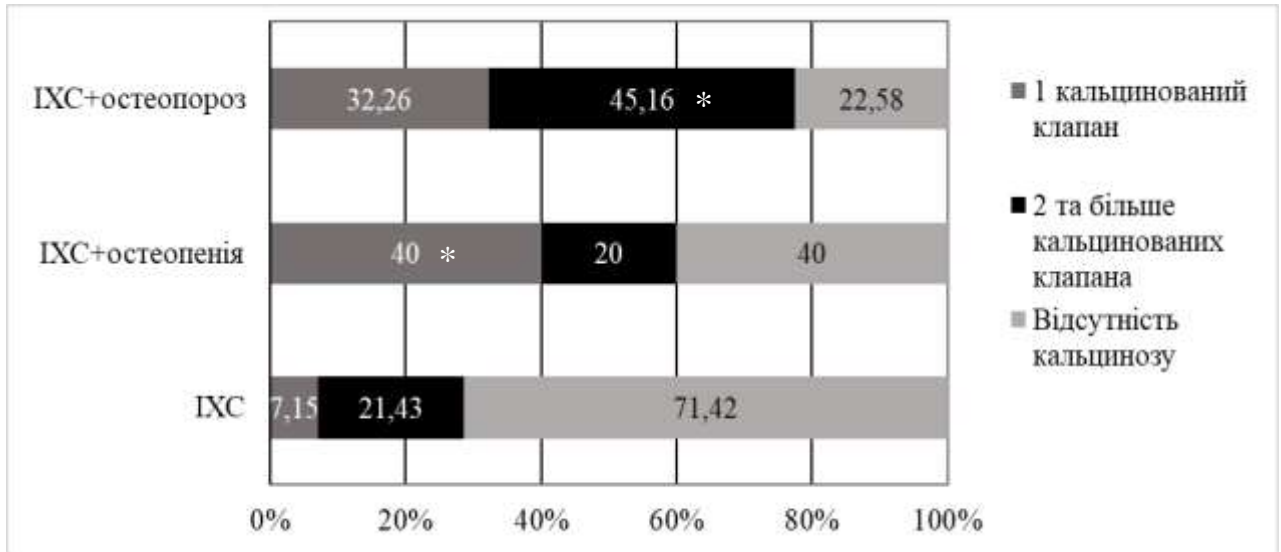


Примітка. * – вірогідність розбіжностей в порівнянні з хворими без порушень МЦКТ ($p < 0,05$).

Рисунок 3.3 – Частота розвитку діастолічної дисфункції ЛШ у жінок з ІХС залежно від ступеня порушення МЦКТ за даними ЕхоКС.

Як видно з рисунку 3.3, розвиток діастолічної дисфункції лівого шлуночка відзначався у 80,76 % у жінок з ІХС та остеопорозом ($\chi^2=5,96$; $df=1$; $p < 0,05$), у 74,07 % у жінок з ІХС та остеопенією ($\chi^2=3,87$; $df=1$; $p < 0,05$) проти 42,86 % у пацієнтів з нормальними показниками кісткового обміну, що свідчить про збільшення частоти у міру прогресування порушень МЦКТ. Проте за типом ДД суттєвої різниці між групами не виявлено: у всіх групах хворих переважала діастолічна дисфункція I типу або порушення релаксації (100 % – в групі хворих на ІХС, 96,3 % – у групі хворих на ІХС з остеопенією, 96,2 % – у групі хворих на ІХС з остеопорозом).

З метою вивчення особливостей серцево-судинного ремоделювання у хворих на ІХС також була визначена наявність або відсутність кальцинозу клапанів серця та великих судин, що дозволяє говорити про збільшення частоти розвитку ектопічної кальцифікації у хворих на ІХС з порушеннями МЦКТ (рис. 3.4).



Примітка. * – вірогідність розбіжностей в порівнянні з хворими без порушень МЦКТ ($p < 0,05$).

Рисунок 3.4 – Частота реєстрації кальцинозу клапанів серця і великих судин у жінок з ІХС залежно від ступеня порушення МЦКТ за даними ЕхоКС.

Як показано на рис. 3.4, кількість хворих, що мають кальциноз клапанів серця і великих судин, достовірно переважала у групах з порушеннями МЦКТ: 77,42 % в групі з остеопорозом ($\chi^2=9,79$; $df=1$; $p < 0,05$); 60 % у групі з остеопенією ($\chi^2=3,77$; $df=1$; $p < 0,05$) проти 28,58 % у групі з нормальними показниками МЦКТ. У міру прогресування порушень МЦКТ спостерігалось збільшення кількості хворих на ІХС, які мали кальциноз двох і більше клапанів, що було максимальним в групі з остеопорозом: 45,16 % ($\chi^2=6,10$; $df=1$; $p < 0,05$) проти 21,43 % в групі з нормальними показниками МЦКТ.

При проведенні кореляційного аналізу у групі жінок з ІХС та остеопенією виявлений прямий кореляційний взаємозв'язок середньої сили між Z-критерієм променевої кістки та КСО ЛШ ($r=+0,61$; $p < 0,05$), КДО ЛШ ($r=+0,63$; $p < 0,05$), між Z-критерієм великогомілкової кістки та діаметром аорти ($r=+0,46$; $p < 0,05$), сильний зворотній кореляційний взаємозв'язок між ІЖМ та T-критерієм великогомілкової кістки ($r=-0,75$; $p < 0,05$), Z-критерієм

променевої кістки ($r=-0,64$; $p<0,05$), Z-критерієм великогомілкової кістки ($r=-0,73$; $p<0,05$). У групі жінок з ІХС та остеопорозом виявлений прямий кореляційний взаємозв'язок середньої сили між T- і Z- критерієм променевої кістки та ФВ ЛШ ($r=+0,42$; $p<0,05$), між 10-річним ризиком розвитку переломів фаланги та ППд ($r=+0,50$; $p<0,05$), між Z- критерієм променевої кістки та КСР ЛШ ($r=+0,61$; $p<0,05$), між 10-річним ризиком розвитку переломів променевої та великогомілкової кісток та ЛПд ($r=+0,43$; $p<0,05$; $r=+0,50$; $p<0,05$ відповідно), між 10-річним ризиком розвитку переломів великогомілкової кістки та ММЛШ ($r=+0,58$; $p<0,05$).

Таким чином, в групі з ІХС та постменопаузальним остеопорозом виявлено вірогідне збільшення товщини КІМ, тенденцію до зростання КДО ЛШ, ТМШП та ІММЛШ, а також достовірно більша товщина ЗСЛШ та КСО ЛШ порівняно з хворими з нормальним станом МЦКТ, що свідчить про більший ступінь гіпертрофії лівого шлуночка та обумовлює достовірне підвищення ІЖМ ЛШ. Подібна спрямованість структурних змін спостерігалась і в групі з остеопенією, проте не досягла рівня статистичної значущості. Слід зазначити, що переважаючим типом у структурі ремоделювання міокарда ЛШ при ІХС у жінок в постменопаузальному періоді як з остеопенією, так і з остеопорозом була концентрична гіпертрофія, проте спостерігалось зростання частоти розвитку ексцентричної гіпертрофії міокарда при наявності супутнього постменопаузального остеопорозу як предиктора дезадаптивного ремоделювання.

У міру прогресування порушень МЦКТ (від остеопенії до остеопорозу) у жінок з ІХС частіше відзначався розвиток діастолічної дисфункції лівого шлуночка 1 типу, що підтверджувалось тенденцією до зниження співвідношення V_e/V_a та подовження періоду ізвольомічного розслаблення ЛШ, достовірним збільшенням часу уповільнення раннього

діастолічного наповнення ЛШ порівняно з хворими з ІХС та нормальною МЦКТ.

У групах хворих з порушеннями МЦКТ достовірно переважала кількість хворих, які мали кальциноз двох і більше клапанів серця, яка була максимальною в групі з остеопорозом. Це можна пояснити надмірною активацією специфічних протеїнів (остеопротегерин, остеокальцин), більш вираженим дисбалансом фосфорно-кальцієвого обміну, що призводить не тільки до порушень процесу біомінералізації кістки, але й до утворення ектопічних кальцифікатів [164, 165].

Отже, отримані нами результати свідчать про наявність загальних патогенетичних механізмів зв'язку між порушеннями процесу остеогенезу, прогресуванням серцево-судинного ремоделювання та розвитком кальцинозу клапанів серця у жінок з ІХС в постменопаузальному періоді.

3.3 Особливості електричної активності міокарда та змін варіабельності серцевого ритму у хворих на ішемічну хворобу серця залежно від стану мінеральної щільності кісткової тканини

Отримані дані за результатами добового моніторингу ЕКГ за Холтером представлені в табл. 3.6.

Таблиця 3.6 – Показники добового моніторингу ЕКГ у хворих з ІХС в залежності від ступеня порушень МЦКТ, $M \pm m$, $Me (Q_{25}; Q_{75})$

Показник, одиниці виміру	1 група ІХС (n=30)	2 група ІХС +остеопенія (n=33)	3 група ІХС +остеопороз (n=58)
1	2	3	4
Середня ЧСС увесь період, уд. за хв.	63,56±2,59	66,35±2,47	68,03±2,00

Продовження таблиці 3.6

1	2	3	4
Середня ЧСС за день, уд. за хв.	64,43±2,92	69,67±2,74	71,45±2,31*
Середня ЧСС вночі, уд. за хв.	54,57±2,34	59,33±2,23	62,00±1,87*
Мінімальна ЧСС увесь період, уд. за хв.	46,78±2,92	49,30±2,29	50,29±1,88
Максимальна ЧСС увесь період, уд. за хв.	104,50±6,81	107,05±3,95	110,48±4,70
Циркадний індекс	1,18±0,03	1,19±0,02	1,17±0,01
Кількість епізодів тахікардії, еп/доб	15 (13;41)	44 (19;135)	43 (7; 70)*
Тахікардії, хвилин	22 (9; 48)	49 (26; 123)	51 (9; 102)*
Шлуночкова екстрасистоля, еп/доб	20,5 (3;36)	60,0 (3; 2242)*	167,5 (14,5;1202)*
Надшлуночкова екстрасистоля, еп/доб	57 (14;174)	67 (13; 212)*	70 (18;162)*
Примітка. * – вірогідність розбіжностей в порівнянні з хворими без порушень МЦКТ (p<0,05).			

У жінок, хворих на ІХС з постменопаузальним остеопорозом, спостерігалось достовірне підвищення ЧСС як у денний (на 11 %; p<0,05), так і в нічний період (на 13,62 %; p<0,05), у порівнянні з хворими на ІХС та нормальною МЦКТ. Виявлені зміни можна пояснити активацією симпатичної ланки вегетативної нервової системи [166].

У пацієток, які мали поєднання ІХС та остеопорозу, спостерігалось достовірне збільшення кількості епізодів тахікардії за добу (у 2,9 раза; p<0,05) та достовірне зростання загальної тривалості епізодів тахікардії за добу (у 2,3 раза; p<0,05) у порівнянні з жінками, хворими на ІХС, без

порушень МЩКТ. У жінок, що мали остеопенію та ІХС, спостерігалась лише тенденція до зростання цих показників.

У жінок, що мали ІХС та порушення МЩКТ (osteopenію та остеопороз), достовірно частіше спостерігались порушення ритму за типом надшлуночкової та шлуночкової екстрасистолії при порівнянні з жінками з ІХС та нормальною МЩКТ. Так, у пацієток з остеопенією кількість епізодів шлуночкової екстрасистолії була більша у 2,9 раза, а епізодів надшлуночкової екстрасистолії – у 1,2 раза ($p < 0,05$), у жінок з остеопорозом – у 8,1 раза та 1,2 раза відповідно ($p < 0,05$).

За показниками, що характеризують ішемічні зміни міокарда (депресія сегмента ST, тривалість депресії ST, епізод максимальної тривалості депресії сегмента ST та максимальна депресія ST), достовірної різниці між досліджуваними групами хворих не виявлено.

Показники варіабельності серцевого ритму, за результатами добового моніторування ЕКГ за Холтером, у хворих на ІХС в залежності від наявності порушень МЩКТ наведені в табл. 3.7.

Таблиця 3.7 – Показники варіабельності серцевого ритму у хворих на ІХС в залежності від ступеня порушень МЩКТ, Me (Q_{25} ; Q_{75})

Показник, одиниці виміру	1 група ІХС (n=30)	2 група ІХС +osteopenія (n=33)	3 група ІХС +osteoporоз (n=58)
1	2	3	4
Активний період			
mRR день, мс	882,00 (847,00; 1043,00)	840,00 (768,00; 1028,00)*	830,00 (765,00; 990,50)*
SDNN _i , мс	61,10 (54,20; 84,00)	50,10 (43,60; 62,00)	51,95 (39,20; 81,00)
RMSSD, мс	26,00 (18,00; 29,00)	25,00 (17,50; 32,50)*	24,50 (16,00; 36,00)*

Продовження таблиці 3.7

1	2	3	4
RMSSD, %	8,50 (3,50; 11,00)	3,90 (0,70; 9,30)	2,55 (0,85; 9,85)*
HRVT, у.о.	28,50 (23,00; 38,30)	27,40 (19,50; 32,70)*	24,20 (19,00; 29,40)*
VLF, мс ²	893,00 (330,00; 1239,50)	898,00 (513,50; 1677,50)	996,00 (530,00; 1273,00)
LF, мс ²	305,00 (134,20; 564,00)	400,50 (224,50; 696,50)	444,00 (254,00; 1007,00)*
HF, мс ²	318,00 (155,00; 473,30)	203,60 (93,00; 320,50)*	140,00 (73,50; 373,00)*
LF/HF	2,20 (1,80; 2,40)	2,50 (1,85; 3,20)	2,50 (2,10; 4,00)
Пасивний період			
mRR ніч, мс	1086,50 (1010,00; 1189,00)	977,00 (924,00; 1117,00)	976,50 (893,50; 1097,50)
SDNNi, мс	68,95 (62,70; 74,20)	57,50 (45,30; 70,00)	51,80 (43,80; 83,60)
RMSSD, мс	41,50 (35,00; 164,50)	39,00 (20,00; 49,00)*	33,50 (24,00; 48,00)*
RMSSD, %	23,05 (12,65; 29,20)	12,95 (2,10; 19,50)	7,50 (2,85; 13,95)
HRVT, у.о.	23,30 (18,30; 23,40)	21,10 (16,30; 25,70)	19,55 (16,10; 24,35)*
VLF, мс ²	1312,00 (712,00; 1938,50)	1490,50 (1099,00; 1927,00)	1282,00 (1112,00; 2054,00)
LF, мс ²	501,50 (203,50; 815,50)	725,00 (448,00; 1067,00)	722,00 (433,00; 2167,00)*
HF, мс ²	555,00 (207,00; 605,00)	471,50 (132,00; 581,00)*	265,50 (147,50; 541,50)*
LF/HF	1,40 (1,30; 1,80)	1,70 (1,30; 3,10)	1,80 (1,12; 2,50)
Примітка. * – вірогідність розбіжностей в порівнянні з хворими без порушень МЦКТ (p<0,05).			

Порівняльний аналіз часових показників варіабельності серцевого ритму виявив зниження загальної варіабельності серцевого ритму за показником RMSSD як в активому, так і в пасивному періодах – на 4 % та на 6,4 % відповідно (p<0,05) у жінок з ІХС та остеопенією порівняно з хворими на ІХС

без порушень МЦКТ. У хворих на ІХС з остеопорозом встановлено більша кількість змін показників ВСР: вірогідне зменшення сумарної активності за показником середньої тривалості інтервалу RR (mRR) на 6,2 % в активному періоді ($p < 0,05$); середньоквадратичного відхилення різниці послідовних інтервалів NN (RMSSD) на 6,1 % в активному періоді та на 23,9 % у пасивному періоді; за RMSSD, вираженому у відсотках, достовірна різниця склала 3,3 раза в активному періоді ($p < 0,05$); за триангулярним індексом (HRVT) – на 17,8 % в активному періоді та на 19,2 % в пасивному періоді ($p < 0,05$) порівняно з хворими на ІХС без порушень МЦКТ.

При порівнянні хворих на ІХС з остеопенією та остеопорозом спостерігались більш виражені порушення вегетативної регуляції серцевої діяльності у жінок з ІХС та ПМОП, проте ця різниця не досягла рівня статистичної достовірності.

Відмічені особливості вегетативного статусу хворих з ІХС зі зниженою МЦКТ можуть мати несприятливе прогностичне значення у цієї категорії хворих, оскільки доведено, що низька ВСР асоціюється з високим ризиком розвитку аритмій і раптової серцевої смерті [167].

За результатами спектрального аналізу варіабельності серцевого ритму у пацієток з ІХС та остеопенією спостерігалась лише тенденція до зростання низькочастотних показників (VLF та LF) та достовірне зниження HF як в активному, так і в пасивному періоді (в 1,6 раза та в 1,2 раза відповідно; $p < 0,05$). Тоді як у хворих з ІХС та остеопорозом спостерігалось достовірне збільшення показника низьких частот (LF) на 44,3 % вдень і на 44 % вночі ($p < 0,05$), що відображає активацію симпатичної ланки вегетативної нервової системи, та тенденція до зростання показника дуже низьких частот (VLF). Також було виявлено зниження HF в 2,3 раза в активному періоді та в 2,1 раза в пасивному періоді ($p < 0,05$), що вказує на пригнічення парасимпатичних впливів на серцеву діяльність.

Крім того, у хворих з коморбідною патологією спостерігалась тенденція до збільшення співвідношення LF/HF – найбільш чутливого показника вегетативного балансу, що вказує на вегетативний дисбаланс за рахунок пригнічення парасимпатичної системи і компенсаторну активацію симпатичної ланки вегетативної регуляції.

Отримані дані також підтверджуються даними кореляційного аналізу: у групі жінок з ІХС та остеопенією було встановлено наявність прямого кореляційного взаємозв'язку середньої сили між Т-критерієм великогомілкової кістки та mRR ($r=+0,53$; $p<0,05$), RMSSD ($r=+0,56$; $p<0,05$) в активному періоді, mRR в пасивному періоді ($r=+0,57$; $p<0,05$), між Z-критерієм променевої кістки та mRR ($r=+0,65$; $p<0,05$), RMSSD ($r=+0,52$; $p<0,05$) в активному періоді, mRR в пасивному періоді ($r=+0,71$; $p<0,05$), між Z-критерієм великогомілкової кістки та mRR ($r=+0,56$; $p<0,05$), RMSSD ($r=+0,57$; $p<0,05$) в активному періоді, mRR в пасивному періоді ($r=+0,66$; $p<0,05$), між 10-річним ризиком розвитку переломів променевої кістки та LF у пасивному періоді ($r=+0,61$; $p<0,05$), між 10-річним ризиком розвитку переломів великогомілкової кістки та співвідношенням LF/HF в активному періоді ($r=+0,54$; $p<0,05$); наявність зворотнього кореляційного взаємозв'язку між Т-критерієм фаланги та співвідношенням LF/HF в пасивному періоді ($r=-0,61$; $p<0,05$), між Т-критерієм променевої кістки та LF у пасивному періоді ($r=-0,53$; $p<0,05$), 10-річним ризиком розвитку переломів великогомілкової кістки та mRR в активному періоді ($r=-0,66$; $p<0,05$), HF в активному періоді ($r=-0,53$; $p<0,05$), та mRR в пасивному періоді ($r=-0,74$; $p<0,05$).

У групі хворих на ІХС з остеопорозом було виявлено наявність прямого взаємозв'язку середньої сили між Т-критерієм фаланги та показником RMSSD в пасивному періоді ($r=+0,58$; $p<0,05$), Z-критерієм фаланги та RMSSD в пасивному періоді ($r=+0,61$; $p<0,05$); наявність зворотнього взаємозв'язку між Т-критерієм фаланги та LF в пасивному періоді ($r=-0,64$;

$p < 0,05$), Z-критерієм променевої кістки та VLF в пасивному періоді ($r = -0,57$; $p < 0,05$), 10-річним ризиком розвитку переломів променевої кістки та RMSSD в активному періоді ($r = -0,50$; $p < 0,05$), 10-річним ризиком розвитку переломів великогомілкової кістки та RMSSD в активному періоді ($r = -0,64$; $p < 0,05$).

Таким чином, у жінок в постменопаузальному періоді перебіг ІХС на тлі остеопенічного синдрому характеризується розвитком симпатопарасимпатичного дисбалансу ВНС у бік активації СНС, вираженість якого залежить від ступеня втрати кісткової маси. Тому вплив на стан вегетативної регуляції може бути превентивною мірою не лише щодо поліпшення перебігу ІХС, але і покращення стану МЦКТ.

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях та викладені у доповідях [168 – 177].

РОЗДІЛ 4
КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНА РОЛЬ БІОМАРКЕРІВ КІСТКОВОГО
ТА СУДИННОГО РЕМОДЕЛЮВАННЯ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ
ХВОРОБУ СЕРЦЯ, КОМОРБІДНУ З ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНИМ
ОСТЕОПОРОЗОМ

4.1 Зміни рівня біомаркерів кісткового та судинного ремоделювання у хворих на ішемічну хворобу серця залежно від ступеня остеодefіциту

Рівні біомаркерів кісткового та серцево-судинного ремоделювання у жінок з ІХС в постменопаузальному періоді залежно від стану МЦКТ представлено в табл. 4.1.

Таблиця 4.1 – Рівні біомаркерів у жінок з ІХС в постменопаузальному періоді залежно від ступеня порушень МЦКТ, Me (Q25; Q75)

Показник, одиниці виміру	Контрольна група (n =30)	ІХС (n =30)	ІХС +остеопенія (n =33)	ІХС +остеопороз (n =58)
Остеокальцин, нг/мл	14,24 (12,54; 17,12)	15,66 (12,75; 18,04)	16,55 (9,95; 25,51) #*	17,02 (14,30; 30,26) #*
Остеопротеге- рин, пг/мл	216,85 (170,58; 231,35)	221,69 (213,40; 232,74)	227,90 (196,82; 241,02) #	232,39 (209,60; 248,62) #*
ВЕФР-А, пг/мл	105,96 (102,66; 119,74)	119,84 (77,05; 225,21)	190,19 (89,53; 253,86) #	253,04 (103,32; 379,56) #*
Гомоцистеїн, ммоль/мл	10,11 (9,16; 11,08)	11,18 (10,03;12,83)	12,01 (10,26;14,48) #	14,38 (13,53;20,09) #*
Примітка 1. # – вірогідність відмінностей у порівнянні зі здоровими особами. Примітка 2.* – вірогідність відмінностей у порівнянні з хворими без порушень МЦКТ (p<0,05).				

У жінок з ІХС та порушеннями МЩКТ, у порівнянні зі здоровими особами та жінками з ІХС і нормальними показниками МЩКТ, спостерігалось підвищення рівня остеокальцину: у групі жінок з ІХС та остеопенією – на 16,22 % та на 5,68 % відповідно, у групі жінок з ІХС та остеопорозом – на 19,52 % та на 8,68 % відповідно ($p < 0,05$).

Рівень остеопротегерину також підвищувався у порівнянні зі здоровими особами: на 5,10 % – у групі жінок з ІХС та остеопенією, на 7,17 % – у групі жінок з ІХС та остеопорозом ($p < 0,05$). При порівнянні з жінками з ІХС і нормальними показниками МЩКТ у групі жінок з ІХС та остеопорозом було виявлено достовірне підвищення рівня остеопротегерину – на 4,83 % ($p < 0,05$), проте в групі жінок з ІХС та остеопенією спостерігалась лише тенденція до зростання рівня вказаного біомаркера.

У нашому дослідженні виявлено підвищення рівня ВЕФР-А: в 1,8 раза – у групі жінок з ІХС та остеопенією, у 2,4 раза – у групі жінок з ІХС та остеопорозом у порівнянні зі здоровими особами. У хворих на ІХС з остеопорозом рівень ВЕФР вірогідно переважав аналогічний показник у групі з ІХС і нормальними показниками МЩКТ в 2,1 раза ($p < 0,05$), тоді як в групі з остеопенією мав лише тенденцію до збільшення у порівнянні з хворими на ІХС.

Спостерігалось зростання рівня гомоцистеїну: на 18,79 % у групі жінок з ІХС та остеопенією, на 42,24 % у групі жінок з ІХС та остеопорозом у порівнянні зі здоровими особами. Відмічено тенденцію до його збільшення у групі хворих на ІХС та остеопенію та вірогідне збільшення на 28,62 % у групі жінок з ІХС та остеопорозом при порівнянні з групою хворих на ІХС з нормальними показниками МЩКТ ($p < 0,05$).

При порівнянні рівня кісткових та судинних біомаркерів у групі жінок з ІХС та остеопенією та у групі з ІХС та остеопорозом спостерігалась тенденція до їх зростання, проте достовірної різниці не виявлено.

Отже, наявність порушень МЦКТ (остеопенії та остеопорозу) на тлі ІХС у жінок в постменопаузальному періоді характеризується підвищенням рівня біомаркерів кісткового та серцево-судинного ремоделювання (остеопротегерину, остекальцину, ВЕФР-А, гомоцистеїну), що вказує на порушення нормальних процесів кісткоутворення на тлі менопаузи та можливий розвиток судинних порушень у вказаній категорії жінок. При цьому негативні зміни були максимально виражені в групі хворих з ІХС та остеопорозом.

4.2 Взаємозв'язок біомаркерів кісткового та судинного ремоделювання зі станом мінеральної щільності кісткової тканини, клініко-метаболічними, вегетативними та структурно-функціональними особливостями у хворих на ішемічну хворобу серця, коморбідну з постменопаузальним остеопорозом

Для виявлення наявних зв'язків біомаркерів кісткового та судинного ремоделювання з клінічним перебігом, індикаторами кардіоваскулярного ремоделювання, ектопічної активності серця, ішемічними та вегетативними порушеннями у хворих на ІХС, асоційовану з порушеннями МЦКТ, проведено кореляційний аналіз. Дані про взаємозв'язок біомаркерів кісткового та судинного ремоделювання з показниками ліпідного, вуглеводного та мінерального обміну у хворих на ІХС, поєднану з остеопенією, наведені в табл. 4.2.

Таблиця 4.2 – Взаємозв'язок біомаркерів кісткового та судинного ремоделювання з клініко-метаболічними характеристиками у хворих на ІХС, поєднану з остеопенією, г

Показник, одиниці виміру	Остеокальцин, нг/мл	Остеопро- тегерин, пг/мл	ВЕФР-А, пг/мл	Гомоцисте- їн, ммоль/мл
ЗХС, ммоль/л	+0,16	+0,51*	+0,25	+0,16
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	+0,13	+0,55*	+0,23	-0,14
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	+0,13	-0,36*	+0,23	-0,45*
ТГ, ммоль/л	-0,07	+0,01	-0,16	-0,21
Глюкоза, ммоль/л	-0,23	-0,26	+0,45*	+0,35*
Кальцій, ммоль/л	-0,23	-0,23	+0,40*	+0,36*
Фосфор, ммоль/л	-0,33*	-0,40*	-0,43*	-0,16
Примітка. * – статистично достовірний кореляційний зв'язок ($p < 0,05$).				

