

На правах рукописи

ЗАХАРОВ
ИГОРЬ СЕРГЕЕВИЧ

ОПТИМИЗАЦИЯ КОМПЛЕКСНОЙ ДИАГНОСТИКИ
И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗА

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
доктора медицинских наук

Санкт-Петербург
2016

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант: Колпинский Глеб Иванович
доктор медицинских наук

Официальные оппоненты: Карлова Наталия Александровна
доктор медицинских наук, профессор
Научно-клинического и образовательного центра
«Лучевая диагностика и ядерная медицина» института
высоких медицинских технологий медицинского
факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский
государственный университет»

Савелло Виктор Евгеньевич
доктор медицинских наук, профессор, заведующий
кафедрой рентгенорадиологии факультета
последипломного образования ФГБОУ ВО
«Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет им. акад. И. П. Павлова»
Минздрава России

Завадовская Вера Дмитриевна
доктор медицинских наук, профессор, заведующая
кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии
ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский
университет» Минздрава России

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия
им. С. М. Кирова» Минобороны России

Защита состоится «__»_____201__ г. в «__» часов на заседании
диссертационного совета Д 208.054.02 при ФГБУ «Северо-Западный федеральный
медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России
(191014, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, 12)

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Российского научно-
исследовательского нейрохирургического института им. проф. А. Л. Поленова

Автореферат разослан «__»_____201__ г.

Учёный секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор Иванова Наталия Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Остеопороз является междисциплинарной проблемой, занимая по своим медицинским и социально-экономическим последствиям одно из ведущих мест среди неинфекционных заболеваний. Распространённость остеопороза в мире достигла грани, позволяющей говорить об эпидемическом характере данной патологии (Беневоленская Л.И., 2003; Лесняк О.М., 2011; Свешников А.А., 2015; Kanis J.A., 2016; Lee S.R., 2013). Женщины в большей степени подвержены остеопоротическим изменениям в сравнении с мужчинами (Руденко Э.В., 2003; Смолев Д.М., 2005; Lunde A.V., 1998), при этом в структуре основное место занимает первичный остеопороз пострепродуктивного периода – постменопаузальный и сенильный (Беневоленская Л.И., 2003; Постникова С.Л., 2004). Сложность многофакторного воздействия на формирование остеопоротических изменений заставляет использовать комплексный подход к диагностике и прогнозированию данной патологии.

Важной характеристикой остеопороза является снижение минеральной плотности кости (МПК). Известно, что состояние костной массы у женщин в постменопаузальном периоде зависит от пиковых значений МПК в молодом возрасте и темпов её снижения в последующие возрастные интервалы. Ведущее место в диагностике остеопороза занимает двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДРА). При этом полученные результаты обследования сравниваются с референтной базой, изначально заложенной в денситометрическую систему, которая зачастую отличается от показателей конкретного региона (Фаламеева О.В., 2008; Кривова А.В., 2012; Looker A.C., 2012).

Наряду с рентгеновской костной денситометрией минеральная плотность кости может быть исследована методом количественной компьютерной томографии (ККТ) (Герновой С.К., Власова И.С., 1998, 1999; Bansal S.C., 2011; Abdalla K.Y., 2012). Существуют публикации, демонстрирующие определённые преимущества ККТ, которая позволяет оценивать трёхмерную минеральную плотность трабекулярной и кортикальной костной ткани по отдельности, избегая артефактных наложений окружающих тканей (Bauer J.S., 2010; Yu E.W., 2012).

Важную роль в развитии остеопении и остеопороза играют региональные условия, в которых проживает пациентка (Камилов Ф.Х., 2013; Меньшикова И.А., 2013; Kartoge S., 2007). Климато-географические и экологические характеристики Кемеровской области способствуют росту заболеваемости по различным нозологиям, включая патологию костной системы (Коськина Е.В. с соавт., 2013). По этой причине важное значение имеет решение вопроса чёткой стратификации пациенток для проведения костной денситометрии в раннем постменопаузальном периоде с учётом региональных особенностей и вопроса о начале корректирующих мероприятий.

Степень разработанности темы

В настоящее время во многих регионах России отсутствуют популяционные стандарты и описание динамической возрастной картины изменений минеральной плотности кости. Имеются единичные работы, оценивающие региональные аспекты МПК (Терновой С.К., Власова И.С., 1998, 1999; Шевцов В.И., 2004; Смолев Д.М., 2005; Зельский И.А., 2006; Фаламеева, О.В., 2008; Кривова, А.В., 2012). В качестве референтных значений в большинстве денситометрических систем используется база данных, разработанная на основании Национального обзорного исследования по здоровью и питанию (NHANES III, США), что снижает достоверность диагностики остеопороза в других популяционных группах. В связи с этим изучение региональных показателей минеральной плотности кости, оценка возрастной динамики и создание популяционных стандартов будут способствовать повышению качества диагностики остеопороза.

Существуют данные, свидетельствующие о том, что метод количественной компьютерной томографии информативнее рентгеновской денситометрии в выявлении вероятности возникновения переломов, однако, несмотря на имеющиеся преимущества, исследования, отражающие прогностическую значимость ККТ в оценке риска остеопоротических переломов немногочисленны (Завадовская В.Д., Килина О.Ю., 2003; Эйдлина Е.М., 2012; Varan D.T., 1997), отсутствуют разработанные модели, определяющие степень риска на основании результатов КТ-остеоденситометрии. Нет единого