При проведенні кореляційного аналізу зв'язку між рівнем біомаркерів кісткового і судинного ремоделювання та показниками ліпідного, вуглеводного і мінерального обміну у хворих на ІХС, поєднану з остеопенією, виявлено достовірний прямий зв'язок середньої сили між рівнем ВЕФР-А та рівнем глюкози ($r = +0,45$; $p < 0,05$), рівнем сироваткового кальцію ($r = +0,40$; $p < 0,05$), між рівнем гомоцистеїну та рівнем глюкози ($r = +0,35$; $p < 0,05$), рівнем сироваткового кальцію ($r = +0,36$; $p < 0,05$), прямий зв'язок середньої сили між рівнем остеопротегерину та показниками ліпідного спектра: ЗХС ($r = +0,51$; $p < 0,05$), ХС ЛПНЩ ($r = +0,55$; $p < 0,05$), а також достовірний зворотній зв'язок середньої сили між рівнем ЛПВЩ та рівнем остеопротегерину ($r = -0,36$; $p < 0,05$), рівнем гомоцистеїну ($r = -0,45$; $p < 0,05$), між рівнем сироваткового фосфору та рівнем остеокальцину ($r = -0,33$; $p < 0,05$), остеопротегерину ($r = -0,40$; $p < 0,05$), ВЕФР-А ($r = -0,43$; $p < 0,05$).

Дані про взаємозв'язок біомаркерів кісткового та судинного ремоделювання з показниками ліпідного, вуглеводного та мінерального обміну у хворих на ІХС, поєднану з остеопорозом, наведені в табл. 4.3.

Таблиця 4.3 – Взаємозв'язок біомаркерів кісткового та судинного ремоделювання з клініко-метаболічними характеристиками у хворих на ІХС, поєднану з остеопорозом, г

Показник, одиниці виміру	Остеокальцин, нг/мл	Остеопро- тегерин, пг/мл	ВЕФР-А, пг/мл	Гомоцистеї н, ммоль/мл
ЗХС, ммоль/л	-0,09	-0,15	-0,08	+0,18
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	-0,05	+0,35*	-0,16	+0,27*
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	-0,01	+0,24	-0,26*	-0,15
ТГ, ммоль/л	-0,15	-0,19	-0,14	-0,10
Глюкоза, ммоль/л	-0,04	-0,23	+0,18	+0,15
Кальцій, ммоль/л	-0,35*	-0,27*	0,04	+0,41*
Фосфор, ммоль/л	-0,12	-0,05	+0,17	-0,54*
Примітка. * – статистично достовірний кореляційний зв'язок ($p < 0,05$).				

При проведенні кореляційного аналізу зв'язку між рівнем біомаркерів кісткового та судинного ремоделювання та показниками ліпідного, вуглеводного і мінерального обміну у хворих на ІХС, поєднану з остеопорозом, виявлено достовірний прямий зв'язок середньої сили між рівнем ХС ЛПНЩ та рівнем остеопро-тегерину ($r = +0,35$; $p < 0,05$), рівнем гомоцистеїну ($r = +0,27$; $p < 0,05$), між рівнем сироваткового кальцію та гомоцистеїну ($r = +0,41$; $p < 0,05$) а також достовірний зворотний зв'язок середньої сили між рівнем сироваткового кальцію та остеокальцину ($r = -0,35$; $p < 0,05$), остеопро-тегерину ($r = -0,27$; $p < 0,05$), між рівнем ХС ЛПВЩ та ВЕФР-А ($r = -0,26$; $p < 0,05$), між рівнем сироваткового фосфору та гомоцистеїну ($r = -0,54$; $p < 0,05$).

Отже, у хворих на ІХС, коморбідну з порушеннями МЦКТ, підвищення рівня кісткових та судинних біомаркерів асоціюється з проатерогенними змінами ліпідного спектра, порушенням обміну глюкози та дисбалансом фосфорно-кальцієвого обміну.

Дані про взаємозв'язок рівня біомаркерів кісткового та судинного ремоделювання з показниками мінеральної щільності кісткової тканини за даними ультразвукової остеоденситометрії та 10-річним ризиком розвитку остеопорозних переломів у хворих на ІХС, поєднану з остеопенією, наведені в табл. 4.4.

Таблиця 4.4 – Взаємозв'язок рівня біомаркерів кісткового та судинного ремоделювання з показниками МЦКТ та 10-річним РП у хворих на ІХС, поєднану з остеопенією, г

Показник, одиниці виміру	Остеокал ьцин, нг/мл	Остеопро тегерин, пг/мл	ВЕФР-А, пг/мл	Гомоцист еїн, ммоль/мл
Т-критерій phalanx, SD	+0,19	-0,27	-0,21	-0,13
Т-критерій radius, SD	-0,09	-0,45*	-0,20	+0,03
Т-критерій tibia, SD	+0,04	+0,23	-0,20	+0,03
Z-критерій phalanx, SD	+0,19	-0,21	-0,11	+0,04
Z-критерій radius, SD	+0,03	-0,60**	-0,10	+0,24
Z-критерій tibia, SD	-0,01	+0,17	-0,11	+0,09
Ризик переломів phalanx, %	-0,26	+0,35*	+0,13	+0,15
Ризик переломів radius, %	+0,11	+0,46*	+0,18	+0,05
Ризик переломів tibia, %	+0,19	-0,11	+0,19	+0,23
Примітка. *, ** – статистично достовірний кореляційний зв'язок ($p < 0,05$; $p < 0,01$).				

Кореляційні зв'язки між рівнем остеопротегерину та Т-критерієм променевої кістки ($r = -0,45$; $p < 0,05$), Z-критерієм променевої кістки ($r = -0,60$;

$p < 0,05$), 10-річним ризиком розвитку остеопорозних переломів фаланги ($r = +0,35$; $p < 0,05$) та променевої кістки ($r = +0,46$; $p < 0,05$) свідчать про протективний вплив підвищення рівня остеопротегерину у жінок, хворих на ІХС, асоційовану з остеопенією.

Дані про взаємозв'язок рівня біомаркерів кісткового та судинного ремоделювання з показниками мінеральної щільності кісткової тканини за даними ультразвукової остеоденситометрії та 10-річним ризиком розвитку остеопорозних переломів у хворих на ІХС, поєднану з остеопорозом, наведені в табл. 4.5.

Таблиця 4.5 – Взаємозв'язок рівня біомаркерів кісткового та судинного ремоделювання з показниками МЦКТ та 10-річним РП у хворих на ІХС, поєднану з остеопорозом, г

Показник, одиниці виміру	Остеокаль цин, нг/мл	Остеопро тегерин, пг/мл	ВЕФР-А, пг/мл	Гомоцист еїн, ммоль/мл
Т-критерій phalanx, SD	-0,19	+0,16	-0,11	+0,06
Т-критерій radius, SD	-0,04	-0,53**	+0,24	-0,01
Т-критерій tibia, SD	+0,10	+0,01	-0,02	+0,01
Z-критерій phalanx, SD	-0,05	+0,03	-0,17	+0,20
Z-критерій radius, SD	+0,09	-0,47**	+0,12	-0,01
Z-критерій tibia, SD	+0,11	-0,03	-0,09	+0,02
Ризик переломів phalanx, %	+0,07	-0,14	+0,21	-0,15
Ризик переломів radius, %	-0,04	+0,48**	-0,19	+0,14
Ризик переломів tibia, %	+0,08	-0,14	-0,08	+0,25
Примітка. *, ** – статистично достовірний кореляційний зв'язок ($p < 0,05$; $p < 0,01$).				

Кореляційні зв'язки між рівнем остеопротегерину та Т-критерієм променевої кістки ($r = -0,53$; $p < 0,05$), Z-критерієм променевої кістки ($r = -0,47$; $p < 0,05$), 10-річним ризиком розвитку остеопорозних переломів променевої

кістки ($r=+0,46$; $p<0,05$) свідчать про посилення процесів кісткової резорбції у жінок, хворих на ІХС, асоційовану з остеопорозом, що мають підвищений рівень остеопротегерину.

Дані про взаємозв'язок кісткових та судинних біомаркерів з показниками кардіоваскулярного ремоделювання у хворих на ІХС, поєднану з остеопенією, наведені в табл. 4.6.

Таблиця 4.6 – Взаємозв'язок кісткових та судинних біомаркерів з показниками кардіоваскулярного ремоделювання у хворих на ІХС, поєднану з остеопенією, г

Показник, одиниці виміру	Остеокальц ин, нг/мл	Остеопроте герин, пг/мл	ВЕФР-А, пг/мл	Гомоцистеї н, ммоль/мл
1	2	3	4	5
Ао, см	-0,16	-0,08	+0,20	+0,04
ЛПД, см	+0,02	+0,02	-0,06	+0,07
КДР ЛШ, см	+0,01	-0,22	-0,03	-0,13
КДО ЛШ, мл	+0,12	-0,43*	-0,17	-0,02
КСР ЛШ, см	+0,21	-0,03	-0,21	-0,10
КСО ЛШ, мл	+0,09	-0,46*	-0,04	-0,04
ІЖМ ЛШ, мм рт. ст./мл	+0,31	+0,38*	-0,28	+0,29
ФВ ЛШ, %	-0,12	+0,12	-0,16	+0,20
ММЛШ, г	+0,12	+0,10	-0,07	-0,04
ІММЛШ, г/м ²	-0,29	+0,20	-0,13	+0,05
ПШД, см	-0,32	+0,28	-0,13	+0,15
ППД, см	+0,08	-0,28	+0,03	-0,10
VE/VA	-0,15	-0,04	-0,19	+0,32
IVRT, мс	-0,27	+0,43*	-0,02	+0,34*
DT, мс	-0,20	-0,23	-0,19	+0,10
ТКІМ правої ЗСА, мм	+0,08	+0,34*	-0,20	+0,46*
ТКІМ лівої ЗСА, мм	+0,33*	+0,25	+0,07	+0,07
Примітка. * – статистично достовірний кореляційний зв'язок ($p<0,05$).				

При вивченні показників кардіоваскулярного ремоделювання та функціональних характеристик серця у хворих на ІХС, поєднану з остеопенією, виявлено достовірний від'ємний кореляційний зв'язок середньої сили між рівнем остеопротегерину та КДО ЛШ ($r=-0,43$; $p<0,05$), КСО ЛШ ($r=-0,46$; $p<0,05$), а також прямий кореляційний зв'язок середньої сили між рівнем остеопротегерину та ІЖМ ЛШ ($r=+0,38$; $p<0,05$), IVRT ЛШ ($r=+0,43$; $p<0,05$), між рівнем гомоцистеїну та IVRT ЛШ ($r=+0,34$; $p<0,05$), між ТКІМ правої ЗСА та рівнем остеопротегерину ($r=+0,34$; $p<0,05$), гомоцистеїну ($r=+0,46$; $p<0,05$), між ТКІМ лівої ЗСА та рівнем остеокальцину ($r=+0,33$; $p<0,05$). Отримані дані свідчать про участь кісткових та судинних біомаркерів у розвитку діастолічної дисфункції міокарда ЛШ та змін стану КІМ у хворих на ІХС із супутнім порушенням МЦКТ.

Дані про взаємозв'язок кісткових та судинних біомаркерів з показниками кардіоваскулярного ремоделювання у хворих на ІХС, поєднану з остеопорозом, наведені в табл. 4.7.

Таблиця 4.7 – Взаємозв'язок кісткових та судинних біомаркерів з показниками кардіоваскулярного ремоделювання у хворих на ІХС, поєднану з остеопорозом, r

Показник, одиниці виміру	Остеокаль цин, нг/мл	Остеопроте герин, пг/мл	ВЕФР-А, пг/мл	Гомоцистеї н, ммоль/мл
Ао, см	+0,15	+0,09	-0,04	+0,04
ЛПД, см	+0,08	-0,08	-0,03	+0,30*
КДР ЛШ, см	-0,09	+0,04	+0,10	+0,50*
КДО ЛШ, мл	+0,12	+0,05	+0,34*	+0,41*
КСР ЛШ, см	-0,07	+0,38*	-0,45*	-0,05
КСО ЛШ, мл	-0,20	+0,46*	-0,10	+0,70*
ІЖМ ЛШ, мм рт. ст./мл	+0,10	-0,05	-0,35	-0,80

Продовження таблиці 4.7

1	2	3	4	5
ФВ ЛШ, %	-0,01	-0,22	+0,08	-0,22
ММЛШ, г	-0,09	-0,10	-0,02	-0,24
ІММЛШ, г/м ²	+0,16	+0,25	+0,35*	+0,35*
ПШД, см	-0,21	-0,05	+0,11	+0,09
ППД, см	-0,05	-0,19	+0,21	+0,57*
VE/VA	-0,07	-0,14	+0,01	+0,23
IVRT, мс	-0,08	-0,19	+0,24	+0,49*
DT, мс	+0,11	-0,01	-0,25	-0,05
ТКІМ правої ЗСА, мм	+0,57*	+0,30*	+0,21	-0,20
ТКІМ лівої ЗСА, мм	-0,01	+0,32*	+0,67**	+0,54*
Примітка. * – статистично достовірний кореляційний зв'язок (p<0,05).				

При вивченні показників кардіоваскулярного ремоделювання та функціональних характеристик серця у хворих на ІХС, поєднану з остеопорозом, виявлено достовірний прямий кореляційний зв'язок середньої сили рівня остеокальцину та ТКІМ правої ЗСА ($r=+0,57$; $p<0,05$), рівня остеопротегерину з КСР ЛШ ($r=+0,38$; $p<0,05$), КСО ЛШ ($r=+0,46$; $p<0,05$), ТКІМ правої та лівої ЗСА ($r=+0,30$ та $r=+0,32$ відповідно; $p<0,05$), рівня ВЕФР-А та КДО ЛШ ($r=+0,34$; $p<0,05$), ІММ ЛШ ($r=+0,35$; $p<0,05$), ТКІМ лівої ЗСА ($r=+0,67$; $p<0,05$), прямий сильний зв'язок рівня гомоцистеїну з КСО ЛШ ($r=+0,70$; $p<0,05$) та прямий зв'язок середньої сили – з розміром порожнини ЛП та ПП у діастолу ($r=+0,30$ та $r=+0,57$ відповідно; $p<0,05$), КДР ЛШ ($r=+0,50$; $p<0,05$), КДО ЛШ ($r=+0,41$; $p<0,05$), ІММ ЛШ ($r=+0,35$; $p<0,05$), IVRT ЛШ ($r=+0,49$; $p<0,05$), ТКІМ лівої ЗСА ($r=+0,54$; $p<0,05$), зворотній зв'язок середньої сили між рівнем ВЕФР-А та КСР ЛШ ($r=-0,45$; $p<0,05$). Отримані дані свідчать про участь кісткових та судинних біомаркерів у розвитку та прогресуванні кардіоваскулярного та судинного ремоделювання у хворих на ІХС із супутнім ПМОП.

При проведенні кореляційного аналізу взаємозв'язків рівня біомаркерів кісткового та судинного ремоделювання з проявами ектопічної активності серця та ішемічними змінами міокарда у хворих на ІХС, коморбідну з остеопенією та остеопорозом, статистично достовірних кореляційних взаємозв'язків не виявлено.

Дані про взаємозв'язок рівня біомаркерів кісткового та судинного ремоделювання з показниками варіабельності серцевого ритму у хворих на ІХС із супутньою остеопенією наведені в табл. 4.8.

Таблиця 4.8 – Взаємозв'язок рівня біомаркерів кісткового та судинного ремоделювання з показниками варіабельності серцевого ритму у хворих на ІХС із супутньою остеопенією, г

Показник, одиниці вимірювання	Остеокальцин, нг/мл	Остеопротегерин, пг/мл	ВЕФР- А, пг/мл	Гомоцистеїн, ммоль/мл
1	2	3	4	5
Активний період				
mRR день	+0,34*	+0,18	-0,08	+0,43*
SDNNi, мс	+0,41*	-0,31	+0,11	+0,20
RMSSD, мс	-0,53*	-0,17	-0,28	-0,61*
RMSSD, %	-0,49*	-0,20	-0,26	-0,76*
HRVT	+0,19	-0,10	-0,14	+0,07
VLF, мс ²	+0,14	-0,06	+0,01	+0,08
LF, мс ²	+0,35*	-0,05	-0,26	+0,41*
HF, мс ²	-0,50*	-0,10	-0,29	-0,58*
LF/HF	-0,03	+0,02	+0,27	-0,48*
Пасивний період				
mRR ніч	+0,11	+0,30	-0,08	+0,48*
SDNNi, мс	+0,32	-0,12	-0,01	+0,16

Продовження таблиці 4.8

1	2	3	4	5
RMSSD, мс	+0,20	-0,15	-0,08	-0,46*
RMSSD, %	+0,07	-0,16	+0,06	-0,36*
HRVT	+0,27	-0,42*	+0,04	+0,15
VLF, мс ²	+0,32	-0,21	+0,08	-0,19
LF, мс ²	+0,34*	-0,27	+0,13	-0,24
HF, мс ²	+0,09	-0,31	+0,16	-0,46*
LF/HF	-0,02	+0,15	-0,25	-0,33*
Примітка. * – статистично достовірний кореляційний зв'язок (p<0,05).				

Вивчення взаємозв'язку варіабельності серцевого ритму у хворих на ІХС, асоційовану з остеопенією, показало, що рівень остеокальцину із середньою силою корелював із часовими показниками ВСР: mRR ($r=+0,34$; $p<0,05$), SDNNi ($r=+0,41$; $p<0,05$) та RMSSD в активному періоді ($r=-0,53$; $p<0,05$) та зі спектральними показниками ВСР: LF ($r=+0,35$; $p<0,05$) та HF ($r=-0,50$; $p<0,05$) в активному періоді, а рівень гомоцистеїну в активному періоді мав сильний зворотній кореляційний зв'язок з RMSSD ($r=-0,76$; $p<0,05$), зворотній середньої сили – з HF ($r=-0,58$; $p<0,05$) та співвідношенням LF/HF ($r=-0,48$; $p<0,05$), прямий середньої сили – з mRR ($r=+0,43$; $p<0,05$) та LF ($r=+0,41$; $p<0,05$). У пасивному періоді було встановлено наявність прямого кореляційного зв'язку середньої сили між рівнем остеокальцину та LF ($r=+0,34$; $p<0,05$), між рівнем гомоцистеїну та mRR ($r=+0,48$; $p<0,05$) та зворотнього кореляційного зв'язку середньої сили між рівнем гомоцистеїну RMSSD ($r=-0,46$; $p<0,05$), остеопротегерину та HRVT ($r=-0,42$; $p<0,05$), HF ($r=-0,46$; $p<0,05$) та співвідношенням LF/HF ($r=-0,33$; $p<0,05$).

Дані про взаємозв'язок рівня біомаркерів кісткового та судинного ремоделювання з показниками варіабельності серцевого ритму у хворих на ІХС із супутнім остеопорозом наведені в табл. 4.9.

Таблиця 4.9 – Взаємозв'язок рівня біомаркерів кісткового та судинного ремоделювання з показниками варіабельності серцевого ритму у хворих на ІХС із супутнім остеопорозом, г

Показник, одиниці вимірювання	Остеокальцин, нг/мл	Остеопротегерин, пг/мл	ВЕФР- А, пг/мл	Гомоцистеїн, ммоль/мл
1	2	3	4	5
Активний період				
mRR день	+0,28*	+0,03	-0,26*	+0,29*
SDNNi, мс	+0,05	-0,12	-0,24	+0,13
RMSSD, мс	+0,10	-0,06	-0,38*	+0,10
RMSSD, %	+0,04	+0,10	-0,41*	-0,01
HRVT	-0,03	-0,08	-0,19	+0,06
VLF, мс ²	-0,07	-0,22	-0,01	+0,06
LF, мс ²	-0,10	+0,01	+0,09	-0,16
HF, мс ²	+0,07	+0,15	+0,04	-0,25
LF/HF	-0,08	-0,30	-0,27*	+0,21
Пасивний період				
mRR ніч	+0,17	-0,01	-0,23	+0,22
SDNNi, мс	+0,17	-0,16	+0,27	+0,07
RMSSD, мс	+0,18	-0,09	+0,25	+0,12
RMSSD, %	+0,24	-0,37	-0,29*	+0,02
HRVT	+0,08	-0,33	+0,33*	-0,15
VLF, мс ²	+0,27*	-0,03	+0,10	+0,38*
LF, мс ²	+0,27*	+0,28*	-0,15	-0,04
HF, мс ²	+0,12	+0,14	-0,09	-0,17
LF/HF	-0,08	-0,01	+0,11	+0,25
Примітка. * – статистично достовірний кореляційний зв'язок (p<0,05).				

При вивченні взаємозв'язку варіабельності серцевого ритму у хворих на ІХС, асоційовану з остеопорозом, в активному періоді було встановлено наявність прямого кореляційного зв'язку між mRR та рівнем остеокальцину ($r=+0,28$; $p<0,05$), гомоцистеїну ($r=+0,29$; $p<0,05$), зворотнього кореляційного зв'язку середньої сили між рівнем ВЕФР-А та mRR ($r=-0,26$; $p<0,05$), RMSSD ($r=-0,41$; $p<0,05$), співвідношенням LF/HF ($r=-0,27$; $p<0,05$). В пасивному періоді було встановлено наявність прямого кореляційного зв'язку середньої сили між рівнем остеокальцину та VLF ($r=+0,27$; $p<0,05$), LF ($r=+0,27$; $p<0,05$), рівнем остеопротегерину та LF ($r=+0,28$; $p<0,05$), рівнем ВЕФР-А та HRVT ($r=+0,33$; $p<0,05$), рівнем гомоцистеїну та VLF ($r=+0,38$; $p<0,05$), а також зворотнього кореляційного зв'язку середньої сили між рівнем ВЕФР-А та RMSSD ($r=-0,29$; $p<0,05$).

Отже, у хворих на ІХС, асоційовану з порушеннями МЦКТ, на варіабельність серцевого ритму та вегетативне забезпечення серцевої діяльності впливають рівні як кісткових, так і судинних біомаркерів.

Таким чином, у хворих на ІХС із супутніми порушеннями МЦКТ встановлений вірогідний взаємозв'язок між рівнем нейрогуморальних маркерів та клініко-лабораторними і структурно-функціональними показниками серця, які відображають процеси кардіоваскулярного ремоделювання, наявність вегетативного дисбалансу, метаболічних, ішемічних та аритмічних порушень.

4.3 Прогностична цінність біомаркерів кісткового та судинного ремоделювання у хворих на ішемічну хворобу серця із супутнім постменопаузальним остеопорозом

З метою визначення порогових значень біомаркерів кісткового ремоделювання в якості предикторів порушень МЦКТ на різних стадіях

нами був проведений ROC-аналіз з розрахунком чутливості (%), специфічності (%), площі під кривою (AUC) та точки поділу (cut-off value). Результати ROC-аналізу наведено у табл. 4.10 та 4.11.

Таблиця 4.10 – Прогностична цінність біомаркерів у хворих на ІХС щодо наявності остеопенії за результатами ROC-аналізу

Показник, одиниці виміру	Точка поділу (cut-off value)	Площа під кривою (AUC)	Чутливість, %	Специфічність, %	p
Остеокальцин, нг/мл	> 15,89	0,875	83,3	81,0	<0,001
Остеопротегерин, пг/мл	>223,76	0,787	70,0	71,4	<0,001
ВЕФР-А, пг/мл	> 112,52	0,952	88,9	82,4	<0,001
Гомоцистеїн, ммоль/мл	>11,40	0,850	83,3	80,0	<0,001

Таблиця 4.11 – Прогностична цінність біомаркерів у хворих на ІХС щодо наявності остеопорозу за результатами ROC-аналізу

Показник, одиниці виміру	Точка поділу (cut-off value)	Площа під кривою (AUC)	Чутливість, %	Специфічність, %	p
Остеокальцин, нг/мл	> 16,71	0,844	65,6	77,8	<0,001
Остеопротегерин, пг/мл	>224,44	0,762	67,6	68,9	<0,001
ВЕФР-А, пг/мл	>123,31	0,964	85,7	94,3	<0,001
Гомоцистеїн, ммоль/мл	>12,83	0,800	90,0	70,0	<0,001

Як видно з табл. 4.10 та 4.11, усі показники мали площу під кривою більше 0,8 (окрім остеопротегерину), що свідчить високу якість моделі та цінність обраних біомаркерів. За результатами проведеного ROC-аналізу, у

хворих на ІХС зростає ризик наявності остеопенії при рівні остеокальцину $>15,89$ нг/мл, остеопротегерину $>223,76$ пг/мл, ВЕФР-А $>112,52$ пг/мл, гомоцистеїну $>11,40$ ммоль/мл, а ризик наявності остеопорозу – при рівні остеокальцину $>16,71$ нг/мл, остеопротегерину $>224,44$ пг/мл, ВЕФР-А $>123,31$ пг/мл, гомоцистеїну $>12,83$ ммоль/мл. Найбільш високу чутливість, оптимальне співвідношення чутливості та специфічності мав ВЕФР-А, критичне значення рівня якого за даними ROC-аналізу склало $112,52$ пг/мл (Se=88,9 %, Sp=82,4 %; AUC=0,952; 95 % ДІ 0,842-0,994) щодо виявлення остеопенії, $123,31$ пг/мл (Se=85,7 %, Sp=94,3 %; AUC=0,964; 95 % ДІ 0,869-0,996) – щодо виявлення остеопорозу.

На наступному етапі проведено визначення відносного ризику ускладненого перебігу ІХС на тлі ПМОП з метою кількісної оцінки взаємозв'язку між впливом певного чинника та видом патологічних зрушень. Встановлено, що у жінок, хворих на ІХС, поєднану з порушеннями МЦКТ, які мали рівень остеокальцину $> 15,89$ нг/мл, відносний ризик наявності симпато-парасимпатичного дисбалансу – 2,1 раза (BP=2,14; 95% ДІ 1,013-4,532; $p<0,05$), атерогенної дисліпідемії – 1,5 раза (BP=1,54; 95% ДІ 1,013-2,343; $p<0,05$), діастолічної дисфункції лівого шлуночка (ДД ЛШ) – 2 рази (BP=2,03; 95% ДІ 1,064-3,863; $p<0,05$), дилатації лівого передсердя (ЛП) – 1,7 рази (BP=1,68; 95% ДІ 1,026-2,749; $p<0,05$), розвитку порушень МЦКТ – 1,4 рази (BP=1,45; 95% ДІ 1,038-2,011; $p<0,05$).

У жінок, хворих на ІХС, поєднану з порушеннями МЦКТ, які мали рівень остеопротегерину $> 223,76$ пг/мл, відносний ризик наявності симпато-парасимпатичного дисбалансу – 1,9 рази (BP=1,89; 95% ДІ 1,040-3,435; $p<0,05$), атерогенної дисліпідемії – 1,5 рази (BP=1,49; 95% ДІ 1,045-2,112; $p<0,05$), дилатації ЛП – 1,6 рази (BP=1,61; 95% ДІ 1,004-2,574; $p<0,05$), розвитку порушень МЦКТ – 1,5 рази (BP=1,46; 95% ДІ 1,007-2,101; $p<0,05$).

У пацієток з ІХС та порушеннями МЦКТ, які мали рівень ВЕФР-А більше ніж $112,52$ пг/мл, відносний ризик наявності симпато-

парасимпатичного дисбалансу – 2 рази (BP=2,04; 95% ДІ 1,025-4,061; $p<0,05$), атерогенної дисліпідемії – 1,5 рази (BP=1,50; 95% ДІ 1,043-2,157; $p<0,05$), розвитку порушень МЦКТ – 1,4 рази (BP=1,44; 95% ДІ 1,004-2,063; $p<0,05$).

У пацієток з ІХС та порушеннями МЦКТ, які мали рівень гомоцистеїну вище ніж 11,40 ммоль/мл, відносний ризик наявності потовщення комплексу інтима-медіа (КІМ) склав 3,6 рази (BP=3,56; 95% ДІ 1,047-12,071; $p<0,05$), атерогенної дисліпідемії – 2,1 рази (BP=2,07; 95% ДІ 1,052-4,090; $p<0,05$), ДД ЛШ – 2,3 рази (BP=2,31; 95% ДІ 1,126-4,731; $p<0,05$), дилатації ЛП – 2,5 рази (BP=2,53; 95% ДІ 1,052-6,072; $p<0,05$), аритмічних ускладнень – 2,5 рази (BP=2,57; 95% ДІ 1,050-6,267; $p<0,05$), розвитку порушень МЦКТ – 2 рази (BP=1,98; 95% ДІ 1,020-3,845; $p<0,05$).

Узагальнююча схема впливу біомаркерів на клінічний перебіг ІХС із супутнім постменопаузальним остеопорозом представлена на рис. 4.1.

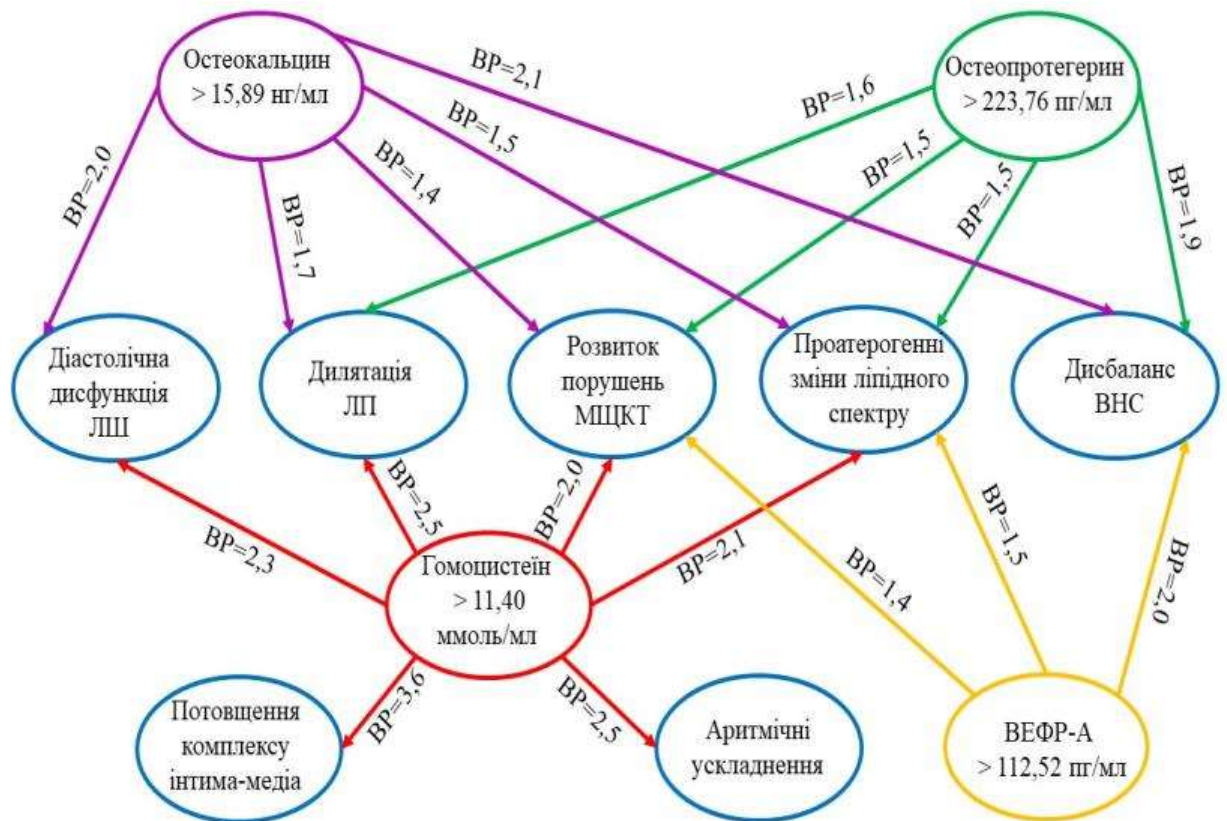


Рисунок 4.1 – Взаємозв'язок рівня біомаркерів з клінічним перебігом ІХС на тлі ПМОП.

Згідно з аналізом відносного ризику, найбільший взаємозв'язок з розвитком атерогенної дисліпідемії мав рівень остеопротегерину (BP=1,50; ДІ 1,043-2,157), остеокальцину (BP=1,54; ДІ 1,013-2,343), ВЕФР-А (BP=1,50; ДІ 1,043-2,157), гомоцистеїну (BP=2,10; ДІ 1,052-4,090). На стан діастолічної дисфункції найбільш суттєво впливала концентрація остеокальцину (BP=2,00; ДІ 1,064-3,863) та гомоцистеїну (BP=2,30; ДІ 1,126-4,731). Дисбаланс ВНС найбільш суттєво пов'язаний з рівнем остеокальцину (BP=2,10; ДІ 1,013-4,532), остеопротегерину (BP=1,90; ДІ 1,040-3,435) та ВЕФР-А (BP=2,00; ДІ 1,025-4,061). Дилатація порожнин серця, зокрема ЛП, була асоційована зі збільшенням рівня остеокальцину (BP=1,68; ДІ 1,026-2,749), остеопротегерину (BP=1,607; ДІ 1,004-2,574) та гомоцистеїну (BP=2,53; ДІ 1,052-6,072). Потовщення комплексу інтима-медіа, виникнення аритмічних ускладнень мало суттєвий зв'язок зі зростанням концентрації гомоцистеїну (BP=3,60; ДІ 1,047-12,071 та BP=2,57; ДІ 1,050-6,267 відповідно). Відносний ризик розвитку порушень МЦКТ зростав при збільшенні рівня як кісткових біомаркерів: остеокальцину (BP=1,45; ДІ 1,038-2,011), остеопротегерину (BP=1,46; ДІ 1,007-2,101), так і біомаркерів серцево-судинного ремоделювання: ВЕФР-А (BP=1,44; ДІ 1,004-2,063), гомоцистеїну (BP=1,98; ДІ 1,020-3,845).

Таким чином, у хворих на ІХС із супутніми порушеннями МЦКТ за допомогою ROC-аналізу визначено порогові рівні біомаркерів: кісткового (остеопротегерин, остеокальцин) та судинного ремоделювання (гомоцистеїн, ВЕФР-А), щодо розвитку остеопенії та остеопорозу, а також встановлений достовірний взаємозв'язок з показниками, які відображають процеси кардіоваскулярного ремоделювання, наявність вегетативного дисбалансу, метаболічних, ішемічних та аритмічних порушень та негативних змін процесів кісткової репарації.

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях та викладені у доповідях [178 – 192].

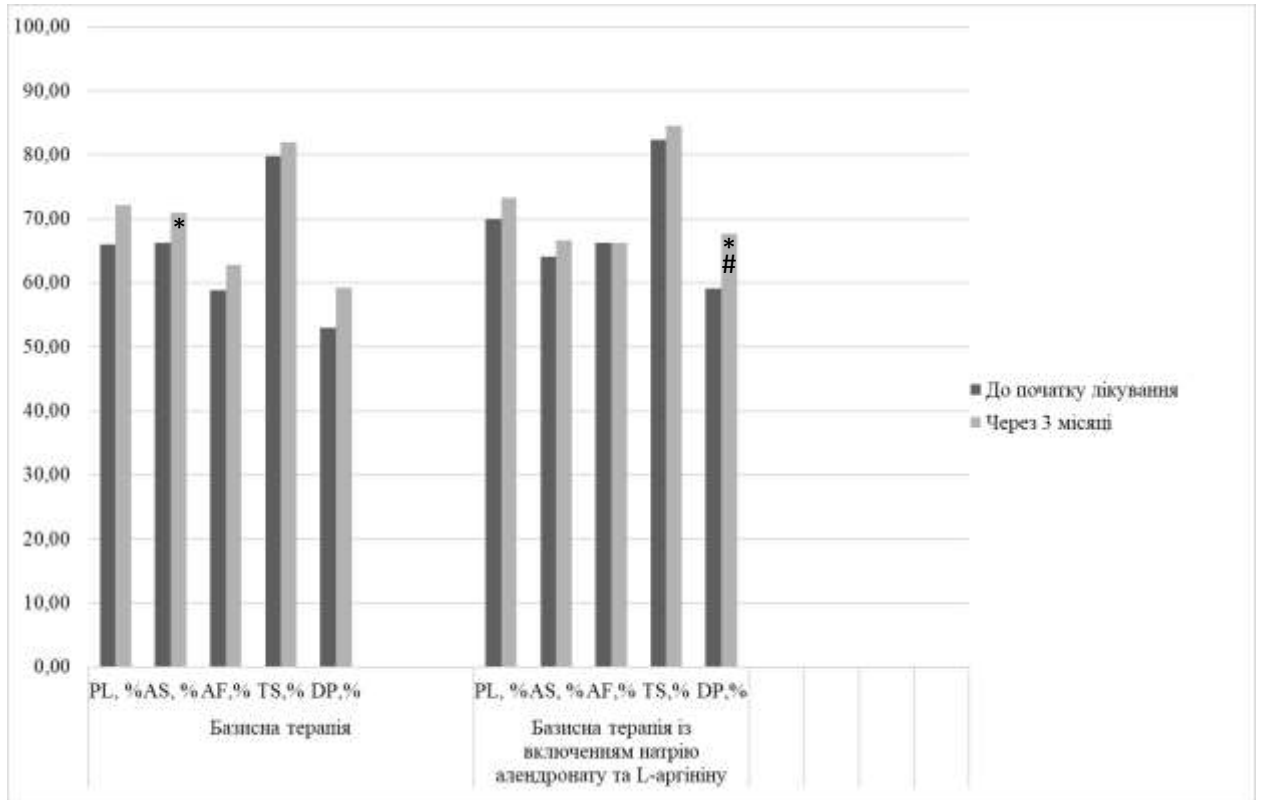
РОЗДІЛ 5

ОЦІНКА КЛІНІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ БАЗИСНОГО ЛІКУВАННЯ З ВКЛЮЧЕННЯМ НАТРІЮ АЛЕНДРОНАТУ ТА L-АРГІНІНУ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ, КОМОРБІДНУ З ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНИМ ОСТЕОПОРОЗОМ

На другому етапі дослідження хворі з коморбідним перебігом ІХС та ПМОП методом рандомізації з використанням таблиці випадкових чисел були розподілені на підгрупи спостереження за призначеною терапією: 1 підгрупа – 31 хвора, які отримували стандартну базисну терапію ІХС; 2 підгрупа – 27 хворих, яким додатково до базисної терапії призначено натрію алендронат по 70 мг 1 раз на тиждень не менше ніж 3 місяці та додатково 4,2 % розчин L-аргініну гідрохлориду за схемою протягом 3 місяців.

При повторному дослідженні через 3 місяці параметрів МЩКТ, показників ліпідного та фосфорно-кальцієвого обмінів статистично достовірної різниці досліджуваних параметрів не виявлено.

Результати оцінки показників Сіетлського опитувальника у динаміці лікування представлено на рис. 5.1.



Примітка 1. * – вірогідність різниці показників порівняно з початковим рівнем ($p < 0,05$);

Примітка 2. # – вірогідність різниці показників в 1-й та 2-й підгрупах через три місяці лікування ($p < 0,05$).

Рисунок 5.1 – Динаміка показників якості життя під впливом лікування у хворих на ІХС, коморбідну з ПМОП.

Як видно з рис. 5.1, на момент початку лікування обидві підгрупи були зіставні між собою за результатами Сіетльського опитувальника. Через три місяці лікування в підгрупі, яка отримувала базисну терапію, спостерігалось достовірне покращення показника PL, який характеризує обмеження фізичної активності (на 9,43 %; $p < 0,05$), а у підгрупі, яка отримувала базисну терапію із включенням натрію алендронату та L-аргініну – показника DP, що характеризує ставлення до хвороби (на 14,65 %; $p < 0,05$). При порівнянні двох підгруп через 3 місяці лікування у пацієток 2-ї підгрупи спостерігалось достовірне підвищення показника DP (на 14,24 %; $p < 0,05$).

Динаміка структурно-функціональних показників серця у хворих на ІХС із супутнім ПМОП під впливом комбінованої терапії із додаванням натрію алендронату та L-аргініну представлена в табл. 5.1.

Таблиця 5.1 – Динаміка структурно-функціональних показників серця під впливом лікування у хворих на ІХС, коморбідну з ПМОП, Me (Q25; Q75)

Показник, одиниці виміру	1 підгрупа Базисна терапія (n=31)		2 підгрупа Базисна терапія із включенням натрію алендронату та L-аргініну (n=27)	
	До початку лікування	Через 3 місяці	До початку лікування	Через 3 місяці
1	2	3	4	5
Товщина КІМ правої ЗСА, мм	0,98 (0,85; 1,00)	0,93 (0,70;0,95)	0,95 (0,90; 1,00)	0,88 (0,72; 0,90)*#
Товщина КІМ лівої ЗСА, мм	0,98 (0,80; 1,05)	0,95 (0,88;1,03)	0,95 (0,90; 1,10)	0,90 (0,85; 0,90)
Ао, см	2,90 (2,60; 3,10)	2,90 (2,60; 3,00)	3,00 (2,80; 3,20)	3,02 (2,94; 3,19)
ЛПД, см	4,40 (4,00; 4,70)	4,10 (3,90; 4,70)	4,51 (3,80; 5,20)	3,86 (3,65; 4,41)*#
КДР ЛШ, см	4,93 (4,80; 5,00)	4,90 (4,65; 5,10)	4,80 (4,51; 5,20)	4,91 (4,52; 5,06)
КДО ЛШ, мл	118,00 (105,00; 122,00)	119,00 (106,50; 121,50)	119,00 (104,00; 142,00)	119,00 (90,00; 140,00)
КСР ЛШ, см	3,00 (2,60; 3,50)	3,10 (2,45; 3,25)	3,20 (2,72; 3,59)	3,30 (2,71; 3,44)
КСО ЛШ, мл	50,00 (45,00; 59,00)	42,00 (27,00; 50,00)	45,00 (36,00; 72,00)	49,00 (37,00; 75,00)

Продовження таблиці 5.1

1	2	3	4	5
ІЖМ ЛШ, мм рт. ст./мл	0,11 (0,08; 0,17)	0,14 (0,09; 0,17)	0,13 (0,12; 0,14)	0,11 (0,09; 0,13)
ТМШПд, см	1,14 (1,06; 1,20)	1,14 (1,03; 1,20)	1,16 (1,10; 1,25)	1,19 (1,15; 1,23)
ТЗСЛШд, см	1,18 (1,08; 1,20)	1,15 (1,06; 1,20)	1,14 (1,07; 1,22)	1,18 (1,15; 1,24)
ФВ ЛШ, %	57,50 (52,00; 60,00)	58,00 (48,50; 60,00)	56,00 (47,00; 61,00)	54,00 (49,00; 62,00)
ММЛШ, г	222,00 (206,00; 250,00)	223,00 (197,50; 249,50)	229,00 (202,00; 256,00)	232,00 (208,00; 254,00)
ІММЛШ, г/м ²	118,00 (110,00; 129,00)	110,00 (102,50; 134,00)	117,00 (114,00; 143,00)	119,00 (100,00; 124,00)
ПШд, см	3,00 (2,60; 3,20)	2,70 (2,50; 3,20)	2,70 (2,53; 3,00)	2,61 (2,03; 3,27)
ПШд, см	4,20 (3,90; 4,40)	4,00 (3,70; 4,40)	3,80 (3,70; 4,20)	3,60 (3,46; 4,20)
Ve/Va	0,84 (0,63; 1,05)	0,97 (0,74; 1,23)	0,78 (0,71; 0,92)	0,81 (0,68; 1,31)
IVRT, мс	87,00 (65,00; 93,00)	86,00 (68,00; 91,00)	88,00 (72,00; 91,00)	86,00 (72,00; 100,00)
DT, мс	188,00 (172,00; 248,00)	188,00 (176,00; 243,00)	180,40 (162,00; 196,00)	182,00 (182,00; 182,00)

Примітка 1. * – вірогідність різниці показників порівняно з початковим рівнем (p<0,05);

Примітка 2. # – вірогідність різниці показників в 1-й та 2-й підгрупах через три місяці лікування (p<0,05).

За основними структурно-функціональними показниками серця у хворих 1-ої групи через 3 місяці лікування достовірних змін досліджуваних параметрів не виявлено. Відмічали лише тенденцію до зменшення ТКІМ правої та лівої ЗСА, розмірів ЛПд, ПШд, ППд та ІММ ЛШ. У динаміці спостереження через 3 місяці лікування у хворих 2-ої групи виявлено достовірне зменшення ТКІМ правої ЗСА на 7,95 % (0,88 мм проти 0,95 мм; $p < 0,05$), розмірів ЛП на 16,83 % (3,86 см проти 4,51 см; $p < 0,05$) та тенденцію до зменшення ТКІМ лівої ЗСА, ІЖМ ЛШ, розмірів ПШд та ППд порівняно з початковим рівнем. Зміни інших показників структурної перебудови серця у пацієнтів обох груп впродовж лікування не досягли рівня статистичної значущості.

При порівнянні показників структурно-функціонального стану у двох групах через три місяці лікування було виявлено достовірно менше значення товщини КІМ правої ЗСА на 5,68 % (0,88 мм проти 0,93 мм; $p < 0,05$), розмірів ЛП – на 6,22 % (3,86 см проти 4,10 см; $p < 0,05$), тенденція до зниження ІЖМ ЛШ, розмірів ПШд та ППд у групі, що отримувала базисну терапію із включенням натрію алендронату та L-аргініну порівняно з хворими, що отримували лише базисну терапію. За іншими показниками статистично достовірної різниці не виявлено.

За показниками трансмітрального кровотоку статистично достовірної різниці під впливом лікування, а також при порівнянні двох груп через 3 місяці лікування не виявлено.

Результати добового моніторування ЕКГ в динаміці спостереження через 3 місяці наведено в табл. 5.2.

Таблиця 5.2 – Динаміка показників електричної активності серця у хворих на ІХС із супутнім ПМОП під впливом комбінованої терапії із додаванням натрію алендронату та L-аргініну, Me (Q25; Q75)

Показник, одиниці виміру	1 підгрупа Базисна терапія (n=31)		2 підгрупа Базисна терапія із включенням натрію алендронату та L-аргініну (n=27)	
	До початку лікування	Через 3 місяці	До початку лікування	Через 3 місяці
1	2	3	4	5
Середня ЧСС увесь період, уд. за хв.	65,0 (62,0; 72,0)	68,0 (65,0; 72,0)	72,0 (58,5; 75,0)	70,0 (63,0; 75,0)
Середня ЧСС за день, уд. за хв.	71,0 (61,0; 77,0)	73,0 (70,0; 75,0)	76,5 (60,0; 79,0)	74,5 (66,0; 81,0)
Середня ЧСС вночі, уд. за хв.	61,0 (57,0; 64,0)	62,0 (60,0; 65,0)	64,5 (55,0; 69,0)	59,0 (57,0; 66,0)
Мінімальна ЧСС увесь період, уд. за хв.	45,0 (42,0; 52,5)	49,5 (46,5; 51,5)	51,0 (43,0; 57,0)	48,0 (44,0; 55,0)
Максимальна ЧСС увесь період, уд. за хв.	112,0 (89,5; 129,0)	121,0 (113,0; 130,0)	113,0 (96,0; 121,0)	116,0 (110,0; 127,0)
Циркадний індекс	1,17 (1,14; 1,22)	1,16 (1,10; 1,21)	1,14 (1,11; 1,22)	1,21 (1,13; 1,31)
Кількість епізодів тахікардії, еп/доб	34 (21; 48)	34 (9; 97)	43 (5; 61)	24, (9; 106)*
Тахікардії, хвилин	39,0 (16,0; 53,0)	32,0 (8,5; 65,5)	42,0 (9,0; 93,0)	35,0 (19,0; 207,0)
Надшлуночкова екстрасистолія, еп/доб	58,0 (17,0; 462,0)	52,0 (3,0; 78,0)*	56,5 (14,5; 92,0)	42,0 (37,0; 167,0)*#

Продовження таблиці 5.2

1	2	3	4	5
Шлуночкова екстрасистоля, еп/доб	23,0 (3,0; 877,0)	24,5 (2,0; 64,0)	33,0 (12,0; 420,0)	16,5 (2,0; 81,0) #
Примітка1. * – вірогідність різниці показників порівняно з початковим рівнем ($p<0,05$);				
Примітка 2. # – вірогідність різниці показників в 1-й та 2-й підгрупах через три місяці лікування ($p<0,05$).				

За результатами добового моніторування ЕКГ через 3 місяці спостереження у хворих 1-ої підгрупи спостерігалась тенденція до зменшення тривалості епізодів тахікардії, а також достовірне зменшення кількості епізодів надшлуночкової екстрасистоїї за добу (на 11,54 %; $p<0,05$). За кількістю шлуночкових екстрасистол достовірних змін після лікування в цій підгрупі не зафіксовано.

У пацієнтів, які додатково отримували на тлі базисної терапії натрію алендронат та L-аргінін, в динаміці лікування спостерігалось достовірне зменшення порівняно з початковим рівнем кількості епізодів тахікардії за добу в 1,8 рази ($p<0,05$), загальної кількості суправентрикулярних екстрасистол за добу на 34,52 % та вентрикулярних – у 2 рази ($p<0,05$), а також тенденція до зменшення тривалості епізодів тахікардії.

У хворих 2-ої підгрупи, в порівнянні з хворими 1-ої підгрупи, після лікування відмічали меншу кількість епізодів шлуночкової та надшлуночкової екстрасистоїї в 1,5 (16,5 еп./добу проти 24,5 еп./добу; $p<0,05$) та 1,24 рази (42 еп./добу проти 52 еп./добу; $p<0,05$) відповідно.

Динаміка показників варіабельності серцевого ритму у хворих на ІХС, коморбідну із ПМОП, наведена в табл. 5.3.

Таблиця 5.3 – Динаміка варіабельності серцевого ритму у хворих на ІХС із супутнім ПМОП під впливом комбінованої терапії із додаванням натрію алендронату та L-аргініну, Me (Q25; Q75)

Показник, одиниці виміру	1 підгрупа Базисна терапія (n=31)		2 підгрупа Базисна терапія із включенням натрію алендронату та L- аргініну (n=27)	
	До початку лікування	Через 3 місяці	До початку лікування	Через 3 місяці
1	2	3	4	5
Активний період				
mRR день	829,00 (741,00; 985,00)	808,00 (790,00; 848,00)	812,00 (765,00; 1016,00)	828,00 (741,00; 915,00)
SDNNi, мс	55,50 (41,70; 69,00)	67,60 (46,60; 131,90)	49,50 (35,50; 90,35)	49,90 (30,90; 61,30)
RMSSD, мс	21,00 (17,00; 74,00)	29,00 (17,00; 183,00)	28,50 (15,00; 42,00)	24,00 (18,00; 53,00)
RMSSD, %	2,40 (1,20; 9,80)	5,40 (1,40; 73,40)	2,20 (0,60; 10,35)	2,00 (1,30; 5,40)
HRVT	26,80 (24,10; 32,10)	32,50 (23,80; 39,50)	20,40 (17,35; 27,45)	25,20 (17,90; 35,50)
VLF, мс ²	1169,00 (728,00; 1947,00)	1459,00 (820,00; 2076,00)	996,00 (705,00; 1273,00)	940,00 (598,00; 1296,00)
LF, мс ²	445,00 (350,00; 1290,00)	485,00 (253,00; 882,00)	488,50 (189,00;1007,0 0)	315,80 (241,00; 831,00)* #
HF, мс ²	140,00 (96,00; 490,50)	167,00 (83,00; 250,00)	136,00 (55,50; 377,50)	169,50 (117,00; 881,00)

Продовження таблиці 5.3

1	2	3	4	5
LF/HF	2,40 (1,80; 4,27)	1,90 (0,60; 2,80)	2,40 (2,10; 3,60)	1,70 (1,20; 3,40)*
Пасивний період				
mRR ніч	981,00 (921,00; 1117,00)	975,00 (912,00; 1010,00)	911,00 (883,50; 1102,50)	1015,00 (921,00; 1037,50)
SDNNi	52,40 (44,90; 89,10)	66,35 (53,30; 147,00)	49,65 (33,40; 77,90)	50,40 (34,50; 59,10)
RMSSD, мс	34,00 (29,00; 47,00)	44,50 (27,00; 116,00)	29,00 (22,50; 37,50)	29,50 (26,50; 42,50)
RMSSD, %	9,50 (4,50; 11,80)	12,00 (4,80; 18,40)	8,65 (2,00; 15,40)	12,00 (6,80; 20,80)*
HRVT	22,90 (19,40; 24,50)	21,60 (17,20; 40,20)	17,90 (14,25; 22,95)	18,20 (13,80; 20,60)
VLF	1274,00 (885,00; 2054,00)	1682,00 (1192,00; 2201,00)	1112,00 (421,50; 1418,00)	1053,00 (664,00; 2044,00)
LF	716,50 (377,00; 2167,00)	1045,00 (523,00; 1467,00)	559,00 (377,00; 1488,00)	558,00 (499,00; 722,00) #
HF	327,00 (232,00; 429,00)	269,00 (185,00; 949,00)	184,50 (86,00; 707,00)	320,50 (178,00; 628,00)* #
LF/HF	1,80 (1,25; 2,55)	1,20 (0,70; 1,90)*	1,70 (0,70; 2,50)	1,30 (0,90; 2,10)*

Примітка 1. * – вірогідність різниці показників порівняно з початковим рівнем ($p < 0,05$);

Примітка 2. # – вірогідність різниці показників в 1-й та 2-й підгрупах через три місяці лікування ($p < 0,05$).

У хворих, які отримували тільки базисну терапію, спостерігали тенденцію до зростання загальної варіабельності серцевого ритму за показниками SDNNi, RMSSD та HRVT у денному та нічному періоді. При аналізі спектральних показників спостерігалась тенденція до зростання HF та зниження співвідношення LF/HF в активному періоді, а також достовірне зниження співвідношення LF/HF в пасивному періоді (на 50 %; $p < 0,05$).

Через 3 місяці лікування у пацієнтів, які отримували натрію алендронат та L-аргінін, було виявлено тенденцію до збільшення показника mRR та достовірне збільшення RMSSD (на 38,72 %; $p < 0,05$) в пасивному періоді. При аналізі спектральних показників відмічалось достовірне зниження показника LF (на 54,69 %; $p < 0,05$) та достовірне зниження співвідношення LF/HF (на 41,18 %; $p < 0,05$) в активному періоді. В пасивному періоді спостерігалось достовірне збільшення показника HF (на 73,71 %; $p < 0,05$) та зниження співвідношення LF/HF (на 30,77 %; $p < 0,05$) за рахунок вірогідного зменшення вкладу симпатичної складової та підвищення активності парасимпатичної.

У хворих 2-ої підгрупи, порівняно з хворими 1-ої підгрупи, через 3 місяці лікування за показниками, що характеризують загальну варіабельність серцевого ритму достовірної різниці не виявлено. Проте при аналізі спектральних компонентів ВСР було виявлено достовірне зниження показника LF на 53,97 % в активному періоді та на 87,26 % у пасивному періоді ($p < 0,05$), а також достовірно більше зростання HF в пасивному періоді (на 19,14 %; $p < 0,05$).

Динаміка концентрації біомаркерів кісткового та судинного ремоделювання у хворих на ІХС із супутнім ПМОП під впливом комбінованої терапії із додаванням натрію алендронату та L-аргініну наведена в табл. 5.4.

Таблиця 5.4 – Динаміка концентрації біомаркерів кісткового та судинного ремоделювання у хворих на ІХС із супутнім ПМОП під впливом комбінованої терапії із додаванням натрію алендронату та L-аргініну, Me (Q25; Q75)

Показник, одиниці виміру	1 підгрупа Базисна терапія (n=31)		2 підгрупа Базисна терапія із включенням натрію алендронату та L-аргініну (n=27)	
	До початку лікування	Через 3 місяці	До початку лікування	Через 3 місяці
Остеокаль- цин, нг/мл	26,40 (14,81; 36,99)	33,13 (26,47; 35,67)	30,23 (22,61;35,30)	26,48 (22,97;27,68) #
Остеопроте- герин, пг/мл	230,10 (203,04;342,10)	231,08 (183,79; 400,24)	243,20 (214,50;466,05)	121,86 (69,23;273,9 6) * #
ВЕФР-А, пг/мл	160,02 (82,30; 340,91)	148,95 (98,56; 193,01)*	154,33 (105,86; 229,41)	109,98 (76,92; 137,45) * #
Гомоцисте- їн, ммоль/мл	14,26 (13,08;16,23)	12,46 (11,84; 13,88)	13,63 (12,81;14,60)	12,31 (11,84;12,91)*
Примітка1. * – вірогідність різниці показників порівняно з початковим рівнем біомаркера (p<0,05); Примітка 2. # – вірогідність різниці показників в 1 та 2 підгрупах через 3 місяці лікування (p<0,05).				

У хворих 2-ої підгрупи спостерігалось зниження рівня ВЕФР-А на 40,33 % (p<0,05) та рівня гомоцистеїну на 10,72 % (p<0,05) через 3 місяці терапії. Рівень остеопротегерину достовірно знизився у 2 рази (p<0,05), а також спостерігалась тенденція до зниження рівня остеокальцину. У

пацієнтів з ІХС та ПМОП, які отримували лише базисну терапію, під впливом лікування встановлено достовірне зниження рівня ВЕФР-А (на 7,43 %; $p < 0,05$), а також тенденцію до зниження рівня гомоцистеїну. У хворих 2-ої підгрупи через 3 місяці терапії, порівняно із хворими 1-ої підгрупи, вірогідно нижчими були рівні остеокальцину та ВЕФР-А на 25,11 % та 35,43 % відповідно ($p < 0,05$). Також при порівнянні рівня біомаркерів у двох підгрупах через 3 місяці лікування спостерігалось зниження рівня остеопротегерину в 1,9 раза у хворих, які отримували комбінацію натрію алендронату та L-аргініну додатково до базисної терапії.

Таким чином, до позитивних ефектів додавання натрію алендронату та L-аргініну до базисної терапії у хворих на ІХС та ПМОП можна віднести покращення показників якості життя, стану ендотелію (зменшення товщини КІМ під впливом лікування), позитивні зміни показників структурної перебудови серця, зниження індексу жорсткості міокарда, зменшення кількості та тривалості епізодів тахікардії протягом доби, зниження кількості шлуночкових і надшлуночкових екстрасистол, а також збільшення загальної потужності ВНС та нормалізацію симпато-парасимпатичного балансу за рахунок збільшення впливів парасимпатичної складової. Також вказана схема лікування нормалізує баланс біомаркерів остеорепарації та кісткової резорбції (остеопротегерин, остеокальцин), сприяє зменшенню рівня біомаркерів ендотеліальної дисфункції та судинного ремоделювання (гомоцистеїн, ВЕФР-А), що може сприяти зниженню ризику розвитку серцево-судинних ускладнень та остеопорозних переломів.

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях та викладені у доповідях [193 – 200].

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Актуальність проблеми ІХС в сучасному суспільстві зберігає медичну і соціальну значимість, в зв'язку з їх поширеністю, високим відсотком інвалідизації і надзвичайно високою смертністю [201]. Поряд з традиційними факторами ризику на перебіг ІХС значним чином впливає наявність супутніх захворювань, зокрема патологія кісткової тканини, серед яких ОП займає одне з провідних місць [202]. Медико-соціальна значущість даної проблеми обумовлена важкими наслідками порушень МЩКТ – розвитком остеопорозних переломів, які підвищують летальність та у більшості випадків призводять до інвалідизації хворих [202].

У сучасних національних стандартах не висвітлені рекомендації щодо ведення пацієнтів з ІХС та супутнім постменопаузальним остеопорозом через відсутність доказової бази. Отже, актуальним є вивчення клінічних особливостей перебігу, детермінант розвитку і прогресування ІХС на тлі постменопаузального остеопорозу та розробка диференційованих підходів до лікування цієї коморбідної патології.

З метою удосконалення діагностичних та лікувальних підходів при ІХС, поєднаній з ПМОП, у дисертаційній роботі комплексно досліджено клініко-метаболичні, структурно-функціональні, ішемічні та вегетативні зміни серця, маркери кісткового та судинного ремоделювання, їх взаємозв'язки зі станом МЩКТ та впливом терапії.

На першому етапі обстежено 121 жінку, хвору на ІХС: стабільну стенокардію напруження II-III функціонального класу віком 68,0 (60,0; 75,0) років, які були розподілені на три групи: 1 група – 30 хворих з нормальними показниками МЩКТ (Т-критерій більше -1 SD), 2 група – 33 хворих з остеопенією (Т-критерій в межах від -1 до -2,5 SD), 3 група – 58 хворих з остеопорозом (Т-критерій менше -2,5 SD). У контрольну групу увійшло 30 практично здорових жінок.

На другому етапі хворі на ІХС та ПМОП були розподілені на підгрупи спостереження залежно від призначеної терапії: 1 підгрупа – 31 хвора, які отримували стандартну базисну терапію ІХС; 2 підгрупа – 27 хворих, яким додатково до базисної терапії призначено натрію алендронат та 4,2 % розчин L-аргініну гідрохлориду за схемою протягом 3 місяців. Для оцінки ефективності лікування проведено обстеження хворих 1 та 2 підгруп через 12 тижнів лікування.

За результатами першого етапу дослідження виявлено, що у хворих на ІХС з остеопенією спостерігалась тенденція до більш агресивного проатерогенного потенціалу ліпідного спектра та змін фосфорно-кальцієвого балансу, яка досягла рівня статистичної достовірності при розвитку ПМОП (підвищення рівня ЛПНЩ на 19,94 % та сироваткового кальцію на 51,72 %; $p < 0,05$). Подібні результати були отримані і в роботі Нішкумай О.І. та співавт. (2018), в якій досліджувався стан ліпідного спектра та фосфорно-кальцієвого обміну у жінок з артеріальною гіпертензією та ПМОП [203]. За даними сучасних досліджень, у жінок у період постменопаузи кількість і активність остеобластів може збільшуватися, переважно у відповідь на підвищену резорбцію, а вміст маркерів МЦКТ корелює із рівнем показників ліпідного обміну [203]. Отже, можна припустити наявність взаємозв'язку між розвитком ПМОП та атеросклеротичним ураженням судин.

У жінок з ІХС при прогресуванні порушень МЦКТ (остеопенія, остеопороз) за результатами Сіетлського опитувальника виявлено збільшення частоти нападів стенокардії (на 18,58 % та на 19,45 % відповідно; $p < 0,05$) та більш виражене обмеження фізичної активності (на 9,83 % та на 12,47 % відповідно; $p < 0,001$) у порівнянні з групою жінок з ІХС та нормальними показниками МЦКТ. Дані інших дослідників, зокрема результати Канадського мультицентрового дослідження з остеопорозу (Canadian Multicentre Osteoporosis Study), в якому у пацієнтів старших 50 років, що мали остеопороз, визначали якість життя за допомогою

опитувальника SF-36 та продовжували спостереження протягом наступних 10 років, також збігаються з отриманими нами результатами: вчені зазначили, що жінки в групі остеопорозу мали значно нижчі показники SF-36, особливо у фізично орієнтованих доменах, ніж жінки без остеопорозу [204].

У жінок з ІХС наявність ПМОП асоціювалась з вірогідним збільшенням ТКІМ ЗСА (правої на 14,94 % та лівої на 15,56 % відповідно), ТЗСЛШ (на 9,26 %) та ІЖМ ЛШ (на 40 %), зниженням ФВ ЛШ (на 8,77 %), а також формуванням переважно концентричної гіпертрофії ЛШ (у 61,36 %) з одночасним збільшенням частоти розвитку ексцентричної гіпертрофії ЛШ (11,36 % проти 4,17 %; $\chi=5,241$; $p<0,05$), ДД ЛШ І типу (у 80,76 %), кількості хворих з кальцинозом клапанів серця (77,42 % проти 28,58 %; $\chi=9,79$; $p<0,05$) порівняно з хворими з нормальним станом МЦКТ. У хворих на ІХС з остеопенією спостерігалась подібна спрямованість кардіогемодинамічних порушень порівняно з хворими з нормальним станом МЦКТ. Подібні результати були отримані і в дослідженні Царьонк С.Ю. (2017), в якому було встановлено, що наявність остеопорозу у жінок у постменопаузі асоціюється з підвищенням показників ремоделювання серця, збільшенням частоти діастолічної дисфункції та патологічних типів геометричного ремоделювання ЛШ з переважанням концентричного типу ремоделювання, більш висока поширеність аортальної кальцифікації та кальцинуючого аортального стенозу [56]. Також у дослідженні Wang та співавт. (2016) було визначено зниження МЦКТ у якості незалежного предиктора розвитку діастолічної дисфункції ЛШ, що можна пояснити впливом хронічного запалення з гіперпродукцією цитокінів, ростових факторів, простаноїдів, впливом оксиду азоту та розвитком оксидативного стресу в поєднанні з ендотеліальною дисфункцією [205].

При поєднаному перебігу ІХС і ПМОП спостерігалось вірогідне підвищення ЧСС у денний (на 11 %) та в нічний періоди (на 13,62 %),

збільшення кількості (у 2,9 рази) та загальної тривалості епізодів тахікардії за добу (у 2,3 рази), кількості епізодів шлуночкової (у 8,1 рази) та надшлуночкової екстрасистоїї (у 1,2 рази) у порівнянні з хворими на ІХС та нормальною МЦКТ. При поєднаному перебігу ІХС і ПМОП було виявлено вірогідне ($p < 0,05$) зменшення сумарної активності ВСР за показниками mRR (на 6,2 %), RMSSD (на 6,1 % в активному періоді, на 23,9 % у пасивному періоді), HRVT (на 17,8 % в активному періоді, на 19,2% в пасивному періоді), збільшення LF на 44,3 % вдень і на 44 % вночі, зниження HF у 2,3 рази вдень та в 2,1 рази вночі. За даними літератури, різні ланки ВНС визначають стан остеобластів, викликаючи порушення остеогенезу. У кістці є парасимпатичні нерви, а порушення холінергічної іннервації властиві хворим на остеопороз, що тісно пов'язано з рівнем остеосоціюваних хімічних елементів. У ваготоніків основним нейромедіатором є ацетилхолін, який стимулює остеогенез, а у симпатотоніків – гормон норадреналін, який пригнічує метаболічні процеси в кістці, що призводить до її резорбції [206]. Отримані нами дані щодо підвищення ризику розвитку симпто-парасимпатичного дисбалансу у пацієнток, хворих на ІХС з порушеннями МЦКТ, також підтверджують думку Elefteriou F. (2018) про те, що для жінок в постменопаузальному періоді характерне підвищення тону симпатичного відділу вегетативної нервової системи, яке не тільки погіршує перебіг серцево-судинної патології, але і призводить до розвитку остеопорозу за рахунок впливу на β 2-адренорецептори на поверхні остеобластів [207].

Розвиток порушень МЦКТ (остеопенії та остеопорозу) на тлі ІХС у жінок в постменопаузальному періоді характеризувався підвищенням рівня біомаркерів кісткового та серцево-судинного ремоделювання: остеокальцину (на 16,22 % та на 19,52 %; $p < 0,05$), що, за даними літератури, свідчить про порушення його включення у нормальну структуру кісткової тканини, компенсаторну активацію остеобластів на тлі зниження МЦКТ та участь вказаного біомаркера у процесі ектопічної кальцифікації серця та судин

[208]; остеопротегерину (на 5,10 %, на 7,17 % відповідно; $p < 0,05$), що, згідно з літературними даними, відображає порушення інгібування остеокластогенезу та резорбції кісткової тканини [208]; ВЕФР-А (в 1,8 раза, в 2,4 раза відповідно; $p < 0,05$), який є не тільки стимулятором неоангіогенезу, але й впливає на процеси остеокластогенезу [209]; гомоцистеїну (на 18,79 %, на 42,24 % відповідно; $p < 0,05$), який, згідно з літературними даними, є класичним маркером ендотеліальної дисфункції та фактором ризику розвитку серцево-судинних захворювань, зокрема ІХС [210].

Отримані результати можна пояснити тим, що остеопротегерин є ключовою ланкою інгібування активації і диференціації остеокластів та має велике значення в процесах резорбції кісткової тканини, а отже його рівень підвищується при порушенні процесів кісткового ремоделювання. За даними Дзгоевої Ф.У. та співат. (2017), ОПГ залучений до патогенезу судинної кальцифікації, ендотеліальної дисфункції та атеросклерозу [211]. Також існують літературні дані про те, що остеопротегерин є маркером ступеня тяжкості атеросклеротичного процесу, підвищення його рівня призводить до дестабілізації атеросклеротичної бляшки та розвитку атеротромбозу [212, 213]. Таким чином, ОПГ є сполучною ланкою між кальцифікацією артерій і резорбцією кісток, які лежать в основі клінічного поєднання судинних захворювань та остеопорозу.

На думку багатьох авторів, підвищення сироваткової концентрації остеокальцину відображає метаболічну активність остеобластів кісткової тканини, а також вказує на його роль в регуляції процесу резорбції, оскільки при високих рівнях остеокальцину посилюються і процеси кісткової резорбції. Отже, це показник рівня кісткового метаболізму в цілому, а також можливий прогностичний індикатор прогресування остеопорозу. Також у багатьох дослідженнях виявлена його участь у процесах судинної кальцифікації, які відбуваються за умови прогресування атеросклеротичного процесу [44, 100].

У нашому дослідженні було виявлено підвищення рівня ВЕФР-А, який є маркером неоангіогенезу, що синтезується ендотеліоцитами, судинними гладком'язовими клітинами та макрофагами у відповідь на ішемію тканин. Згідно з літературними даними, це потужний мітоген, який сприяє виживанню ендотеліальних клітин, підвищує проникність стінки судин, регулює та прискорює розвиток колатерального кровообігу ішемізованого міокарда при серцево-судинній патології. Проте надекспресія ВЕФР також може призводити до порушення нормальних молекулярних механізмів розвитку осифікації, активації остеокластогенезу з подальшою стимуляцією остеокласт-опосередкованої резорбції кісток [19].

Отримані нами дані щодо підвищення рівня гомоцистеїну, яке було максимальним у жінок з ІХС та ПМОП, можна пояснити порушенням ендотелійзалежної вазодилатації та розвитком оксидативного стресу, перекисного окислення ліпідів за рахунок підсилення синтезу супероксиддисмутази, активації тромбогенезу та коагуляції [214]. Окрім того, гіпергомоцистеїнемію останнім часом розглядають в якості нового маркера ризику розвитку остеопорозу та остеопорозних переломів, оскільки гіпергомоцистеїнемія порушує нормальні процеси кровопостачання кістки і здатна впливати на її біомеханічні властивості [214]. В останні роки встановлено, що гіпергомоцистеїнемія також призводить до активації остеокластогенезу та посилення процесів резорбції кісткової тканини, що у сукупності з оксидативним та проатерогенним пошкодження периферичних судин, порушенням судинної продукції оксиду азоту дозволяє розглядати її у якості спільної ланки патогенезу між ІХС та ОП [214].

За результатами ROC-аналізу, у хворих на ІХС ризик наявності остеопенії зростає при рівні остеокальцину $>15,89$ нг/мл, остеопротегерину $>223,76$ пг/мл, ВЕФР-А $>112,52$ пг/мл, гомоцистеїну $>11,40$ ммоль/мл, а ризик наявності остеопорозу – при рівні остеокальцину $>16,71$ нг/мл, остеопротегерину $>224,44$ пг/мл, ВЕФР-А $>123,31$ пг/мл, гомоцистеїну

>12,83 ммоль/мл. Найбільш високу чутливість, оптимальне співвідношення чутливості та специфічності мав ВЕФР-А, критичне значення рівня якого, за даними ROC-аналізу, склало 112,52 пг/мл (Se=88,9 %, Sp=82,4 %; AUC=0,952; 95 % ДІ 0,842-0,994) щодо виявлення остеопенії, 123,31 пг/мл (Se=85,7 %, Sp=94,3 %; AUC=0,964; 95 % ДІ 0,869-0,996) – щодо виявлення остеопорозу.

За результатами розрахунку відносного ризику, на розвиток і прогресування атерогенної дисліпідемії у хворих на ІХС з ПМОП вірогідно впливає рівень ОПГ (BP=1,50; p<0,05), ОК (BP=1,54; p<0,05), ВЕФР-А (BP=1,50; p<0,05), ГЦ (BP=2,10; p<0,05); на стан діастолічної дисфункції – концентрація ОК (BP=2,00; p<0,05) та ГЦ (BP=2,30; p<0,05); дисбаланс ВНС найбільш суттєво пов'язаний з рівнем ОК (BP=2,10; p<0,05), ОПГ (BP=1,90; p<0,05) та ВЕФР-А (BP=2,00; p<0,05); дилатація порожнин серця суттєво асоціюється зі збільшенням рівня ОК (BP=1,68; p<0,05), ОПГ (BP=1,61; p<0,05) та ГЦ (BP=2,53; p<0,05); потовщення комплексу інтима-медіа, виникнення аритмічних ускладнень має суттєвий зв'язок зі зростанням концентрації ГЦ (BP=3,60; p<0,05 та BP=2,57; p<0,05 відповідно). Відносний ризик розвитку порушень МЦКТ зростає при збільшенні рівня як кісткових біомаркерів: ОК (BP=1,46; p<0,05), ОПГ (BP=1,46; p<0,05), так і біомаркерів серцево-судинного ремоделювання: ВЕФР-А (BP=1,44; p<0,05), ГЦ (BP=1,98; p<0,05).

Таким чином, отримані нами результати свідчать про наявність загальних патогенетичних механізмів між порушеннями процесу остеогенезу, прогресуванням проатерогенних порушень ліпідного спектра, виникненням дисбалансу вегетативної регуляції серцевої діяльності, серцево-судинного ремоделювання та зростанням рівня кісткових та судинних біомаркерів у жінок з ІХС в постменопаузальному періоді.

На другому етапі дослідження включення до базисної терапії натрію алендронату та L-аргініну у хворих на ІХС, асоційовану з ПМОП, сприяло

покращенню стану ендотелію (зменшення ТКІМ на 7,95 %; $p < 0,05$). Отримані дані збігаються з результатами, отриманими у дослідженнях Caffarelli С. (2017), яка пояснює виявлений позитивний вплив амінобісфосфонатів на товщину КІМ судин у жінок з ПМОП їх впливом на показники ліпідного спектра та еластичність судинної стінки [24]. Отримані результати можна пояснити впливом L-аргініну: препарат зменшує адгезію елементів крові до судинної стінки та прояви оксидативного стресу, викликає помірну вазодилатацію та попереджує прогресування атеросклеротичного процесу [10]. За даними численних вітчизняних та зарубіжних дослідників, L-аргінін впливає на дисфункцію ендотелію атеросклеротичного, гіпертензивного, ендокринного генезу, а також при захворюваннях печінки, суглобів, імунодефіцитних станах та у літніх пацієнтів [13]. У нашому дослідженні у пацієток, що отримували комбіновану терапію, також спостерігалась тенденція до зменшення розмірів ПШД та ППД, зниження ІЖМ ЛШ, порівняно з групою базисної терапії, що збігається з даними Свиридової Н.К. та співавт., яка пояснює це активацією системи антиоксидантного захисту та зниженням рівня окислювального стресу, а також адитивним впливом L-аргініну на функцію серця [133].

У нашому дослідженні також у пацієнтів, які додатково отримували на тлі базисної терапії натрію алендронат та L-аргінін, в динаміці лікування спостерігалось достовірне збільшення загальної потужності ВНС за показником RMSSD (на 38,72 %; $p < 0,05$) на тлі зменшення кількості епізодів тахікардії в 1,8 раза (24 еп./добу проти 43 еп./добу; $p < 0,05$), кількості за добу аритмічних порушень (епізодів шлуночкової та надшлуночкової екстрасистолії в 1,5 та 1,24 раза відповідно; $p < 0,05$) та нормалізації симпатопарасимпатичного балансу за рахунок посилення впливів парасимпатичної складової (HF на 73,71 %; $p < 0,05$). Отримані результати підтверджують дані, отримані у дослідженні Kirchmayer U. (2019), щодо ефективності

застосування бісфосфонатів у зниженні частоти загального серцево-судинного ризику та аритмічних порушень у пацієнтів із ССЗ [141].

Під впливом комбінованого лікування у пацієток з ІХС та ПМОП спостерігалось не лише достовірне зниження рівнів кісткових біомаркерів (остеопротегерину у 2 рази; $p < 0,05$), але і біомаркерів судинного ремоделювання (гомоцистеїну на 10,72 %, ВЕФР-А на 40,33 %; $p < 0,05$). Наявність атома азоту в бічному ланцюзі пояснює особливий механізм дії азотовмісних бісфосфонатів, пов'язаний зі здатністю інгібувати процес модифікації білків в остеокластах, що веде до загибелі зрілих клітин і супроводжується появою специфічних змін у клітині й структурі ядра. Крім того, дія азотовмісних бісфосфонатів призводить до зменшення популяції остеокластів внаслідок втрати проостеокластами здатності до дозрівання і поділу, а також зниження вмісту гераніл-дифосфату, необхідного для синтезу обов'язкових білків остеокластів і регуляції місцевого кровопостачання кістки, що пояснює інгібуючий вплив даної групи препаратів на рівень біомаркерів кісткового ремоделювання [215]. Нині існують поодинокі дослідження, які стосуються впливу L-аргініну на рівень біомаркерів кісткового ремоделювання та стан кісткової тканини. Так, більшість досліджень проведено на мишах і деякі автори вказують, що відносний дефіцит L-аргініну пов'язаний з віком [216]. Але також існують дані про те, що за рахунок ендотеліопротективного впливу L-аргініну можливе ефективне попередження зниження рівня регіонарної мікроциркуляції [217], що може бути шляхом профілактування розвитку негативного кісткового ремоделювання у жінок з настанням менопаузи.

Таким чином, до позитивних ефектів додавання натрію алендронату та L-аргініну до базисної терапії у хворих на ІХС та ПМОП можна віднести покращення стану ендотелію (зменшення товщини КІМ, рівня ВЕФР-А, гомоцистеїну), позитивні зміни показників структурної перебудови серця, зниження жорсткості міокарда, зменшення кількості та тривалості епізодів

тахікардії протягом доби, шлуночкових і надшлуночкових екстрасистол, а також збільшення загальної потужності ВНС та нормалізацію симпатопарасимпатичного балансу за рахунок парасимпатичної складової. Також вказана схема лікування нормалізує баланс біомаркерів остеорепації та кісткової резорбції (остеопротегерин, остеокальцин), сприяє зменшенню рівня біомаркерів ендотеліальної дисфункції та судинного ремоделювання (гомоцистеїн, ВЕФР-А), що може сприяти зниженню ризику розвитку серцево-судинних ускладнень та остеопорозних переломів.

ВИСНОВКИ

Ішемічна хвороба серця – провідна причина інвалідизації та смертності населення, її поширеність в Україні становить 12,2 %, а в осіб старше 55 років – близько 12,9 %. ІХС: стабільна стенокардія напруження часто асоціюється із супутнім постменопаузальним остеопорозом, який негативно впливає на її перебіг і прогноз. Актуальним є визначення спільних факторів ризику, провідних механізмів прогресування, підвищення ефективності діагностики і лікування ІХС, коморбідної з ПМОП. У дисертаційній роботі наведено вирішення актуальної задачі внутрішньої медицини щодо встановлення клініко-метаболических, структурно-функціональних, ішемічних та вегетативних змін серця, маркерів кісткового та судинного ремоделювання залежно від стану мінеральної щільності кісткової тканини та запропоновано спосіб оптимізації лікування ІХС, асоційованої з ПМОП.

1. У хворих на ІХС з ПМОП спостерігається достовірно підвищення рівня ЛПНЩ на 19,94 % та сироваткового кальцію на 51,72 % у порівнянні з групою жінок з ІХС та нормальними показниками МЩКТ ($p < 0,05$). Встановлено кореляційні взаємозв'язки між Z-критерієм фаланги та рівнем сироваткового кальцію ($r = +0,64$; $p < 0,05$) і фосфору ($r = -0,57$; $p < 0,05$), ризиком остеопорозних переломів за FRAX та рівнем сироваткового кальцію ($r = +0,49$; $p < 0,05$) і фосфору ($r = -0,48$; $p < 0,05$). За результатами Сіетлського опитувальника, у пацієнтів з ІХС у міру прогресування порушень МЩКТ виявлено більш виражене обмеження фізичної активності, збільшення частоти та стабільності розвитку нападів стенокардії.

2. У жінок з ІХС наявність ПМОП супроводжується вірогідним збільшенням ТКІМ правої та лівої ЗСА (на 14,94 % та 15,56 % відповідно), ТЗСЛШ (на 9,26 %) та ІЖМ ЛШ (на 40 %), зниженням ФВ ЛШ (на 8,77 %), формуванням переважно концентричної гіпертрофії ЛШ (у 61,36 %) та ДД ЛШ за типом порушення релаксації (у 80,76 %), збільшенням частоти

реєстрації ексцентричної гіпертрофії ЛШ (11,36 % проти 4,17 %; $\chi^2=5,241$; $p<0,05$) та кальцинозу клапанів серця (77,42 % проти 28,58 %; $\chi^2=9,79$; $p<0,05$) порівняно з хворими з нормальним станом МЦКТ. У хворих на ІХС з остеопенією спостерігається подібна спрямованість кардіоваскулярних змін. Кореляції між T- та Z- критерієм променевої кістки та ФВ ЛШ ($r=+0,42$; $p<0,05$), КСР ЛШ ($r=+0,61$; $p<0,05$); ризиком переломів та ММЛШ ($r=+0,58$; $p<0,05$); ІЖМ та T-критерієм великогомілкової кістки ($r=-0,75$; $p<0,05$), Z-критерієм променевої кістки ($r=-0,64$; $p<0,05$) свідчать про взаємозв'язок між процесами кісткового та кардіального ремоделювання.

3. При поєднаному перебігу ІХС і ПМОП, у порівнянні з хворими на ІХС та нормальною МЦКТ, спостерігається достовірне підвищення ЧСС у денний (на 11 %) та в нічний періоди (на 13,62 %), збільшення кількості (у 2,9 рази) та загальної тривалості епізодів тахікардії за добу (у 2,3 рази), кількості епізодів шлуночкової (у 8,1 рази) та надшлуночкової екстрасистоїї (у 1,2 рази), зменшення сумарної активності ВСР (RMSSD та HRVT), а також збільшення LF на 44,3 % вдень і на 44 % вночі, зниження HF в 2,3 рази вдень та в 2,1 рази вночі. У хворих з ІХС та остеопенією встановлена лише тенденція до змін показників ВСР. Виявлено кореляційні взаємозв'язки між T-критерієм фаланги та RMSSD ($r=+0,58$; $p<0,05$) та LF ($r=-0,64$; $p<0,05$) в пасивному періоді; Z-критерієм променевої кістки та VLF в пасивному періоді ($r=-0,57$; $p<0,05$); ризиком переломів променевої кістки та RMSSD в активному періоді ($r=-0,50$; $p<0,05$).

4. Розвиток порушень МЦКТ на тлі ІХС у жінок в постменопаузальному періоді характеризується підвищенням рівня біомаркерів кісткового та серцево-судинного ремоделювання: остеокальцину (на 16,22 % та на 19,52 %; $p<0,05$), остеопротегерину (на 5,10 % та на 7,17 %; $p<0,05$), ВЕФР-А (в 1,8 рази та в 2,4 рази; $p<0,05$), гомоцистеїну (на 18,79 % та на 42,24 %; $p<0,05$) при остеопенії та остеопорозі відповідно.

Взаємозв'язок між елевацією рівнів біомаркерів та зниженням МЦКТ підтверджується наявністю зв'язку між рівнем остеопротегерину та T-критерієм ($r=-0,53$; $p<0,05$), Z-критерієм ($r=-0,47$; $p<0,05$) та ризиком остеопорозних переломів ($r=+0,46$; $p<0,05$) променевої кістки.

5. За результатами ROC-аналізу у хворих на ІХС вірогідність виявлення остеопенії зростає при рівні остеокальцину $>15,89$ нг/мл, остеопротегерину $>223,76$ пг/мл, гомоцистеїну $>11,40$ ммоль/мл, а ризик наявності остеопорозу – при рівні остеокальцину $>16,71$ нг/мл, остеопротегерину $>224,44$ пг/мл, гомоцистеїну $>12,83$ ммоль/мл. Найбільш високу чутливість, оптимальне співвідношення чутливості та специфічності щодо діагностики порушень МЦКТ має ВЕФР-А: остеопенії – при рівні $>112,52$ пг/мл, $Se=88,9\%$, $Sp=82,4\%$; $AUC=0,952$; 95% ДІ 0,842-0,994, остеопорозу – при рівні 123,31 пг/мл, $Se=85,7\%$, $Sp=94,3\%$; $AUC=0,964$; 95% ДІ 0,869-0,996.

6. За результатами розрахунку відносного ризику, на прогресування атерогенної дисліпідемії у хворих на ІХС з ПМОП достовірно впливає рівень ОПГ (ВР=1,50), ОК (ВР=1,54), ВЕФР-А (ВР=1,50), ГЦ (ВР=2,10); на стан ДДЛШ – концентрація ОК (ВР=2,00) та ГЦ (ВР=2,30); дисбаланс ВНС пов'язаний з рівнем ОК (ВР=2,10), ОПГ (ВР=1,90) та ВЕФР-А (ВР=2,00); дилатація порожнин серця – зі збільшенням рівня ОК (ВР=1,68), ОПГ (ВР=1,61) та ГЦ (ВР=2,53); ТКІМ, аритмічні ускладнення – зі зростанням концентрації ГЦ (ВР=3,60 та ВР=2,57 відповідно). Ризик розвитку порушень МЦКТ достовірно асоціюється зі збільшенням рівня біомаркерів кісткового (ОК (ВР=1,45), ОПГ (ВР=1,46)) та серцево-судинного ремоделювання (ВЕФР-А (ВР=1,44), ГЦ (ВР=1,98)).

7. Включення до базисної терапії натрію алендронату та L-аргініну у хворих на ІХС, асоційовану з ПМОП, сприяє достовірному зменшенню кількості епізодів тахікардії протягом доби в 1,8 раза, шлуночкової та надшлуночкової екстрасистолії у 1,5 та 1,24 раза відповідно, відновленню

загальної потужності ВНС (RMSSD на 38,72 %) та нормалізації симпто-парасимпатичного балансу за рахунок збільшення впливів парасимпатичної складової (HF на 73,71 %) на тлі зниження рівня остеопротегерину у 2 рази, гомоцистеїну на 10,72 %, ВЕФР-А на 40,33 % ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для раннього виявлення та попередження дисбалансу кісткового метаболізму у жінок з ІХС рекомендовано дослідження мінеральної щільності кісткової тканини та/або визначення концентрації остеокальцину та остеопротегерину з урахуванням їх порогового рівня щодо наявності остеопенії та остеопорузу.

2. Для виявлення, своєчасної корекції та оцінки динаміки лікування у хворих на ІХС, коморбідну з ПМОП, доцільно визначати у сироватці крові концентрацію гомоцистеїну та ВЕФР-А, які асоційовані з прогресуванням ендотеліальної дисфункції, електричними, вегетативними та структурно-функціональними змінами серця та судин.

3. У хворих з коморбідним перебігом ІХС та ПМОП на тлі базисної терапії у якості остеогенного препарату доцільно використовувати натрію алендронат по 70 мг 1 раз на тиждень не менше ніж 3 місяці у комбінації з 4,2 % розчином L-аргініну гідрохлориду внутрішньовенно крапельно по 100 мл 1 раз на добу протягом 7-10 днів із наступним переходом на пероральне застосування по 5 мл (1 г) три рази на добу протягом 3 місяців, що дозволяє нормалізувати баланс біомаркерів кісткового та судинного ремоделювання та зменшує вираженість аритмічних та вегетативних порушень.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Коваленко В. М., Дорогой А.П. Серцево-судинні хвороби: медично-соціальне значення та стратегія розвитку кардіології в Україні. *Український кардіологічний журнал*. 2016. № 3 (74). С. 5–14.
2. Food consumption and the actual statistics of cardiovascular diseases: an epidemiological comparison of 42 European countries / Grasgruber P., Sebera M., Hrazdira E. et al. *Food & nutrition res.* 2016. Vol. 60 (1). P. 31694.
3. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016 / Townsend N., Wilson L., Bhatnagar P. et al. *Eur. Heart J.* 2016. URL : <https://doi.org/10.1111/crj.12791>.
4. European Cardiovascular Disease Statistics 2017 edition / Wilkins E., Wilson L., Wickramasinghe K., et al. Brussels: European Heart Network. 192 p.
5. Вільєрс де Т., Татарчук Т. Ф. Національний консенсус щодо ведення пацієток у клімактерії. *Здоров'є жінчини*. 2016. № 4. С. 17-27.
6. Мітченко О.І., Ілюшина Г.Я. Рання менопауза як специфічний фактор серцево-судинного ризику в жінок. *Український кардіологічний журнал*. 2016. Дод. 3. С. 85 – 90.
7. Нішкумай О.І. Кальцифікація судин, атеросклероз і остеопороз: чи є взаємозв'язок? *Серце і судини*. 2016. № 1. С. 107–112.
8. Пасиешвили Л.М. Остеопороз – безмолвний костний «вор». *Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини*. 2015. № 1. С. 16-24.
9. Головач І.Ю. Современная стратегия диагностики и долговременного лечения постменопаузального остеопороза. *Український ревматологічний журнал*. 2018. № 2 (72). С. 9-16.
10. Zhuravlyova L.V., Oliinyk M.O. Features of bone metabolism in patients with osteoarthritis, type 2 diabetes mellitus and their combination. *Pain, joints, spine*. 2018. Vol. 8. P. 85-92. doi: 10.22141/2224-1507.8.2.2018.137189.

11. Кривенко В.І., Радомська Т.Ю., Бородавко О.І. Оцінка взаємозв'язку мінеральної щільності кісткової тканини, ризику переломів та кісткового метаболізму в осіб, які постійно проживають в умовах промислового регіону. *Буковинський медичний вісник*. 2019. №23(1). С. 47-52.

12. Особливості поширеності чинників серцево-судинного ризику в жінок залежно від наявності менопаузи / Мітченко О. І., Мамедов М. Н., Колесник Т. В., Дєєв А. Д. та ін. *Український кардіологічний журнал*. 2015. № 4. С. 96 – 102.

13. The relation of low levels of bone mineral density with coronary artery calcium and mortality / Ahmadi N., Mao S.S., Hajsadeghi F. et al. *Osteoporos Int*. 2018. Vol.29 (7). P.1609-1616. <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4524-7>

14. Сагаловски С., Рихтер Т. Кальцификация сосудов и остеопороз: от понимания единства клеточно-молекулярных механизмов к поиску молекул как потенциальных мишеней терапии. *Український кардіологічний журнал*. 2016. № 1. С. 81–92.

15. Associations of osteocalcin, osteoprotegerin, and calcitonin with inflammation biomarkers in atherosclerotic plaques of coronary arteries / Polonskaya Y.V., Kashtanova E.V., Murashov I.S. et al. *Bull Exp Biol Med*. 2017. Vol. 162, Issue 6. P. 726 – 729. <https://doi.org/10.1007/s10517-017-3698-x>

16. Москаленко Р.А., Романюк А.М. Еволюція уявлень про патологічне біомінералоутворення у м'яких тканинах (огляд літератури). *Morphologia*. 2016. Т.10, №3. С. 24 – 32.

17. Михалойко О.Я. Імунобіохімічні зміни у крові при гострому ішемічному інсульті. *Вісник наукових досліджень*. 2016. № 1. С. 81-83. doi 10.11603/1681-276X.2016.1.6135

18. Могильницька Л.А. Васкулоендотеліальний фактор росту та ендотелійзалежна дилатація у хворих з дитинства на цукровий діабет 1 типу з

мікроангіопатіями та в осіб молодого віку з ожирінням. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. 2015. № 3 (51). С. 23 – 29.

19. It Takes Two to Tango: Coupling of Angiogenesis and Osteogenesis for Bone Regeneration / Grosso A., Burger M.G., Lunger A. et al. *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2017. Vol. 5, Article 68. doi: 10.3389/fbioe.2017.00068

20. Корост Я.В. Гіпергомоцистеїнемія: маркер дефіциту вітамінів групи В і незалежний фактор ризику розвитку серцево-судинних захворювань. *Ліки України*. 2018. № 1(217). С. 33 – 36.

21. Кутельмах О.І. Взаємозв'язок вітаміну D, гомоцистеїну та стоматологічних захворювань (огляд літератури). *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2019. Т. 12, № 1(29). С. 104 – 112. doi: 10.14739/2409-2932.2019.1.159166

22. Поворознюк В.В. Остеопороз: від ранньої діагностики до ефективного лікування. *Кардіологія, Ревматологія, Кардіохірургія*. 2019. №6 (67). С. 25.

23. How to assess comorbidity of patients suffering from hip fracture associated with osteoporosis and subsequent hip replacement / Golovach I.Yu., Zazirniy I.M., Turovskaya T.V. et al. *Osteoporosis International*. 2018. Vol. 29. P. S199-S199.

24. Bisphosphonates, atherosclerosis and vascular calcification: update and systematic review of clinical studies / Caffarelli C., Montagnani A., Nuti R. et al. *Clinical interventions in aging*. 2017. Vol.12. P.1819–1828. <https://doi.org/10.2147/CIA.S138002>

25. Березин А.Е. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии кардиоваскулярных заболеваний: перспективы фармакологической коррекции донаторами оксида азота. *Український медичний часопис*. 2015. №1.С.5.

26. Барна О.М., Сірик В.О., Гдиря О.В. L-аргінін: нові можливості застосування. *Ліки України*. 2018. №3 (219). С. 24-28.

27. Волошина Л.О. Оцінка ефективності застосування L-аргініну аспартату в комплексному лікуванні хворих на остеоартроз з високим рівнем коморбідності та кардіоваскулярного ризику. *Український терапевтичний журнал*. 2016. №4. С. 63-70.

28. Ляхоцька А. В. Порівняльна характеристика змін тромбоцитарного гемостазу хворих на стабільні форми ішемічної хвороби серця в залежності від індивідуальної чутливості до антитромбоцитарного лікування. *ScienceRise: Medical Science*. 2017. № 11 (19). С. 31-36. doi: 10.15587/2519-4798.2017.116580

29. Деякі патогенетичні механізми ефективності застосування кардіоліну у хворих на ІХС з супутньою патологією ЦД / Вівсяник В.В., Піддубна А.А., Андрущишен О.В. та ін. *Молодий вчений*. 2017. № 3 (43). С. 72-75.

30. Коваленко В.М., Шуба Н.М., Борткевич О.П. Патогенетичні аспекти розвитку остеопорозу у пацієнтів із ревматологічними хворобами як основа концепції лікування. Частина 1. Системний вторинний остеопороз. Роль глюкокортикоїдів. Інші чинники розвитку. *Український медичний часопис*. 2011. №3 (83). С. 43-50.

31. Ensrud K.E., Crandall C.J. Osteoporosis. *Ann of Intern Medicine*. 2017. Vol. 167(3). P. 17-32. doi: 10.7326/AITC201708010.

32. The diagnosis of osteoporosis / Kanis J.A., Melton L.J. 3, Christiansen C. et al. *J. Bone Miner. Res*. 1994. Vol. 9. P.1137–1141.

33. Барна О. М., Корост Я. В., Лук'янець Є. Ю. Визначення мінеральної щільності кісток у вагітних методом ультразвукової денситометрії для діагностики остеопенічного синдрому. *Ліки України*. 2019. №5-6 (231-232). С. 27–32.

34. Рейнберг С. А., Пибаета, М. А., Дуванская М. К. "Остеопороз—«безмолвная эпидемия»." *Медицина: Прошлое. Настоящее. Будущее: Материалы Межрегиональ* (2017): Остеопороз как медико-социальная

проблема. *Формирование гуманитарной среды в вузе: инновационные образовательные технологии. Компетентностный подход.* 2018. № 1. С. 153–158

35. Характеристика стану кісток у жінок у постменопаузі, хворих на системний червоний вовчак/ Абрагамович О.О., Абрагамович У.О., Циганик Л.В. та ін. *Львівський клінічний вісник.* 2015. № 2 (10) – 3 (11). С. 21 – 26.

36. Поворознюк В. В., Орлик Т. В. Біологічний вік жінок у постменопаузальному періоді з низькою мінеральною щільністю кісткової тканини і вертебральним больовим синдромом. *Вісник наукових досліджень.* 2015. №1. С. 38–41. doi: <https://doi.org/10.11603/2415-8798.2015.1.4577>

37. Ультразвукова та доплерометрична характеристика органів малого тазу жінок постменопаузального періоду з фізіологічним перебігом та при наявності внутрішньоматкової рідини. Момот А., Кузьміна А., Ковалюк Т. та ін. *Український науково-медичний молодіжний журнал.* 2019. №112(4). С. 13–22. [https://doi.org/10.32345/USMYJ.4\(112\).2019.13-22](https://doi.org/10.32345/USMYJ.4(112).2019.13-22)

38. Хиць А. Постменопаузальний остеопороз: фармакологічне лікування. *Український медичний часопис.* 2020. № 3(2) (137). С. 1–2.

39. Kerschhan-Schindl K. Prevention and rehabilitation of osteoporosis. *Wien Med Wochenschr.* 2016. Vol. 166(1-2). P. 22–7. doi: 10.1007/s10354-015-0417-y.

40. Головач И.Ю, Егудина Е.Д. Остеопороз у мужчин: состояние проблемы, факторы риска, диагностика, современные подходы к лечению. *Травма.* 2018. Том 19. №5. doi: <http://dx.doi.org/10.22141/1608-1706.5.19.2018.146639>

41. Black D.M., Rosen C.J. Clinical Practice. Postmenopausal Osteoporosis. *N. Engl J. Med.* 2016. Vol. 374(3). P. 254–62. doi: 10.1056/NEJMcp1513724.

42. Associations between osteoporosis and coronary artery disease in postmenopausal women / Lee S.N., Cho J.Y., Eun Y.M. et al. *Climacteric*. 2016. Vol. 19(5). P. 458–62. doi: 10.1080/13697137.2016.1200550.
43. Decreased Bone Mineral Density Is an Independent Predictor for the Development of Atherosclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis / Ye C., Xu M., Wang S. et al. *PLoS One*. 2016. Vol. 5, 11(5). P. e0154740. doi: 10.1371/journal.pone.0154740.
44. Associations between bone mineral density and coronary artery disease: a meta-analysis of cross-sectional studies / Zhang Y., He B., Wang H. et al. *Arch Osteoporos*. 2020. Vol. 23. №15(1). P. 24. doi: 10.1007/s11657-020-0691-1.
45. Relationship between age, osteoporosis and coronary artery calcification detected by high-definition computerized tomography in Chinese elderly men / Liu Y., Fu S., Bai Y. Et al. *Arch Gerontol Geriatr*. 2018. Vol. 79. P. 8–12. doi: 10.1016/j.archger.2018.07.002.
46. Lopes N.H.M. The Interface between Osteoporosis and Atherosclerosis in Postmenopausal Women. *Arq Bras Cardiol*. 2018. Vol. 110(3). P. 217–218. doi: 10.5935/abc.20180050.
47. Osteoporosis and ischemic cardiovascular disease / Laroche M., Pécourneau V., Blain H. et al. *Joint Bone Spine*. 2017. Vol. 84(4). P. 427–432. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.09.022.
48. Hip fracture, mortality risk, and cause of death over two decades / von Friesendorff M., McGuigan F.E., Wizert A. et al. *Osteoporos Int*. 2016. Vol. 27(10). P. 2945–53. doi: 10.1007/s00198-016-3616-5.
49. Osteoporosis--a risk factor for cardiovascular diseases: a follow-up study / Tasić I., Popović M.R., Stojanović S. et al. *Srp Arh Celok Lek*. 2015. Vol.143(1-2). P. 28–34. doi: 10.2298/sarh1502028t.
50. Relationship Between Low Bone Mineral Density and Fractures With Incident Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis /

Veronese N., Stubbs B., Crepaldi G. et al. *J Bone Miner Res.* 2017. Vol. 32(5). P. 1126–1135. doi: 10.1002/jbmr.3089.

51. Долженко А., Рихтер Т., Сагаловски С. Кальцификация сосудов, атеросклероз и потеря костной массы (остеопороз): новые патофизиологические механизмы и перспективы развития медикаментозной терапии. *Альманах клинической медицины.* 2016. Том 44, № 4. С.513–534. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2016-44-4-513-534>

52. Superior mesenteric artery calcification is associated with cardiovascular risk factors, systemic calcified atherosclerosis, and increased mortality / Lin T.C., Wright C.M., Criqui M.H. et al. *J Vasc Surg.* 2018. Vol. 67(5). P. 1484–1490. doi: 10.1016/j.jvs.2017.08.081.

53. Shekar C., Budoff M. Calcification of the heart: mechanisms and therapeutic avenues. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2018. Vol. 16(7). P. 527–536. doi: 10.1080/14779072.2018.1484282.

54. Chen N.X., Moe S.M. Pathophysiology of Vascular Calcification. *Curr Osteoporos Rep.* 2015. Vol. 13(6). P. 372–80. doi: 10.1007/s11914-015-0293-9.

55. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with aortic valve calcification: A systematic review and meta-analysis / Di Minno M.N.D., Poggio P., Conte E. et al. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2019. Vol.13(4). P. 190–195. doi: 10.1016/j.jcct.2019.06.006.

56. Царенок С.Ю. Структурно-функциональные изменения миокарда у женщин с остеопорозом в сочетании с ишемической болезнью сердца. *Клиницист.* 2017. Том 11. № 3-4. С. 50–58. <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2017-11-3-4-50-58>

57. Mitral Annular Calcification: Association with Atherosclerosis and Clinical Implications / Cavalcanti L.R.P., Sá M.P.B.O., Perazzo Á.M. et al. *Curr Atheroscler Rep.* 2020. Vol. 22(2). P. 9. doi: 10.1007/s11883-020-0825-3.

58. Calcification of Cardiac Valves in Metabolic Bone Disease: An Updated Review of Clinical Studies / Carrai P., Camarri S., Pondrelli C.R. et al. *Clin Interv Aging*. 2020. Vol. 9. №15. P.1085–1095. doi: 10.2147/CIA.S244063.

59. Вербовой А.Ф., Митрошина Е.В., Пашенцева А.В. Взаимосвязь патогенеза атеросклероза и остеопороза. Ожирение и метаболизм. 2016. Том 13. №4. С. 8–14. <https://doi.org/10.14341/omet201648-14>

60. Relationship of bone mineral density with valvular and annular calcification in community-dwelling older people: The Cardiovascular Health Study / Massera D., Xu S., Bartz T.M, et al. *Arch Osteoporos*. 2017. Vol.12(1). P. 52. doi:10.1007/s11657-017-0347-y

61. Bone mineral density of extremities is associated with coronary calcification and biopsy-verified vascular calcification in living-donor renal transplant recipients / Chen Z, Sun J, Haarhaus M. et al. *J Bone Miner Metab*. 2017. Vol. 35(5). P. 536-543. doi:10.1007/s00774-016-0788-1

62. Zhu J, Guo F, Zhang J, Mu C. Relationship between carotid or coronary artery calcification and osteoporosis in the elderly. *Minerva Med*. 2019. Vol. 110(1). P.12–17. doi:10.23736/S0026-4806.18.05632-X

63. Bone health and coronary artery calcification: The Rotterdam Study / Campos-Obando N., Kavousi M., Roeters van Lennep J.E., et al. *Atherosclerosis*. 2015. Vol. 241(1). P. 278-283. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.02.013

64. Chaszczewska-Markowska M., Sagan M., Bogunia-Kubik K. The renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) - physiology and molecular mechanisms of functioning. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2016. Vol. 70(0). P. 917–927. Published 2016 Sep 13. doi:10.5604/17322693.1218180

65. Dimitri P., Rosen C. The Central Nervous System and Bone Metabolism: An Evolving Story. *Calcif Tissue Int*. 2017. Vol.100(5). P.476–485. doi: 10.1007/s00223-016-0179-6.

66. Athimulam S., Bancos I. Evaluation of bone health in patients with adrenal tumors. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2019. Vol. 26(3). P. 125–132. doi: 10.1097/MED.0000000000000478.
67. Hofbauer L.C., Henneicke H. β -Blockers and bone health. *J Clin Invest.* 2018. Vol. 128(11). P.4745–4747. doi: 10.1172/JCI122992.
68. Suppression of osteoclastogenesis via α 2-adrenergic receptors / Hamajima K., Hamamura K., Chen A., et al. *Biomed Rep.* 2018. Vol. 8(5). P. 407–416. doi:10.3892/br.2018.1075
69. Лісовий В. М., Андон'єва Н. М., Валковська Т. Л. Маркери кісткового метаболізму та мінеральна щільність кісткової тканини у пацієнтів на замісній нирковій терапії методом перитонеального діалізу. *Вісник проблем біології і медицини.* 2019. Випуск 1. Том 1 (148). С. 137–140. doi:10.29254/2077-4214-2019-1-1-148-137-140
70. Левченко О.О. Основні механізми ремоделювання кісткової тканини. *Дерматологія та венерологія.* 2016. № 2 (72). С. 5–12.
71. Komori T. Runx2, an inducer of osteoblast and chondrocyte differentiation. *Histochem Cell Biol.* 2018. Vol. 149(4). P.313–323. doi: 10.1007/s00418-018-1640-6.
72. Bailey S., Karsenty G., Gundberg C., Vashishth D. Osteocalcin and osteopontin influence bone morphology and mechanical properties. *Ann N Y Acad Sci.* 2017. Vol. 1409(1). P. 79–84. doi: 10.1111/nyas.13470.
73. Долженко А.Т., Сагаловски С. Клеточно-молекулярные механизмы развития остеопороза: современные концепции и будущее направление терапии. *Современная ревматология.* 2016. Т. 10. № 2. С. 56–63. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2016-2-56-63>
74. Кашталап В.В., Хрячкова О.Н., Барбараш О.Л. «Новый» патологический континуум: гипогонадизм, остеопороз и кальцинирующий атеросклероз. общие факторы формирования и прогрессирования. *Атеросклероз.* 2016. Т. 12. №4. С. 68–78.

75. Долженко А., Рихтер Т., Сагаловски С. Атеросклероз, кальцификация сосудов и понижение плотности костной ткани (остеопороз): общность патофизиологических механизмов развития заболеваний и поиск новых средств двойной терапии. *Атеросклероз*. 2016. Том 12. № 4. С. 44–67.

76. Osteoprotegerin is an effective countermeasure for spaceflight-induced bone loss in mice / Lloyd S.A., Morony S.E., Ferguson V.L. et al. *Bone*. 2015. Vol. 81. P. 562–572. doi:10.1016/j.bone.2015.08.021

77. Expression of bone-related proteins in vascular calcification and its serum correlations with coronary artery calcification score / Oštrić M., Kukuljan M., Markić D. et al. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2019. Vol. 33(1). P. 29–38.

78. Лиганд-рецепторная система RANK/RANKL/OPG и ее роль при первичных новообразованиях костей (анализ литературы и собственные результаты) / Герштейн Е.С., Тимофеев Ю.С., Зуев А.А. и др. *Успехи молекулярной онкологии*. 2015. Том 2. № 3. С. 51–59. doi: 10.17650/2313-805X-2015-2-3-51-59

79. Osteoprotegerin and Cardiovascular Events in High-Risk Populations: Meta-Analysis of 19 Prospective Studies Involving 27 450 Participants / Tschiderer L., Klingenschmid G., Nagrani R. et al. *J Am Heart Assoc*. 2018. Vol.7(16). P. e009012. doi:10.1161/JAHA.118.009012

80. Osteoprotegerin and Vascular Calcification: Clinical and Prognostic Relevance / Makarović S., Makarović Z., Steiner R. et al. *Coll Antropol*. 2015. Vol. 39(2). P. 461-468.

81. Роль системы остеопротегерина/RANKL/RANK в патогенезе аортального стеноза / Иртюга О.Б., Жидулева Е.В., Муртазалиева П.М. и др. *Российский кардиологический журнал*. 2018. №2. С. 39-43. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-2-39-43>

82. Role of Serum Osteoprotegerin as a Diagnostic Indicator of Primary Osteoporosis in Perimenopausal and Postmenopausal Women: An Indian

Perspective / Pandey A., Khan Y.A., Kushwaha S.S. et al. *Malays Orthop J.* 2018. Vol. 12(1). P. 31-35. doi:10.5704/MOJ.1803.006

83. The role of osteoprotegerin in the crosstalk between vessels and bone: Its potential utility as a marker of cardiometabolic diseases / Rochette L., Meloux A., Rigal E. et al. *Pharmacol Ther.* 2018. Vol. 182. P. 115-132. doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.08.015.

84. Coupling of bone resorption and formation by RANKL reverse signaling / Ikebuchi Y, Aoki S, Honma M, et al. *Nature.* 2018. Vol. 561(7722). P. 195-200. doi:10.1038/s41586-018-0482-7

85. Zinc supplements and bone health: The role of the RANKL-RANK axis as a therapeutic target / Amin N., Clark C.C.T., Taghizadeh M. et al. *J Trace Elem Med Biol.* 2020. Vol. 57. P.126417. doi: 10.1016/j.jtemb.2019.126417.

86. Probiotics and bone disorders: the role of RANKL/RANK/OPG pathway / Amin N., Boccardi V., Taghizadeh M. et al. *Aging Clin Exp Res.* 2020. Vol.32(3). P. 363-371. doi:10.1007/s40520-019-01223-5

87. Associations between OPG and RANKL polymorphisms, vertebral fractures, and abdominal aortic calcification in community-dwelling older subjects: the Sao Paulo Ageing & Health Study (SPAH) / Pereira R.M.R., Figueiredo C.P., Cha C.C. et al. *Osteoporos Int.* 2016. Vol. 27(11). P. 3319-3329. doi:10.1007/s00198-016-3664-x

88. Корост Я.В. Гіпергомоцистеїнемія: маркер дефіциту вітамінів групи В і незалежний фактор ризику розвитку серцево-судинних захворювань. *Ліки України.* 2018. №1(217). С. 33-36.

89. Бутенко А.В. Гомоцистеин: влияние на биохимические процессы в организме человека. *Молодой ученый.* 2016. №1 (105). С. 78-82.

90. Малярська Н.В., Калініченко М.А. Ендотеліальна дисфункція як універсальний предиктор розвитку серцево-судинної патології та можливості її корекції в практиці сімейного лікаря. *Ліки України.* 2017. №1 (207). С. 38-41.

91. Вивчення функціонального стану міокарда лівого шлуночка у пацієнтів з ішемічною хворобою серця із порушенням метаболізму гомоцистеїну та вітаміну D / Никоненко О.С., Никоненко А.О., Чмуть А.О. та ін. *Український журнал серцево-судинної хірургії*. 2020. №1 (38). С. 62-68. doi: <https://doi.org/10.30702/ujcvvs/20.3803/014062-068>

92. Chrysant S.G., Chrysant G.S. The current status of homocysteine as a risk factor for cardiovascular disease: a mini review. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2018. Vol.16(8). P. 559-565. doi: 10.1080/14779072.2018.1497974.

93. Hyperhomocysteinemia is Associated with Inflammation, Bone Resorption, Vitamin B12 and Folate Deficiency and MTHFR C677T Polymorphism in Postmenopausal Women with Decreased Bone Mineral Density / De Martinis M., Sirufo M.M., Nocelli C. et al. *Int J Environ Res Public Health.* 2020. Vol. 17(12). P. 4260. doi:10.3390/ijerph17124260

94. Saito M., Marumo K. The Effects of Homocysteine on the Skeleton. *Curr Osteoporos Rep.* 2018. Vol. 16(5). P. 554-560. doi: 10.1007/s11914-018-0469-1.

95. Arterial stiffness is not associated with bone parameters in an elderly hyperhomocysteinemic population / an Dijk S.C., de Jongh R.T., Enneman A.W. et al. *J Bone Miner Metab.* 2016. Vol. 34(1). P. 99-108. doi:10.1007/s00774-015-0650-x

96. Влияние дисбаланса регуляторных цитокинов и остеокальцина на остеогенез у детей с врожденной расщелиной губы и нёба в постнатальном онтогенезе / Нестерова И. В., Митропанова М. Н., Чудилова Г. А. и др. *Стоматология*. 2020. №99(1). С. 77-81. <https://doi.org/10.17116/stomat20209901177>

97. Новый образ витамина К – больше, чем фактор свертывания крови / Петкова Н.И., Петрова К.Б., Близнакова М.И. и др. *Нефрология*. 2018. Том 22. № 1. С.29-37. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2018-22-1-29-37>

98. Рябенко Т.В. Сучасні аспекти репаративної регенерації кісткової тканини та аналіз показників кісткового метаболізму. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2020. Том 5. № 3 (25). С. 89-97. doi: 10.26693/jmbs05.03.089 УДК 611.018.4.71:616.71-007.234
99. A meta-analysis of serum osteocalcin level in postmenopausal osteoporotic women compared to controls / Liu Z, Chen R, Jiang Y, et al. *BMC Musculoskelet Disord*. 2019. Vol. 20(1). P. 532. doi:10.1186/s12891-019-2863-y
100. Tacey A., Qaradakhi T., Brennan-Speranza T., Hayes A., Zulli A., Levinger I. Potential Role for Osteocalcin in the Development of Atherosclerosis and Blood Vessel Disease. *Nutrients*. 2018. Vol.10(10). P. 1426. doi:10.3390/nu10101426
101. Association of serum osteocalcin levels with major adverse cardiovascular events: A 4.4-year retrospective cohort study / Zhang X., Shen Y., Xu Y. et al. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2017. Vol.45(3). P. 9. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.12853>
102. Vascular endothelial growth factor (VEGF) - key factor in normal and pathological angiogenesis / Melincovici C.S., Boşca A.B., Şuşman S. et al. *Rom J Morphol Embryol*. 2018. Vol. 59(2). P. 455-467.
103. Активатори ангіогенезу і серцево-судинні захворювання. результати вивчення рівнів васкулоендотеліального фактора росту та ангіопоетину-2 в крові у хворих на гіпертонічну хворобу / Коваль С.М., Мисниченко О.В., Снігурська І.О. та ін. *Артеріальна гіпертензія*. 2016. №6 (50). С. 51 – 56. doi: 10.22141/2224-1485.6.50.2016.89774
104. Могильницька Л.А. Васкулоендотеліальний фактор росту та ендотелійзалежна дилатація у хворих з дитинства на цукровий діабет 1 типу з мікроангіопатіями та в осіб молодого віку з ожирінням. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. 2015. № 3 (51). С. 23-29.

105. Huang H., Ma L., Kyrkanides S. Effects of vascular endothelial growth factor on osteoblasts and osteoclasts. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2016. Vol. 149 (3). P. 366 – 373.

106. Osteoblasts Regulate Angiogenesis in Response to Mechanical Unloading / Veeriah V., Paone R., Chatterjee S. et al. *Calcif Tissue Int*. 2019. Vol. 104(3). P. 344-354. doi:10.1007/s00223-018-0496-z

107. Казимирко В.К. Унітарна теорія патогенезу атеросклерозу. *Український ревматологічний журнал*. 2018. №72 (2). С. 65 – 70.

108. Піліпонова В. В., Слободянюк В. А. Роль ендотеліальної дисфункції нирок в патогенезі захворювань та їх ускладнень: (огляд літератури). *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2019. № 3. С. 32–39. <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2019.v.i3.10503>

109. Котюжинская С. Г., Уманский Д. А. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе сосудистых катастроф при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Запорожский медицинский журнал*. 2017. Т. 19, № 4(103). С. 525–530 doi: 10.14739/2310-1210.2017.4.105305

110. Масенко В.Л., Семенов С.Е., Коков А.Н. Атерокальциноз и остеопороз. связи и условия взаимного влияния. обзор. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2017. № 2. С. 93-102. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2017-2-93-102>

111. Кальцинированный аортальный стеноз: известные факты и перспективные исследования / Карпова Н.Ю., Рашид М.А., Чипигина Н.С. и др. *Клиницист*. 2020. Том 14. № 1–2. С. 34–41. doi: 10.17650/1818-8338-2020-14-1-2-34-41

112. Lower bone mass is associated with subclinical atherosclerosis, endothelial dysfunction and carotid thickness in the very elderly / Campos-Staffico A.M., Freitas W.M., Carvalho L.S.F. et al. *Atherosclerosis*. 2020. Vol. 292. P. 70-74. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2019.11.007

113. Пузик С. Г. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе артериальной гипертензии и прогрессировании атеросклероза. Семейная медицина. 2018. №2 (76). С. 69-74.

114. Cervellati C., Bergamini, C. Oxidative damage and the pathogenesis of menopause related disturbances and diseases. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2015. Vol. 54(5). P. 739-753. doi:10.1515/cclm-2015-0807

115. Kalyanaraman H., Schall N., Pilz R.B. Nitric oxide and cyclic GMP functions in bone. *Nitric Oxide*. 2018. Vol. 1(76). P. 62-70. doi: 10.1016/j.niox.2018.03.007.

116. Oxidative stress as a possible pathogenic cofactor of post-menopausal osteoporosis: Existing evidence in support of the axis oestrogen deficiency-redox imbalance-bone loss / Bonaccorsi G., Piva I., Greco P. et al. *The Indian Journal of Medical Research*. 2018. Vol. 147(4). P. 341-351. doi:10.4103/ijmr.IJMR_524_18.

117. Роль цитокинов в ремоделировании костной ткани и патогенезе постменопаузального остеопороза / Игнатенко Г.А., Немсадзе И.Г., Миревич Е.Д. и др. *Медицинский вестник Юга России*. 2020. №11(2). С. 6-18. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2020-11-2-6-18>

118. Маркери запалення при порушеннях процесів регуляції ремоделювання кісткової тканини / Павлов С. Б., Кумечко М. В., Бабенко Н. М. та ін. *Вісник проблем біології і медицини*. 2017. Вип. 1 (135). С. 158 – 161.

119. Безсмертний Ю. О. Показники метаболізму кісткової тканини при розладах репаративного остеогенезу на тлі гіпергомоцистеїнемії. *Проблеми остеології*. 2015. Т. 18, № 3. С. 22-27.

120. Нетяженко В.З., Мальчевська Т.Й., Валігура М.С. Вплив препарату Тівортін® аспартат на тромбоцитарно-плазмовий гемостаз у пацієнтів із гіпертонічною хворобою. *Український медичний часопис*. 2016. № 3 (113) – V/VI. С. 89-91.

121. Корекція ендотеліальної дисфункції при ішемічній хворобі серця у поєднанні з цукровим діабетом / Снігир Н.В., Громович А.В., Мацюк Р.М. та ін. *Ліки України*. 2016. №3 (199). С. 46-49.

122. Тащук В.К. Ефективність L-аргініну й L-карнітину в лікуванні серцево-судинної та коморбідної патології. *Здоров'я України*, тематичний номер «Кардіологія, Ревматологія, Кардіохірургія». 2020. № 3 (70). С. 41.

123. Шумаков В.О. Атеросклероз як клінічний прояв ендотеліальної дисфункції. *Здоров'я України*, тематичний номер «Кардіологія, Ревматологія, Кардіохірургія». 2020. № 1 (68). С. 21.

124. Килимчук В. L-аргінін – просте вирішення складних проблем. *Здоров'я України 21 сторіччя*. 2020. № 11 (480). С. 43.

125. Волошина Л.О., Власик Л.І., Волошин О.І. Продукти з підвищеним вмістом аргініну у реабілітаційному лікуванні хворих на остеоартроз із високим рівнем коморбідності. *Проблеми харчування*. 2017. №1. С. 31-39.

126. Колпакова А.Ф. Нарушение эластических свойств артерий и функции эндотелия: современные способы коррекции и профилактики. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2015. № 14(3). С. 75–81 <http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-3-75-81>

127. A relative L-arginine deficiency contributes to endothelial dysfunction across the stages of the menopausal transition / Klawitter J., Hildreth K.L., Christians U. Et al. *Physiological reports*. 2017. Vol. 5(17). P. e13409. <https://doi.org/10.14814/phy2.13409>

128. Курята О.В., Гречаник М.М. Роль L-аргініну в лікуванні серцево-судинних захворювань: у фокусі – вибір ефективної дози. *Здоров'я України 21 сторіччя*. 2019. № 11 (456). С. 17-18.

129. Influence of Combined Therapy on Inflammatory State and Pro-inflammatory Cytokines in Patients with Coronary Artery Disease and Metabolic

Syndrome / Uzokov J., Alyavi A., Alyavi B. et al. *European cardiology*. 2020. Vol.15. P. e27. <https://doi.org/10.15420/ecr.2020.15.1.P04>

130. Михайловська Н.С., Олійник Т.В. Особливості ремоделювання міокарда у хворих на ішемічну хворобу серця залежно від функціонального стану щитовидної залози. *Патологія*. 2015. № 2. С.17-21.

131. Михайловська Н.С., Кулинич Т.О. Вплив екзогенного L-аргініну на стан кардіогемодинаміки та варіабельність серцевого ритму у хворих на ішемічну хворобу серця після перенесеної негоспітальної пневмонії. *ScienceRise. Medical Science*. 2017. № 3. С. 27-34.

132. Potential Role of L-Arginine and Vitamin E Against Bone Loss Induced by Nano-Zinc Oxide in Rats / Abdelkarem H.M., Fadda L.H., El-Sayed E.M. et al. *Journal of dietary supplements*. 2018. Vol.15(3). P. 300–310. <https://doi.org/10.1080/19390211.2017.1343889>

133. Свиридова Н.К., Жгільова Н.О. Використання L-аргініну при лікуванні коморбідної патології у неврологічних хворих. *Східно-європейський неврологічний журнал*. 2017. №1(13). С. 4-8.

134. Gatti D., Fassio A. Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: The current state of the art. *J Popul Ther Clin Pharmacol*. 2019. Vol.26(4). P. e1-e17. doi: 10.15586/jptcp.v26.i4.646.

135. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline / Eastell R., Rosen C.J., Black D.M. et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019. Vol. 104(5). P. 1595-1622. doi: 10.1210/jc.2019-00221.

136. Liu C.T., Yuan X.J., Gao G.C. Effects of alendronate on osteoporosis treatment and levels of related cytokines. *Genet Mol Res*. 2017. Vol. 16(1). doi: 10.4238/gmr16019485.

137. Asadipooya K., Weinstock A. Cardiovascular Outcomes of Romosozumab and Protective Role of Alendronate. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019. Vol. 39(7). P. 1343-1350. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.312371.

138. Dual Effects of Bisphosphonates on Ectopic Skin and Vascular Soft Tissue Mineralization versus Bone Microarchitecture in a Mouse Model of Generalized Arterial Calcification of Infancy / Li Q., Kingman J., Sundberg J.P. et al. *J Invest Dermatol.* 2016. Vol. 136(1). P. 275-283. doi: 10.1038/JID.2015.377.

139. Bisphosphonates for cardiovascular risk reduction: A systematic review and meta-analysis / Kranenburg G., Bartstra J.W., Weijmans M. et al. *Atherosclerosis.* 2016. Vol. 252. P. 106-115. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.06.039.

140. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Guideline Update / Shoback D., Rosen C.J., Black D.M. et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020. Vol. 105(3). P. dgaa048. doi: 10.1210/clinem/dgaa048.

141. Bisphosphonates and cardiovascular risk in elderly patients with previous cardiovascular disease: a population-based nested case-control study in Italy / Kirchmayer U., Sorge C., Sultana J. et al. *Therapeutic advances in drug safety.* 2019. Vol. 10. P. 2042098619838138. <https://doi.org/10.1177/2042098619838138>

142. Наказ від 12.10.2006 № 676 Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю „Ревматологія”

143. Official Positions of The International Society for Clinical Densitometry – 2015. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://iscd.app.box.com/v/OP-ISCDC-2015-Adult>.

144. Пизова Н.В., Пизов А.В. Боль в спине и остеопороз позвоночника в клинической практике. *Медицинский совет.* 2019. №18. С. 108-115.

145. Портативний ультразвуковий кістковий денситометр Omnisense 7000. Керівництво для користувача. [Електронний ресурс] <https://www.beammed.com/wp-content/uploads/2017/05/Multi-site-international.pdf>

146. Украинская версия fraх: от создания к валидации/ В.В. Поворознюк, Н.В. Григор'єва, J.A. Kanis ea al. БСП. 2016. №3 (23).
147. Edwards B.J. Osteoporosis Risk Calculators. *J Clin Densitom.* 2017. Vol. 20, N 3. P. 379-388. DOI: 10.1016/j.jocd.2017.06.024.
148. Recommendation for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standarts Committee and the the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology. *J. Am. S. EchoCG.* 2005. Vol. 18, N 12. P. 1447–1448.
149. Recommendations for chamber quantification / Lang R. M., Bierig M., Devereux R. B. et al. *Eur. J. Echocardiogr.* 2006. Vol. 7. P. 79–108.
150. Шиллер Н., Осипов М. А. Клиническая эхокардиография. 2-е изд. М. : Практика, 2005. 344 с.
151. Feigenbaum H. Echocardiography. 5th ed. Philadelphia : Lea & Febiger, 1994. 696 p.
152. The long-term prognostic significance of repeated blood pressure measurements in the elderly: SPAA (Studio sulla Pressione Arteriosa nell'Anziano) 10-year follow-up / C. Alli, F. Avanzini, G. Bettelli et al. *Arch. Intern. Med.* 1999. Vol. 159. P. 1205–1212.
153. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. 2013. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz et al. *J. Hypertens.* 2013. Vol. 31. P. 1281–1357.
154. Patterns of left ventricular hypertrophy in essential hypertension / A. Ganau, R. B. Devereux, M. J. Roman et al. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1992. Vol. 12. P. 1550–1558.
155. Nagueh S. F., Appleton C. P., Gillebert T. C. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2009. Vol. 22. P. 107–133.

156. Рыбакова М. К., Алехин М. Н., Митьков В. В. Практическое руководство по УЗИ. Эхокардиография. М. : Видар, 2008. 512 с.
157. Атьков О. Ю., Сергакова Л. М., Митина И. Н. Ультразвуковые методы исследования сердца. *Болезни сердца и сосудов* : руководство для врачей : в 4 т. / под ред. Е. И. Чазова. М. : Медицина, 1992. Т. 1. С. 318–382.
158. The Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology. Heart Rate Variability: Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use. *Circulation*. 1996. Vol. 93. P. 1043–1065.
159. Рябыкина Г. В. Методические рекомендации по практическому использованию холтеровского мониторирования ЭКГ. *Кардиология*. 2002. №10. С. 69–87.
160. Поворознюк В.В., Мусієнко А.С. Мінеральна щільність та якість кісткової тканини в чоловіків з ожирінням. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2017. Том 13, №1. С. 4-12. doi: 10.22141/2224-0721.13.1.2017.96749
161. Kushwaha P., Wolfgang M.J., Riddle R.C. Fatty acid metabolism by the osteoblast. *Bone*. 2018. Vol. 115. P. 8-14. doi: 10.1016/j.bone.2017.08.024.
162. Role of Metabolism in Bone Development and Homeostasis / Suzuki A., Minamide M., Iwaya C. et al. *Int J Mol Sci*. 2020. Vol. 21(23). P. 8992. doi: 10.3390/ijms21238992.
163. Song L. Calcium and Bone Metabolism Indices. *Adv Clin Chem*. 2017. Vol. 82. P. 1-46. doi: 10.1016/bs.acc.2017.06.005.
164. The relationship between circulating adiponectin, leptin and vaspin with bone mineral density (BMD), arterial calcification and stiffness: a cross-sectional study in post-menopausal women / Tanna N., Patel K., Moore A.E. et al. *J. Endocrinol. Invest*. 2017. Vol. 40. P. 1345. <https://doi.org/10.1007/s40618-017-0711-1>
165. Association of Severity of Coronary Lesions with Bone Mineral Density in Postmenopausal Women / Xu R., Cheng X.-C., Zhang Y. et al. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2018. Vol. 110(3). P. 211-216. doi:10.5935/abc.20180035.

166. Autonomic dysfunction and osteoporosis after electrical burn / Roshanzamir S., Dabbaghmanesh M.H., Dabbaghmanesh A. et al. *Burns*. 2016. Vol. 42(3). P. 583-8. doi: 10.1016/j.burns.2015.09.009.

167. Витриховський А. І. Предиктори розвитку дисфункції лівого шлуночка, що індукована шлуночковою екстрасистолією. *Запорожский медицинский журнал*. 2016. № 4 (97). С. 45–50. doi: 10.14739/2310-1210.2016.4.79687

168. Михайловська Н.С., Шевченко І.О., Зеленіна О.О. Патогенетичний взаємозв'язок ішемічної хвороби серця та остеопенічного синдрому. *Запорожский медицинский журнал*. 2015. №1 (88). С. 105–110.

169. Михайловская Н.С., Шевченко И. О., Никитюк О.В. Клинические особенности ишемической болезни сердца у женщин в постменопаузальном периоде в зависимости от степени нарушения минеральной плотности костной ткани. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2015. № 2 (18). С. 62–67.

170. Стецюк І.О. Взаємозв'язок індексу маси тіла зі станом мінералізації кісткової тканини у жінок з ішемічною хворобою серця: мат. XXI міжнар. мед. конгресу студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 23-25 квітня 2018 р.). С.17.

171. Стецюк І.О. Предиктори розвитку постменопаузального остеопорозу у жінок з ішемічною хворобою серця. «Актуальні питання сучасної медицини і фармації (до 50-річчя заснування ЗДМУ)»: тези доп. всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених і студентів з міжнар. участю, присвяч. дню науки (м. Запоріжжя, 17-18 травня 2018 р.). С.87-88.

172. Стецюк І.О. Особливості впливу супутнього ожиріння на стан мінералізації кісткової тканини у жінок з ішемічною хворобою серця. «Профілактична медицина сьогодні: внесок молодих спеціалістів»: мат. наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю присвяченої 25-річному ювілею НАМН України та Дню науки (м. Харків, 24 травня 2018 р.). С.53.

173. Михайловська Н.С., Стецюк І.О. Особливості перебігу ішемічної хвороби серця на тлі порушень мінеральної щільності кісткової тканини у

жінок в постменопаузальному періоді. «Якість первинної медичної допомоги в ракурсі реформи»: зб. робіт сучасн. конгресу з міжнар. участю (м. Київ, 7-8 червня 2018 р.). С. 77-96.

174. Стецюк І.О. Особливості вегетативних порушень у жінок з ішемічною хворобою серця залежно від стану мінеральної щільності кісткової тканини. «Актуальні питання клінічної медицини»: мат. XII всеукр. наук.-практ. конф. (м. Запоріжжя, 26 жовтня 2018 р.). С. 86-88.

175. Стецюк І.О. Оцінка вегетативної регуляції у жінок з ішемічною хворобою серця та порушеннями стану мінеральної щільності кісткової тканини. «Актуальні питання клінічної, превентивної, реабілітаційної і професійної медицини»: зб. тез. всеукр. наук.-практ. конф. (м. Запоріжжя, 21-22 берез. 2019 р.). С. 67-69.

176. Стецюк І.О. Стан кардіоваскулярного ремоделювання та його взаємозв'язок з порушеннями мінеральної щільності кісткової тканини у жінок з ішемічною хворобою серця. «Актуальні питання клінічної медицини»: зб. тез за мат. XIII всеукр. наук.-практ. конф. (м. Запоріжжя, 15 листопада 2019 р.). С. 68-70.

177. Стецюк І.О. Вегетативні та аритмічні порушення у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з постменопаузальним остеопорозом. «Сучасна медицина очима молоді: проблеми і перспективи вирішення» : зб. тез за мат. наук.-практ. конф. молодих вчених за участю міжнар. спеціалістів, присв. Дню науки (м. Харків, 22 травня 2020 р.). С. 45.

178. Дослідження особливостей серцево-судинного ремоделювання та зміни маркерів метаболізму кісткової тканини у жінок з ішемічною хворобою серця, асоційованою з постменопаузальним остеопорозом / Михайловська Н. С., Стецюк І. О., Зеленіна О. О. та ін. ScienceRise: Medical Science. 2016. № 8 (4). С. 51–58.

179. Mykhailovska N.S., Stetsiuk I.O. The indicators of the bone tissue mineralization abnormalities in women with coronary artery disease in the postmenopausal period. Патологія. 2018. Т. 15, № 2(43). С. 136–141.

180. Mykhailovska N.S., Stetsiuk I.O. The interrelationship between the cardiovascular remodeling indicators and the state of bone mineral density in women with coronary artery disease. Патологія. 2019. Т. 16, № 1(45). С. 53–59.

181. The interrelationship of the bone and cardiovascular remodeling biomarkers and clinical peculiarities of coronary artery disease in postmenopausal women / Mykhailovska N. S., Stetsiuk I. O., Kulynych T. O. et al. Reumatologia. 2020. Vol.58, № 3. P. 142–149.

182. Михайловська Н.С., Стецюк І.О. Взаємозв'язок рівня васкулоендотеліального фактору росту зі станом мінеральної щільності кісткової тканини у жінок, хворих на ішемічну хворобу серця, залежно від індексу маси тіла. Медичні перспективи. 2018. Т. XXIII, № 2, Ч.1. С. 100.

183. Михайловська Н.С., Стецюк І.О. Взаємозв'язок васкулоендотеліального фактору росту зі станом мінеральної щільності кісткової тканини у жінок з ішемічною хворобою серця. «Здобутки клінічної та експериментальної медицини»: мат. LXI наук.-практ. конф. (м.Тернопіль, 07 червня 2018 р.). С.57-59.

184. Михайловська Н.С., Стецюк І.О. Можливості ранньої діагностики постменопаузального остеопорозу у жінок з ішемічною хворобою серця з використанням біомаркерів кісткового ремоделювання. Український кардіологічний журнал, Додаток 1: мат. XIX Нац. конгресу кардіологів України (м. Київ, 26-28 вересня 2018 р.). С. 50.

185. Михайловська Н. С., Стецюк І. О. Інформативність маркерів кісткового ремоделювання щодо діагностики остеопенічного синдрому різного ступеня у жінок з ішемічною хворобою серця. «Сучасні підходи до терапії та медичної реабілітації хворих із внутрішньою і професійною патологією»: зб. тез за мат. всеукраїнської наук.-практ. конф. (м. Запоріжжя, 20-21 вересня 2018 р.). С. 8-9.

186. Стецюк І.О. Особливості взаємозв'язку кардіоваскулярного та кісткового ремоделювання у жінок з ішемічною хворобою серця: мат. XXIII міжнар. мед. конгресу студентів і молодих вчених Тернопільського

державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України. (м. Тернопіль, 15-17 квітня 2019 р.). С.21.

187. Михайловська Н.С., Стецюк І.О. Можливості скринінгової діагностики постменопаузального остеопорозу у жінок з ішемічною хворобою серця з використанням біомаркерів кісткового ремоделювання. «Сучасні питання молекулярно-біохімічних досліджень та лабораторного скринінгу у клінічній та експериментальній медицині»: зб. тез за мат. всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю (м.Запоріжжя, 11-12 квітня 2019 р.). С. 43.

188. Михайловська Н.С., Стецюк І.О. Оптимізація діагностики постменопаузального остеопорозу у хворих на ішемічну хворобу серця за допомогою біомаркерів. «Медицина України – європейський вибір» : зб. тез за мат. IV міжнар. мед. наук.-практ. форуму (м. Івано-Франківськ, 27-28 лютого 2020). С.30-31.

189. Михайловська Н.С., Стецюк І.О. Динаміка концентрації біомаркерів кісткового та судинного ремоделювання у жінок з ішемічною хворобою серця та постменопаузальним остеопорозом під впливом лікування. «Сучасні питання молекулярно-біохімічних досліджень та лабораторного скринінгу у клінічній та експериментальній медицині – 2020» : зб. тез за мат. всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю (м. Запоріжжя, 05-06 берез. 2020 р.). С. 18.

190. Стецюк І.О. Прогностичне значення біомаркерів кісткового та судинного ремоделювання у жінок з ішемічною хворобою серця та постменопаузальним остеопорозом. «ВІМСО 2020»: зб. мат. VII міжнар. мед.-фарм. конгресу студентів і молодих учених (м. Чернівці, 7-8 квітня 2020 р.). С. 168.

191. Михайловська Н.С., Стецюк І.О. Зміни рівнів біомаркерів кісткового та судинного ремоделювання у жінок з ішемічною хворобою серця та постменопаузальним остеопорозом під впливом комбінованого лікування. «Щорічні терапевтичні читання. Неінфекційні захворювання: ключові чинники, що впливають на якість та тривалість життя» : зб. тез за

мат. наук.-практ. конф. з міжнар. участю (м. Харків, перенесено на 04 лист. 2020 р.). С.92.

192. Stetsiuk I.O. Contemporary approach to assessment of the risk of coronary artery disease progression on the background of postmenopausal osteoporosis 7th Lublin International Medical Congress for Students and Young Doctors (Lublin, 26-28 November 2020). P.137.

193. Клінічна ефективність застосування L-аргініну у хворих з ішемічною хворобою серця та метаболічним синдромом / Михайловська Н.С., Стецюк І.О., Кулинич Т.О. та ін. Сімейна медицина. 2019. № 2 (82). С. 59-65.

194. Михайловська Н.С., Стецюк І.О. Клінічна ефективність комбінованої фармакотерапії ішемічної хвороби серця, асоційованої з постменопаузальним остеопорозом. Буковинський медичний вісник. 2020. № 4(96). С. 65–74.

195. Стецюк І.О. Вплив комплексної терапії на ішемічні, вегетативні порушення та якість життя хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з постменопаузальним остеопорозом. «Досягнення профілактичної медицини як основа збереження здоров'я і благополуччя»: зб. тез за мат. наук.-практ. конф. молодих вчених за участю міжнар. спеціалістів (м. Харків, 23 травня 2019 р.). С. 47.

196. Стецюк І.О. Ефективність L-аргініну та бісфосфонатів в комплексній терапії ішемічної хвороби серця та постменопаузального остеопорозу. «Актуальні питання сучасної медицини і фармації – 2019» : тези доп. всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених і студентів з міжнар. участю, присвяч. дню науки (м. Запоріжжя, 13-17 травня 2019 р.). С. 114-115.

197. Стецюк І.О. Лікування ішемічної хвороби серця у поєднанні з постменопаузальним остеопорозом в загальноклінічній практиці. «Первинна медична допомога в ракурсі світових практик» : зб. тез доп. наук.-практ. конф. з міжнар. участю (м. Київ, 6-7 червня 2019 р.). С. 79-81.

198. Михайловська Н.С., Стецюк І.О. Вплив терапії із включенням L-аргініну та бісфосфонатів на клінічний перебіг ішемічної хвороби серця,

коморбідної з постменопаузальним остеопорозом. Український кардіологічний журнал: тези за мат. XX Нац. конгресу кардіологів України (м. Київ, 25-27 вересня 2019). К., 2019. Т. 26, Дод. 1. С. 78-79.

199. Стецюк І.О. Оцінка впливу комбінованого лікування на рівні біомаркерів кісткового та судинного ремоделювання у жінок з ішемічною хворобою серця та постменопаузальним остеопорозом. «Актуальні питання сучасної медицини» : зб. тез за мат. XVII міжнар. наук. конф. студентів, молодих вчених та фахівців. (м. Харків, 26-27 березня 2020 р.). С.231-232.

200. Стецюк І.О. Оцінка ефективності комбінованого лікування у жінок з ішемічною хворобою серця та постменопаузальним остеопорозом. «Актуальні питання клінічної медицини»: зб. тез за мат. XIV всеукр. наук.-практ. конф. (м. Запоріжжя, 20 лист. 2020 р.). С. 222-223.

201. Кошеля І.І., Скрип В.В. Епідеміологія ішемічної хвороби серця та інфаркту міокарда в Закарпатській області. *Україна. Здоров'я нації*. 2019. № 3 (56). С. 51-54.

202. Lower baseline value and greater decline in BMD as independent risk factors for mortality in community dwelling elderly. KM. Kim, JH. Moon, SH. Choi et al. *Bone*. 2019. Vol. 121. P. 204-211. DOI: 10.1016/j.bone.2019.01.017.

203. Маркери кісткового ремоделювання, рівень 25(OH)D3 та показники ліпідного обміну в жінок похилого віку з неускладненою артеріальною гіпертензією / Нішкумай О. І., Лазарева К. П., Мостбауер Г. В. та ін. *Серце і судини*. 2018. № 3. С. 60—65. DOI: <http://doi.org/10.30978/HV2018-3-60>

204. Longitudinal assessment of health-related quality of life in osteoporosis: data from the population-based Canadian Multicentre Osteoporosis Study / Hopman W.M., Berger C., Joseph L. et al. *Osteoporos Int*. 2019. Vol. 30(8). P. 1635-1644. doi: 10.1007/s00198-019-05000-y.

205. Bone mineral density is associated with left ventricular diastolic function in women / Wang R-t, Li X-s, Zhang J-r et al. *Clinical Cardiology*. 2016. Vol. 39(12). P. 709–714.

206. Взаимосвязь остеопороза и вегетативной регуляции при ревматоидном артрите / Сокрут О.П., Егудина Е.Д., Гейко И.А. и др. *Травма*. 2016. Том 17, №4. С. 74 – 78. doi: 10.22141/1608-1706.4.17.2016.77494
207. Elefteriou F. Impact of the Autonomic Nervous System on the Skeleton. *Physiol Rev*. 2018. Vol. 98. P.1083-1112. doi: 10.1152/physrev.00014.2017.
208. Маслацов Н.А., Рагино Ю.И. Биохимические маркеры кальцификации атеросклеротических бляшек. *Атеросклероз*. 2019. Т. 15. № 4. С. 78-84. <https://doi.org/10.15372/ATER20190408>
209. Hu K., Olsen B.R. Osteoblast-derived VEGF regulates osteoblast differentiation and bone formation during bone repair. *J Clin Invest*. 2016. Vol. 126(2) P. 509-26. doi: 10.1172/JCI82585.
210. Бородич Т.С. Влияние терапии ибандроновой кислотой на уровень гомоцистеина и лептина в сыворотке крови у женщин с остеопорозом в постменопаузе. *Ожирение и метаболизм*. 2015. Т.12, №4. С. 62. <https://doi.org/10.14341/omet2015462>
211. Остеопротегерин и RANKL: роль в развитии сердечно-сосудистых осложнений у больных с терминальной стадией почечной недостаточности, получающих гемодиализ / Дзгоева Ф.У., Сопоев М.Ю., Саламова Э.Э. и др. *Нефрология*. 2017. Т. 21. № 5. С. 28-35. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2017-21-5-25-33>
212. Osteoprotegerin as a marker of atherosclerosis and a prognostic factor in stroke / Majerczyk M., Wajda J., Holeccki M. Et al. *Postepy Hig. Med. Dosw.* (online). 2015. Vol. 69. P. 1505 – 1511.
213. Osteoprotegerin concentration is associated with the presence and severity of peripheral arterial disease in type 2 diabetes mellitus / Demkova K., Kozarova M., Malachovska Z. et al. *Vasa*. 2018. Vol. 47 (2). P. 131-135.
214. Бабаева Н.З., Гасымов С.Э. Взаимосвязь между концентрацией гомоцистеина в крови и изменениями в сосудах у больных артериальной гипертензией. *Медицинские новости*. 2017. №1. С. 73 – 75.

215. Eastell R., Szulc P. Use of bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017. Vol. 5(11). P. 908-923. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30184-5.

216. Age-Dependent Oxidative Stress Elevates Arginase 1 and Uncoupled Nitric Oxide Synthesis in Skeletal Muscle of Aged Mice / Pandya C.D., Lee B., Toque H.A. et al. *Oxid Med Cell Longev.* 2019. P.1704650. doi:10.1155/2019/1704650

217. Сравнительная оценка остеопротективной активности комбинации L-аргинина с лозартаном и бивалоса на модели гипоэстрогенного остеопороза / Раджкumar Д.С.Р., Артюшкова Е.Б., Файтельсон А.В. и др. «Проблема реализации мультидисциплинарного подхода к пациенту в современном здравоохранении»: зб. мат. конференции (г. Курск, 12 марта 2019 г.). 2019. С. 217-224.

ДОДАТОК А1



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Спосіб діагностики діастолічної дисфункції міокарда лівого шлуночка у жінок з ішемічною хворобою серця та супутнім остеопорозом за допомогою тканинної доплерографії
(назва пропозиції для впровадження)¹
- Запорізький державний медичний університет,
 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26
 Михайловська Наталія Сергіївна, Стецюк Ірина Олегівна, Шершньова Оксана Володимирівна
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹
- Джерело інформації: Михайловская Н. С. Дослідження особливостей серцево-судинного ремоделювання та зміни маркерів метаболізму кісткової тканини у жінок з ішемічною хворобою серця, асоційованою з постменопаузальним остеопорозом / Н. С. Михайловская, І. О. Стецюк, О. О. Зеленина, О. В. Нікітюк // ScienceRise: Medical Science. - 2016. - №8(4). - С. 51-58.
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
- Впроваджено за 2018 р. в _____ в КУ «Центральна клінічна лікарня №4 Заводського району» м. Запоріжжя, кардіологічне відділення
(назва лікувально-профілактичної установи)
- Строки впровадження з 09.2018 р. по 11.2018 р.
- Загальна кількість спостережень 35
- Ефективність впровадження: дозволяє підвищити ефективність діагностики діастолічної дисфункції міокарда ЛШЛ у жінок з ІХС та супутнім остеопорозом, та своєчасно провести медикаментозну корекцію виявлених порушень.

Показники ³	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження ²
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності	на 2-3 дні	на 1-2 дні
Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	на 1-2	на 1-2

8. Зауваження, додатки немає

Відповідальний за впровадження:
 Завідувач кардіологічним відділенням
 КУ «Центральна клінічна лікарня №4
 Заводського району» м. Запоріжжя
 «20» жовтня 2018 р.

Гура Ю.В.

ДОДАТОК А2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 головний лікар
 КУ «Центральна клінічна лікарня №4
 Заводського району» м. Запоріжжя
 Бочарникова І.С.
 (керівник установи, в якій проведено впровадження)
 « 12 » грудня 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Спосіб діагностики порушень мінеральної щільності кісткової тканини у жінок з ішемічною хворобою серця та супутнім остеопорозом
 (назва пропозиції для впровадження)¹
- Запорізький державний медичний університет,
 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26
 Михайловська Наталія Сергіївна, Стецюк Ірина Олегівна, Шершньова Оксана Володимирівна
 (установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)²
- Джерело інформації: Mykhailovska N. S. The indicators of the bone tissue mineralization abnormalities in women with coronary artery disease in the post-menopausal period // N. S. Mykhailovska, I. O. Stetsiuk // Патологія, - 2018. - №2(43). - С. 136-141.
 (назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № пагента тощо)
- Впроваджено за 2018 р. в _____ в КУ «Центральна клінічна лікарня №4 Заводського району» м. Запоріжжя, терапевтичне відділення
 (назва лікувально-профілактичної установи)
- Строки впровадження з _____ 09.2018 р. по _____ 12.2018 р.
- Загальна кількість спостережень _____ 35
- Ефективність впровадження: дозволяє підвищити ефективність діагностики порушень мінеральної щільності кісткової тканини у жінок з ІХС та супутнім остеопорозом, та своєчасно провести медикаментозну корекцію виявлених порушень.

Показники ³	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження ²
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності	на 2-3 дні	на 1-2 дні
Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	на 1-2	на 1-2

8. Зауваження, додатки немає

Відповідальний за впровадження:
 Завідувач терапевтичним відділенням
 КУ «Центральна клінічна лікарня №4
 Заводського району» м. Запоріжжя
 « 12 » грудня 2018 р.



Нечепуренко І.Г.

ДОДАТОК АЗ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор
КНП «Міська поліклініка №3» м. Чернівці
Ю.О. Лисюк

(керівник установи, в якій проведено впровадження)
« 20 » 20 18 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Спосіб діагностики постменопаузального остеопорозу у жінок з ішемічною хворобою серця за допомогою визначення рівня кісткових біомаркерів
(назва пропозиції для впровадження)¹
- Запорізький державний медичний університет,
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26
Михайловська Наталія Сергіївна, Стецюк Ірина Олегівна
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹
- Джерело інформації: Mykhailovska N.S. The indicators of the bone tissue mineralization abnormalities in women with coronary artery disease in the post-menopausal period // N.S. Mykhailovska, I.O.Stetsiuk // Патологія. – 2018. – Т. 15, № 2(43). – С. 136–141.
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
- Впроваджено за 2018 р. в КНП «Міська поліклініка №3» м Чернівці
(назва лікувально-профілактичної установи)
- Строки впровадження з 09.2018 р. по 11.2018 р.
- Загальна кількість спостережень 35
- Ефективність впровадження: дозволяє підвищити ефективність діагностики постменопаузального остеопорозу у жінок з ІХС, та своєчасно провести медикаментозну корекцію виявлених порушень.

Показники ³	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження ²
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності	на 2-3 дні	на 1-2 дні
Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	на 1-2	на 1-2

8. Зауваження, додатки немає

Відповідальний за впровадження:

завідувач відділення сімейної медицини КНП «Міська поліклініка №3» м Чернівці
Бойко В.В.

« 20 » 12 20 18 р.



ДОДАТОК А4


 ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор
 з науково-педагогічної роботи ВДНЗ України
 «Буковинський державний медичний
 університет» доц. Ф.В. Геруш

«23» 01 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб ранньої діагностики порушень мінеральної щільності кісткової тканини у хворих на ішемічну хворобу серця за допомогою визначення рівня кісткових біомаркерів.
(назва пропозиції для впровадження)¹
2. Запорізький державний медичний університет,
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26
Михайловська Наталія Сергіївна, Стецюк Ірина Олегівна
(установа-розробник, її поштова адреса, ПІБ авторів)¹
3. Джерело інформації: Mykhailovska N.S. The indicators of the bone tissue mineralization abnormalities in women with coronary artery disease in the post-menopausal period / N.S. Mykhailovska, I.O.Stetsiuk // Патологія. – 2018. – Т. 15, № 2(43). – С. 136–141.
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2018 р.
у навчальний процес кафедри сімейної медицини ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»
5. Строки впровадження з 09.2018 р. по 12.2018 р.
6. Загальна кількість спостережень 91
7. Ефективність впровадження: отримані результати впроваджені в лекційний матеріал, практичні заняття, самостійну роботу студентів (курсантів).
8. Зауваження, додатки немає

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри сімейної медицини

ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»

д.мед.н, професор

Л.П. Сидорчук

«23» 01 2019 р.

ДОДАТОК А5

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Генеральний директор

Комунального некомерційного підприємства Харківської обласної ради «Обласна клінічна лікарня»

Ярош В. А.

«09» 04 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Спосіб діагностики ішемічних та вегетативних порушень у жінок з ішемічною хворобою серця та постменопаузальний остеопороз за допомогою добового моніторування ЕКГ за Холтером

(назва пропозиції для впровадження)¹

- Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26
Михайловська Наталія Сергіївна, Стецюк Ірина Олегівна,
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹
- Джерело інформації: Стецюк І.О. Оцінка вегетативної регуляції у жінок з ішемічною хворобою серця та порушеннями стану мінеральної щільності кісткової тканини. "Актуальні питання клінічної, превентивної, реабілітаційної і професійної медицини". зб. матеріалів доп. учасн. Всеукраїнської науково-практичної конференції (21-22 березня 2019 р., м. Запоріжжя). Запоріжжя, 2019. С. 67-69.
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
- Впроваджено за 2019 р. в КНП ХОЗ «Обласна клінічна лікарня», кардіологічне відділення
(назва лікувально-профілактичної установи)
- Строки впровадження з 01.2019 р. по 03.2019 р.
- Загальна кількість спостережень 40
- Ефективність впровадження: дозволяє підвищити ефективність діагностики ішемічних та вегетативних порушень у жінок з ішемічною хворобою серця та постменопаузальним остеопорозом та своєчасно провести медикаментозну корекцію виявлених порушень.

Показники ³	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження ²
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності	на 2-3 дні	на 1-2 дні
Зменшення: - деталістості - інвалідності - захворюваності - частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	на 1-2	на 1-2

- Зауваження, додатки немає

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кардіологічним відділенням
КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня»

«09» 04 2019 р.

Кузнецов І.В.

ДОДАТОК А6


«ЗАТВЕРДЖУЮ»



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб ранньої діагностики постменопаузального остеопорозу у хворих на ішемічну хворобу серця за допомогою визначення рівня кісткових біомаркерів
(назва пропозиції для впровадження)¹
2. Запорізький державний медичний університет,
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26
Михайловська Наталія Сергіївна, Стецюк Ірина Олегівна
(установа-розробник, її поштова адреса, ПІБ авторів)¹
3. Джерело інформації: Mykhailovska N.S. The indicators of the bone tissue mineralization abnormalities in women with coronary artery disease in the postmenopausal period / N.S. Mykhailovska, I.O.Stetsiuk // Патологія. – 2018. – Т. 15, № 2(43). – С. 136–141.
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2019 р.
у навчальний процес кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №1
Національного медичного університету імені О. О. Богомольця МОЗ України
5. Терміни впровадження: з 01. 2019 р. по 03.2019 р.
6. Загальна кількість спостережень 95
7. Форма впровадження: у навчальний процес – в лекційний матеріал, практичні заняття, самостійну роботу студентів.
8. Зауваження, додатки немає

Завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої
 медицини №1 Національного медичного університету
 імені О. О. Богомольця МОЗ України,
 член-кореспондент НАМН України,
 д. мед. н., професор


 Нетяженко В. З.

Доцент кафедри
 пропедевтики внутрішньої медицини №1
 Національного медичного університету
 імені О. О. Богомольця МОЗ України,
 к.мед.н.


 Плєнова О. М.

Протокол засідання кафедри № 20 від « 16 » квітня 2019 р.

ДОДАТОК А7

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар
Київської клінічної лікарні
на залізничному транспорті №2 ЗТ
філія ЦОЗ: Укрзалізниця
Дрофа Л.Б.

«14» 04 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Спосіб діагностики порушень стану мінеральної щільності кісткової тканини у жінок з ішемічною хворобою серця за допомогою оцінки рівня кісткових біомаркерів
(назва пропозиції для впровадження)¹
- Запорізький державний медичний університет,
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26
Михайловська Наталя Сергіївна, Стецюк Ірина Олегівна
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹
- Джерело інформації: Mykhailovska N. S. The indicators of the bone tissue mineralization abnormalities in women with coronary artery disease in the post-menopausal period / N. S. Mykhailovska, I. O. Stetsiuk // Патологія. – 2018. – №2(43). – С. 136-141.
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
- Впроваджено за 2019 р. в _____
(назва лікувально-профілактичної установи)
- Строки впровадження з 01.2019 р. по 03.2019 р.
- Загальна кількість спостережень 35
- Ефективність впровадження: дозволяє підвищити ефективність діагностики порушень стану мінеральної щільності кісткової тканини у жінок з ІХС та своєчасно провести медикаментозну корекцію виявлених порушень.

Показники ³	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження ²
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності	на 2-3 дні	на 1-2 дні
Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	на 1-2	на 1-2

8. Зауваження, додатки немає

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кардіологічним відділенням

«14» 04 2019 р.

Л.І. Бурлакова

ДОДАТОК А8



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- «ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Кіпріак В.В. КП "Центр первинної медико-санітарної допомоги №2 м.Полтави"
 С.М.Левченко
 20 06 р.
- Спосіб діагностики порушень мінеральної щільності кісткової тканини у жінок, хворих на ішемічну хворобу серця та постменопаузальний остеопороз
 (назва пропозиції для впровадження)¹
 - Запорізький державний медичний університет,
 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26
 Михайловська Наталія Сергіївна, Стецюк Ірина Олегівна
 (установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹
 - Джерело інформації: Mykhailovska N.S., Stetsiuk I.O. The interrelationship between the cardiovascular remodeling indicators and the state of bone mineral density in women with coronary artery disease. *Патологія*. 2019. Т. 16, № 1(45). С. 53–59.
 (назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
 - Впроваджено за 2019 р. в амбулаторію сімейної медицини КП "Центр первинної медико-санітарної допомоги №2 м.Полтави".
 (назва лікувально-профілактичної установи)
 - Строки впровадження з 02. 2019 р. по 05.2019 р.
 - Загальна кількість спостережень 40
 - Ефективність впровадження: дозволяє підвищити ефективність діагностики порушень мінеральної щільності кісткової тканини у жінок з ішемічною хворобою серця та супутнім постменопаузальним остеопорозом та своєчасно провести медикаментозну корекцію виявлених порушень.

Показники ³	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження ²
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності	на 2-3 дні	на 1-2 дні
Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	на 1-2	на 1-2

8. Зауваження, додатки немає
 «10» 06 20 19 р.

Відповідальний за впровадження:
 завідувача амбулаторією загальної
 практики сімейної медицини №5

І.Б.Карпова

ДОДАТОК А9

Директор КП 3-ї Міської клінічної поліклініки м.Полтави
 В.А. Глебов
 «10» 06 2019 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Спосіб діагностики порушень мінеральної щільності кісткової тканини у жінок, хворих на ішемічну хворобу серця та постменопаузальний остеопороз
 (назва пропозиції для впровадження)¹
- Запорізький державний медичний університет,
 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26
 Михайловська Наталія Сергіївна, Стецюк Ірина Олегівна
 (установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹
- Джерело інформації: Mykhailovska N.S., Stetsiuk I.O. The interrelationship between the cardiovascular remodeling indicators and the state of bone mineral density in women with coronary artery disease. *Патологія*. 2019. Т. 16. № 1(45). С. 53–59.
 (назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
- Впроваджено за 2019 р. в поліклініку КП 3-ї Міської клінічної поліклініки м.Полтави
 (назва лікувально-профілактичної установи)
- Строки впровадження з 02.2019 р. по 05.2019 р.
- Загальна кількість спостережень 40
- Ефективність впровадження: дозволяє підвищити ефективність діагностики порушень мінеральної щільності кісткової тканини у жінок з ішемічною хворобою серця та супутнім постменопаузальним остеопорозом та своєчасно провести медикаментозну корекцію виявлених порушень.

Показники ³	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження ²
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності	на 2-3 дні	на 1-2 дні
Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	на 1-2	на 1-2

8. Зауваження, додатки немає
 «10» 06 2019 р.

Відповідальний за впровадження:
 заступник директора з
 медичної частини

С.О. Дзюба

ДОДАТОК А10

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Перший проректор УМСА
професор Дворник В.М.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиції для впровадження:** "Спосіб діагностики порушень мінеральної щільності кісткової тканини за допомогою ультразвукової остеоденситометрії та алгоритму FRAX у жінок, хворих на ішемічну хворобу серця та постменопаузальний остеопороз".
2. **Установа-розробник:** ВДНЗ України "Запорізький державний медичний університет", здобувач Стецюк І.О.
3. **Джерело інформації:**
 - Михайловська Н.С., Стецюк І.О., Зеленіна О.О., Нікітнюк О.В. Дослідження особливостей серцево-судинного ремоделювання та зміни маркерів метаболізму кісткової тканини у жінок з ішемічною хворобою серця, асоційованою з постменопаузальним остеопорозом. *ScienceRise: Medical Science*. 2016. № 8 (4). С. 51–58.
 - Mykhailovska N.S., Stetsiuk I.O. The indicators of the bone tissue mineralization abnormalities in women with coronary artery disease in the post-menopausal period *Патологія*. 2018. Т. 15, № 2(43). С. 136–141.
 - Михайловська Н.С., Стецюк І.О. Особливості перебігу ішемічної хвороби серця на тлі порушень мінеральної щільності кісткової тканини у жінок в постменопаузальному періоді. *Якість первинної медичної допомоги в ракурсі реформи: зб. зб. робіт сучасн. конгресу з міжнар. участю, м. Київ, 7-8 червня 2018 р. / за редакцією Л. Ф. Матюха, Л. В. Хіміон, О. К. Толстанов. Київ : НАША РОДИНА ПЛЮС, 2018. С. 77-96.*
 - Mykhailovska N.S., Stetsiuk I.O. The interrelationship between the cardiovascular remodeling indicators and the state of bone mineral density in women with coronary artery disease. *Патологія*. 2019. Т. 16, № 1(45). С. 53–59.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Українська медична стоматологічна академія, кафедра внутрішньої медицини №1
5. **Терміни впровадження:** лютий 2019р. – травень 2019р.
6. **Форма впровадження:** у навчальний процес – в матеріали лекцій, практичних і семінарських занять.
Протокол засідання кафедри № 20 від 20.05.2019 р.

Завідувачка кафедри
внутрішньої медицини №1
доцент

Маслова Г.С.

ДОДАТОК А11

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи

Харківського національного

медичного університету

проф. В.В. М'ясоєдов

06 2019 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиції для впровадження:** «Спосіб діагностики ішемічних та вегетативних порушень у жінок з ішемічною хворобою серця та постменопаузальним остеопорозом».
2. **Установа-розробник:** ВДНЗ України "Запорізький державний медичний університет", здобувач Стецюк І.О.
3. **Джерело інформації:**
 - Стецюк І.О. Особливості вегетативних порушень у жінок з ішемічною хворобою серця залежно від стану мінеральної щільності кісткової тканини. *Актуальні питання клінічної медицини*: зб. матеріалів доп. учасн. XII Всеукраїнської науково-практичної конференції (26 жовтня 2018р. м. Запоріжжя). Запоріжжя:ЗДМУ, 2018. С. 86-88.
 - Стецюк І.О. Оцінка вегетативної регуляції у жінок з ішемічною хворобою серця та порушеннями стану мінеральної щільності кісткової тканини. *Актуальні питання клінічної, превентивної, реабілітаційної і професійної медицини*: зб. матеріалів доп. учасн. Всеукраїнської науково-практичної конференції (21-22 березня 2019 р., м. Запоріжжя) Запоріжжя, 2019. С. 67-69.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Харківський національний медичний університет, кафедра внутрішньої медицини № 3 та ендокринології
5. **Терміни впровадження:** лютий 2019 р. – травень 2019 р.
6. **Форма впровадження:** в наукову роботу (застосування методики при виконанні НДР) та у навчальний процес (в матеріали лекцій, практичних і семінарських занять).

Завідувач кафедри
внутрішньої медицини № 3 та ендокринології
Харківського національного медичного університету,
д.мед.н., професор

Журавльова Л.В.

ДОДАТОК А12



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Спосіб діагностики порушень мінеральної щільності кісткової тканини у хворих на ІХС за допомогою оцінки рівня біомаркерів кісткового ремоделювання
(назва пропозиції для впровадження)
- Запорізький державний медичний університет,
 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26
 Михайловська Наталія Сергіївна, Стецюк Ірина Олегівна
(установа-розробник, її повний адрес, ПІБ авторів)
- Джерело інформації: Михайловська Н.С., Стецюк І.О. Можливості скринінгової діагностики постменопаузального остеопорозу у жінок з ішемічною хворобою серця з використанням біомаркерів кісткового ремоделювання. Сучасні питання молекулярно-біохімічних досліджень та лабораторного скринінгу у клінічній та експериментальній медицині: тези за матеріалами Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю (м. Запоріжжя, 11-12 квітня 2019 р.). Запоріжжя, 2019. С. 43.
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
- Впроваджено за 2020 р. в КНП «Центр первинної медико-санітарної допомоги №6» м. Запоріжжя, амбулаторія № 2
(назва лікувально-профілактичної установи)
- Строки впровадження з 01. 2020 р. по 03.2020 р.
- Загальна кількість спостережень 40
- Ефективність впровадження: дозволяє підвищити ефективність діагностики порушень мінеральної щільності кісткової тканини у хворих на ІХС, та своєчасно провести медикаментозну корекцію виявлених порушень.

Показники ³	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження ²
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності	на 2-3 дні	на 1-2 дні
Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	на 1-2	на 1-2

8. Зауваження, додатки немає

Відповідальний за впровадження:
 Завідувач амбулаторії №2
 КНП «Центр первинної
 медико-санітарної допомоги №6»
 м. Запоріжжя
 «11» 03 2020 р.

Ромальо-Роке Т. М.

ДОДАТОК А13

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 головний лікар
 КНП «Центр первинної медико-санітарної
 допомоги №6» м. Запоріжжя
 Літвінов В.В.
 (керівник установи, в якій проведено впровадження)
 « 11 » 03 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб лікування хворих на ІХС з супутнім остеопорозом за допомогою комбінованої терапії з додаванням L-аргініну та натрію алендронату
 (назва пропозиції для впровадження)
2. Запорізький державний медичний університет,
 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26
 Михайловська Наталія Сергіївна, Стецюк Ірина Олегівна,
 (установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)
3. Джерело інформації: Михайловська Н.С., Стецюк І.О. Вплив терапії із включенням L-аргініну та бісфосфонатів на клінічний перебіг ішемічної хвороби серця, коморбідної з постменопаузальним остеопорозом. Український кардіологічний журнал: матеріали XX Національного конгресу кардіологів України, 25-27 вересня 2019. Київ. Т. 26, Дод. 1, С. 78-79.
 (назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2020 р. в КНП «Центр первинної медико-санітарної допомоги №6» м. Запоріжжя, амбулаторія № 6
 (назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження з 01. 2020 р. по 03.2020 р.
6. Загальна кількість спостережень 30
7. Ефективність впровадження: дозволяє підвищити ефективність лікування ІХС у хворих із супутнім постменопаузальним остеопорозом

Показники ³	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження ²
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності	на 2-3 дні	на 1-2 дні
Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	на 1-2	на 1-2

8. Зауваження, додатки немає

Відповідальний за впровадження:
 Завідувач амбулаторії №6
 КНП «Центр первинної
 медико-санітарної допомоги №6»
 м. Запоріжжя
 « 11 » 03 2020 р.

Нестерова

Нестерова О.С.

ДОДАТОК Б
СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ НА ТЕМУ
ДИСЕРТАЦІЇ:

1. Mykhailovska N.S., Stetsiuk I.O. The indicators of the bone tissue mineralization abnormalities in women with coronary artery disease in the postmenopausal period. *Патологія*. 2018. Т. 15, № 2(43). С. 136–141. *(Здобувачем проведено аналіз літератури, відбір та обстеження хворих, статистичну обробку даних, підготовлено статтю до друку).*

2. Mykhailovska N.S., Stetsiuk I.O. The interrelationship between the cardiovascular remodeling indicators and the state of bone mineral density in women with coronary artery disease. *Патологія*. 2019. Т. 16, № 1(45). С. 53–59. *(Здобувачем проведено відбір пацієнтів та їх обстеження, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).*

3. Клінічна ефективність застосування L-аргініну у хворих з ішемічною хворобою серця та метаболічним синдромом / Михайловська Н.С., Стецюк І.О., Кулинич Т.О. та ін. *Сімейна медицина*. 2019. № 2 (82). С. 59-65. *(Здобувачем проведено відбір пацієнтів, призначення терапії, обстеження хворих у динаміці лікування, статистичний аналіз, оформлення статті).*

4. The diagnostic and prognostic value of biomarkers in women with coronary artery disease and osteoporosis / Mykhailovska N. S., Stetsiuk I. O., Kulynych T. O. et al. *Archives of the Balkan Medical Union*. 2020. Vol. 55, No 1. P. 31-39. *(Здобувачем проведено відбір пацієнтів та їх обстеження, статистичний аналіз отриманих даних, оформлення статті).*

5. The interrelationship of the bone and cardiovascular remodeling biomarkers and clinical peculiarities of coronary artery disease in postmenopausal women / Mykhailovska N. S., Stetsiuk I. O., Kulynych T. O. et al. *Reumatologia*. 2020. Vol.58, № 3. P. 142–149. *(Здобувачем проведено відбір пацієнтів та їх обстеження, статистичний аналіз отриманих даних, оформлення статті).*

6. Михайловська Н.С., Стецюк І.О. Клінічна ефективність комбінованої фармакотерапії ішемічної хвороби серця, асоційованої з постменопаузальним остеопорозом. *Буковинський медичний вісник*. 2020. № 4 (96). С. 66–74. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів, призначення терапії, обстеження хворих у динаміці лікування, статистичний аналіз, оформлення статті).

7. Стецюк І.О. Взаємозв'язок індексу маси тіла зі станом мінералізації кісткової тканини у жінок з ішемічною хворобою серця: мат. XXI міжнар. мед. конгресу студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 23-25 квітня 2018 р.). С.17.

8. Стецюк І.О. Предиктори розвитку постменопаузального остеопорозу у жінок з ішемічною хворобою серця. *«Актуальні питання сучасної медицини і фармації (до 50-річчя заснування ЗДМУ)»* : тези доп. всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених і студентів з міжнар. участю, присвяч. дню науки (м. Запоріжжя, 17-18 травня 2018 р.). С.87-88.

9. Михайловська Н.С., Стецюк І.О. Взаємозв'язок рівня васкулоендотеліального фактору росту зі станом мінеральної щільності кісткової тканини у жінок, хворих на ішемічну хворобу серця, залежно від індексу маси тіла. *Медичні перспективи*. 2018. Т. XXIII, № 2, Ч.1. С. 100. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичний аналіз отриманих даних, оформлення тез).

10. Стецюк І.О. Особливості впливу супутнього ожиріння на стан мінералізації кісткової тканини у жінок з ішемічною хворобою серця. *«Профілактична медицина сьогодні: внесок молодих спеціалістів»*: мат. наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю присвяченої 25-річному ювілею НАМН України та Дню науки (м. Харків, 24 травня 2018 р.). С.53.

11. Михайловська Н.С., Стецюк І.О. Взаємозв'язок васкулоендотеліального фактору росту зі станом мінеральної щільності кісткової тканини у жінок з ішемічною хворобою серця. *«Здобутки клінічної*

та експериментальної медицини»: мат. LXI наук.-практ. конф. (м. Тернопіль, 07 червня 2018 р.). С. 57-59. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичний аналіз отриманих даних, оформлення тез).

12. Михайловська Н.С., Стецюк І.О. Особливості перебігу ішемічної хвороби серця на тлі порушень мінеральної щільності кісткової тканини у жінок в постменопаузальному періоді. *«Якість первинної медичної допомоги в ракурсі реформи»: зб. робіт сучасн. конгресу з міжнар. участю (м. Київ, 7-8 червня 2018 р.). С. 77-96. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичний аналіз отриманих даних, оформлення тез).*

13. Михайловська Н.С., Стецюк І.О. Можливості ранньої діагностики постменопаузального остеопорозу у жінок з ішемічною хворобою серця з використанням біомаркерів кісткового ремоделювання. *Український кардіологічний журнал, Додаток 1: мат. XIX Нац. конгресу кардіологів України (м. Київ, 26-28 вересня 2018 р.). С. 50. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичний аналіз отриманих даних, оформлення тез).*

14. Михайловська Н. С., Стецюк І. О. Інформативність маркерів кісткового ремоделювання щодо діагностики остеопенічного синдрому різного ступеня у жінок з ішемічною хворобою серця. *«Сучасні підходи до терапії та медичної реабілітації хворих із внутрішньою і професійною патологією»: зб. тез за мат. всеукраїнської наук.-практ. конф. (м. Запоріжжя, 20-21 вересня 2018 р.). С. 8-9. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичний аналіз отриманих даних, оформлення тез).*

15. Стецюк І.О. Особливості вегетативних порушень у жінок з ішемічною хворобою серця залежно від стану мінеральної щільності кісткової тканини. *«Актуальні питання клінічної медицини»: мат. XII всеукр. наук.-практ. конф. (м. Запоріжжя, 26 жовтня 2018 р.). С. 86-88.*

16. Стецюк І.О. Оцінка вегетативної регуляції у жінок з ішемічною хворобою серця та порушеннями стану мінеральної щільності кісткової

тканини. *«Актуальні питання клінічної, превентивної, реабілітаційної і професійної медицини»*: зб. тез. всеукр. наук.-практ. конф. (м. Запоріжжя, 21-22 берез. 2019 р.). С. 67-69.

17. Стецюк І.О. Особливості взаємозв'язку кардіоваскулярного та кісткового ремоделювання у жінок з ішемічною хворобою серця: мат. XXIII міжнар. мед. конгресу студентів і молодих вчених Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України. (м. Тернопіль, 15-17 квітня 2019 р.). С.21.

18. Михайловська Н.С., Стецюк І.О. Можливості скринінгової діагностики постменопаузального остеопорозу у жінок з ішемічною хворобою серця з використанням біомаркерів кісткового ремоделювання. *«Сучасні питання молекулярно-біохімічних досліджень та лабораторного скринінгу у клінічній та експериментальній медицині»*: зб. тез за мат. всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю (м.Запоріжжя, 11-12 квітня 2019 р.). С. 43. *(Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичний аналіз отриманих даних, оформлення тез)*.

19. Стецюк І.О. Вплив комплексної терапії на ішемічні, вегетативні порушення та якість життя хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з постменопаузальним остеопорозом. *«Досягнення профілактичної медицини як основа збереження здоров'я і благополуччя»*: зб. тез за мат. наук.-практ. конф. молодих вчених за участю міжнар. спеціалістів (м. Харків, 23 травня 2019 р.). С. 47.

20. Стецюк І.О. Ефективність L-аргініну та бісфосфонатів в комплексній терапії ішемічної хвороби серця та постменопаузального остеопорозу. *«Актуальні питання сучасної медицини і фармації – 2019»* : тези доп. всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених і студентів з міжнар. участю, присвяч. дню науки (м. Запоріжжя, 13-17 травня 2019 р.). С. 114-115.

21. Стецюк І.О. Лікування ішемічної хвороби серця у поєднанні з постменопаузальним остеопорозом в загальноклінічній практиці. *«Первинна*

медична допомога в ракурсі світових практик» : зб. тез доп. наук.-практ. конф. з міжнар. участю (м. Київ, 6-7 червня 2019 р.). С. 79-81.

22. Михайловська Н.С., Стецюк І.О. Вплив терапії із включенням L-аргініну та бісфосфонатів на клінічний перебіг ішемічної хвороби серця, коморбідної з постменопаузальним остеопорозом. *Український кардіологічний журнал: тези за мат. XX Нац. конгресу кардіологів України (м. Київ, 25-27 вересня 2019). К., 2019. Т. 26, Дод. 1. С. 78-79. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів, призначена терапія, проведено статистичний аналіз отриманих даних, оформлення тез).*

23. Стецюк І.О. Стан кардіоваскулярного ремоделювання та його взаємозв'язок з порушеннями мінеральної щільності кісткової тканини у жінок з ішемічною хворобою серця. *«Актуальні питання клінічної медицини»*: зб. тез за мат. XIII всеукр. наук.-практ. конф. (м. Запоріжжя, 15 листопада 2019 р.). С. 68-70.

24. Михайловська Н.С., Стецюк І.О. Оптимізація діагностики постменопаузального остеопорозу у хворих на ішемічну хворобу серця за допомогою біомаркерів. *«Медицина України – європейський вибір»* : зб. тез за мат. IV міжнар. мед. наук.-практ. форуму (м. Івано-Франківськ, 27-28 лютого 2020). С.30-31. *(Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичний аналіз отриманих даних, оформлення тез).*

25. Михайловська Н.С., Стецюк І.О. Динаміка концентрації біомаркерів кісткового та судинного ремоделювання у жінок з ішемічною хворобою серця та постменопаузальним остеопорозом під впливом лікування. *«Сучасні питання молекулярно-біохімічних досліджень та лабораторного скринінгу у клінічній та експериментальній медицині – 2020»* : зб. тез за мат. всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю (м. Запоріжжя, 05-06 берез. 2020 р.). С. 18. *(Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичний аналіз отриманих даних, оформлення тез).*

26. Стецюк І.О. Прогностичне значення біомаркерів кісткового та судинного ремоделювання у жінок з ішемічною хворобою серця та постменопаузальним остеопорозом. *«BIMCO 2020»*: зб. мат. VII міжнар. мед.-фарм. конгресу студентів і молодих учених (м. Чернівці, 7-8 квітня 2020 р.). С. 168.

27. Стецюк І.О. Вегетативні та аритмічні порушення у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з постменопаузальним остеопорозом. *«Сучасна медицина очима молоді: проблеми і перспективи вирішення»* : зб. тез за мат. наук.-практ. конф. молодих вчених за участю міжнар. спеціалістів, присв. Дню науки (м. Харків, 22 травня 2020 р.). С. 45.

28. Михайловська Н.С., Стецюк І.О. Зміни рівнів біомаркерів кісткового та судинного ремоделювання у жінок з ішемічною хворобою серця та постменопаузальним остеопорозом під впливом комбінованого лікування. *«Щорічні терапевтичні читання. Неінфекційні захворювання: ключові чинники, що впливають на якість та тривалість життя»* : зб. тез за мат. наук.-практ. конф. з міжнар. участю (м. Харків, перенесено на 04 лист. 2020 р.). С.92. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичний аналіз отриманих даних, оформлення тез).

29. Стецюк І.О. Оцінка впливу комбінованого лікування на рівні біомаркерів кісткового та судинного ремоделювання у жінок з ішемічною хворобою серця та постменопаузальним остеопорозом. *«Актуальні питання сучасної медицини»* : зб. тез за мат. XVII міжнар. наук. конф. студентів, молодих вчених та фахівців. (м. Харків, 26-27 березня 2020 р.). С.231-232.

30. Stetsiuk I.O. Contemporary approach to assessment of the risk of coronary artery disease progression on the background of postmenopausal osteoporosis. *7th Lublin International Medical Congress for Students and Young Doctors* (Lublin, 26-28 November 2020). P. 137.

31. Стецюк І.О. Оцінка ефективності комбінованого лікування у жінок з ішемічною хворобою серця та постменопаузальним остеопорозом.

«Актуальні питання клінічної медицини»: зб. тез за мат. XIV всеукр. наук.-практ. конф. (м. Запоріжжя, 20 лист. 2020 р.). С. 222-223.

32. Стецюк І.О. Оцінка якості життя у жінок з ішемічною хворобою серця та постменопаузальним остеопорозом. *«ВІМСО-2021»*: зб. тез за мат. VIII Міжнар. мед.-фарм. конгресу студентів і молодих учених (м. Чернівці, 6-9 квітня 2021 р.). С. 113.

33. Стецюк І.О. Оцінка впливу комбінованого лікування на клінічний перебіг ішемічної хвороби серця, асоційованої з постменопаузальним остеопорозом. *«XXV Міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України»*: зб. тез за мат. конгресу (м. Тернопіль, 12-14 квітня 2021 р.). С. 20.

34. Стецюк І.О. Застосування комбінованого лікування ішемічної хвороби серця, асоційованої з постменопаузальним остеопорозом. *«Актуальні питання сучасної медицини»*: зб. тез за мат. XVIII міжнар. наук. конф. студентів, молодих науковців та фахівців (м. Харків, 22-23 квітня 2021 р.). С. 153-155.

35. Пат. 117609 Україна, МПК G01N 33/50 (2006.01) G01N 33/53 (2006.01) A61B 8/00. Спосіб прогнозування розвитку остеопорозу у жінок в постменопаузальному періоді, хворих на ішемічну хворобу серця / Н.С. Михайловська, І.О. Стецюк, Я.М. Михайловський № u 2017 01603; заявл. 20.02.2017. опубл. 26.06.2017, бюл. № 12. *(Здобувачем проведено патентно-інформаційний пошук, практична апробація способу та оформлення заявки)*.

36. Пат. 136831 Україна, МПК (2019.01) A61K 31/00 A61P 9/00 A61P 19/10 (2006/01). Спосіб лікування ішемічної хвороби серця у жінок з постменопаузальним остеопорозом / Н.С. Михайловська, І.О. Стецюк № u 2019 02185; заявл. 04.03.2019. опубл.10.09.2019, бюл. № 17. *(Здобувачем проведено патентно-інформаційний пошук, практична апробація способу та оформлення заявки)*.

ДОДАТОК В

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. XXII Міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених, м. Тернопіль, 2018 р. *(публікація, стендова доповідь)*.
2. Всеукраїнська науково – практична конференція молодих вчених і студентів з міжнародною участю, присвячена дню науки «Актуальні питання сучасної медицини і фармації (до 50-річчя заснування ЗДМУ)», м. Запоріжжя, 2018 р. *(публікація, усна доповідь)*.
3. Науково-практична конференція «Актуальні питання внутрішньої медицини», м. Дніпро, 2018 р. *(публікація, стендова доповідь)*.
4. Науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю присвячена 25-річному ювілею НАМН України та Дню науки «Профілактична медицина сьогодні:внесок молодих спеціалістів», м.Харків, 2018 р. *(публікація, стендова доповідь)*.
5. Підсумкова LXI науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини», м.Тернопіль, 2018 р. *(публікація, стендова доповідь)*.
6. Конгрес з міжнародною участю «Якість первинної медичної допомоги в ракурсі реформи», м.Київ, 2018 р. *(публікація)*.
7. XIX Національний конгрес кардіологів України, м. Київ, 2018 р. *(публікація, стендова доповідь)*.
8. Всеукраїнська науково-практична конференція "Сучасні підходи до терапії та медичної реабілітації хворих із внутрішньою і професійною патологією", м Запоріжжя, 2018 р. *(публікація, усна доповідь)*.
9. XII Всеукраїнська науково-практична конференція "Актуальні питання клінічної медицини", м. Запоріжжя, 2018 р. *(публікація, стендова доповідь)*.
10. Всеукраїнська науково-практична конференція " Актуальні питання клінічної, превентивної, реабілітаційної і професійної медицини", м. Запоріжжя, 2019 р. *(публікація, усна доповідь)*.

11. XXIII Міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, 2019 р. *(публікація, стендова доповідь)*.

12. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні питання молекулярно-біохімічних досліджень та лабораторного скринінгу у клінічній та експериментальній медицині», м. Запоріжжя, 2019 р. *(публікація)*.

13. Науково-практична конференція молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів «Досягнення профілактичної медицини як основа збереження здоров'я і благополуччя», м. Харків, 2019 р. *(публікація)*.

14. Науково-практична конференція з міжнародною участю молодих вчених та студентів «Актуальні питання сучасної медицини і фармації – 2019», м. Запоріжжя, 2019 р. *(публікація, усна доповідь)*.

15. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Первинна медична допомога в ракурсі світових практик», м. Київ, 2019 р. *(публікація, усна доповідь)*.

16. XX Конгрес кардіологів України, м. Київ, 2019 р. *(публікація, стендова доповідь)*.

17. XIII Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених "Актуальні питання клінічної медицини", м. Запоріжжя, 2019 р. *(публікація, усна доповідь)*.

18. IV Міжнародний медичний науково-практичний форум «Медицина України – європейський вибір», м. Івано-Франківськ, 2020 р. *(публікація)*.

19. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні питання молекулярно-біохімічних досліджень та лабораторного скринінгу у клінічній та експериментальній медицині - 2020», м. Запоріжжя, 2020 р. *(публікація)*.

20. VII Міжнародний медико-фармацевтичний конгрес студентів і молодих учених ВІМСО-2020, м. Чернівці, 2020 р. *(публікація, усна доповідь)*.

21. Науково-практична конференція молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів, присвячена Дню науки «Сучасна медицина очима

молоді: проблеми і перспективи вирішення», м. Харків, 2020р. *(публікація, усна доповідь)*.

22. XVII міжнародна наукова конференція студентів, молодих науковців та фахівців "Актуальні питання сучасної медицини", м. Харків, 2020 р. *(публікація)*.

23. Науково-практична конференція з міжнародною участю, присвяченій 40-річчю ДУ "Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України" «Неінфекційні захворювання: ключові чинники, що впливають на якість та тривалість життя», м. Харків, 2020 р. *(публікація)*

24. 7th Lublin International Medical Congress for Students and Young Doctors, м. Люблін, 2020 р. *(публікація, усна доповідь)*

25. Науково-практична онлайн конференція з міжнародною участю «Гаряча тема: COVID-19 і коморбідні стани у первинній медичній допомозі», м. Київ, 2020 р. *(усна доповідь)*

26. XIV Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених "Актуальні питання клінічної медицини", м. Запоріжжя, 2020 р. *(публікація, стендова доповідь)*

27. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання вищої медичної освіти з формуванням практичних навичок і компетенцій лікаря загальної практики – сімейного лікаря», м. Тернопіль, 2021 р. *(публікація)*

28. VIII Міжнародний медико-фармацевтичний конгрес студентів і молодих учених ВІМСО-2021, м. Чернівці, 2021 р. *(публікація, усна доповідь)*.

29. XXV Міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, 2021 р. *(публікація, стендова доповідь)*.

30. XVIII міжнародна наукова конференція студентів, молодих науковців та фахівців "Актуальні питання сучасної медицини", м. Харків, 2021 р. *(публікація, усна доповідь)*.

31. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю, присвячена Дню науки «Сучасні аспекти медицини та фармації – 2021», м. Запоріжжя, 2021 р. *(публікація)*

ДОДАТОК Г1



ПРОДОВЖЕННЯ ДОДАТКУ Г1

		(11) 117609
(19) UA		(51) МПК (2017.01) G01N 33/50 (2006.01) G01N 33/53 (2006.01) A61B 8/00

<p>(21) Номер заявки: u 2017 01603</p> <p>(22) Дата подання заявки: 20.02.2017</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 26.06.2017</p> <p>(46) Дата публікації відомостей про видачу патенту та номер бюлетеня: 26.06.2017, Бюл. № 12</p>	<p>(72) Винахідники: Михайловська Наталія Сергіївна, UA, Стецюк Ірина Олегівна, UA, Михайловський Ярослав Максимович, UA</p> <p>(73) Власники: ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, 69035, UA, Михайловська Наталія Сергіївна, вул. Товариська, 37, кв. 170, м. Запоріжжя, 69121, UA, Стецюк Ірина Олегівна, вул. Адмірала Нахімова, 6, кв. 49, м. Запоріжжя, 69057, UA, Михайловський Ярослав Максимович, вул. Товариська, 37, кв. 170, м. Запоріжжя, 69121, UA</p>
--	--

(54) Назва корисної моделі:

СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ ОСТЕОПОРОЗУ У ЖІНОК В ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ, ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ

(57) Формула корисної моделі:

Спосіб прогнозування розвитку остеопорозу у жінок в постменопаузальному періоді, хворих на ішемічну хворобу серця, шляхом проведення імуноферментного визначення рівня біомаркерів у крові, який відрізняється тим, що проводять визначення рівня гомоцистеїну, і при його концентрації понад 11,4 ммоль/л прогноують вірогідність розвитку порушень мінеральної щільності кісткової тканини та додатково проводять ультразвукову остеоденситометрію.

ПРОДОВЖЕННЯ ДОДАТКУ Г1**(11) 117609**

Державне підприємство
«Український інститут інтелектуальної власності»
(Укрпатент)

Оригіналом цього документа є електронний документ з відповідними реквізитами, у тому числі з накладеним електронним цифровим підписом уповноваженої особи Міністерства економічного розвитку і торгівлі України та сформованою позначкою часу.

Ідентифікатор електронного документа 1163240717.

Для отримання оригіналу документа необхідно:

1. Зайти до ІДС «Стан діловодства за заявками на винаходи та корисні моделі», яка розташована на сторінці <http://base.uipv.org/searchInvStat/>.
2. Виконати пошук за номером заявки.
3. У розділі «Документи Укрпатенту» поруч з реєстраційним номером документа натиснути кнопку «Завантажити оригінал» та ввести ідентифікатор електронного документа.

Ідентичний за документарною інформацією та реквізитами паперовий примірник цього документа містить 2 арк., які пронумеровані та прошиті металевими люверсами.

Уповноважена особа Укрпатенту



І.Є. Матусевич

26.06.2017

ДОДАТОК Г2



ПРОДОВЖЕННЯ ДОДАТКУ Г2

(11) 136831

(19) UA

(51) МПК (2019.01)
 А61К 31/00
 А61Р 9/00
 А61Р 19/10 (2006.01)

(21) Номер заявки: u 2019 02185

(72) Винахідники:
 Михайловська Наталія
 Сергіївна, UA,
 Стецюк Ірина Олегівна, UA

(22) Дата подання заявки: 04.03.2019

(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.09.2019

(73) Власники:
 ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ
 МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ,
 пр. Маяковського, 26, м.
 Запоріжжя, 69035, UA,
 Михайловська Наталія
 Сергіївна,
 вул. Товариська, 37, кв. 170, м.
 Запоріжжя, 69121, UA,
 Стецюк Ірина Олегівна,
 вул. Адмірала Нахімова, 6, кв.
 49, м. Запоріжжя, 69057, UA

(46) Дата публікації відомостей про видачу патенту та номер бюлетеня: 10.09.2019, Бюл. № 17

(54) Назва корисної моделі:

СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ У ХВОРИХ З ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНИМ ОСТЕОПОРОЗОМ

(57) Формула корисної моделі:

Спосіб лікування ішемічної хвороби серця у хворих з постменопаузальним остеопорозом, який включає застосування базисної терапії ІХС та остеогенного препарату, який відрізняється тим, що як остеогенний препарат призначають натрію алендронат по 70 мг 1 раз на тиждень не менше ніж 3 місяці, та додатково призначають 4,2 % розчин L-аргініну гідрохлориду внутрішньовенно крапельно по 100 мл 1 раз на добу протягом 7-10 днів стаціонарного лікування із наступним переходом на пероральне застосування по 5 мл (1 г) три рази на добу протягом 3 місяців.

ПРОДОВЖЕННЯ ДОДАТКУ Г2

(11) 136831

Державне підприємство
«Український інститут інтелектуальної власності»
(Укрпатент)

Цей паперовий документ ідентичний за документарною інформацією та реквізитами електронному документу з електронним підписом уповноваженої особи Міністерства розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України.

Паперовий документ містить 2 арк., які пронумеровані та прошіті металевими люверсами.

Для доступу до електронного примірника цього документу з ідентифікатором 0357111019 необхідно:

1. Перейти за посиланням <https://sis.ukrpatent.org/uk/services/original-document/>.
2. Обрати пункт меню Сервіси – Отримати оригінал документу.
3. Вказати ідентифікатор електронного примірника цього документу та натиснути Завантажити.

Уповноважена особа Укрпатенту

10.09.2019



І.Є. Матусевич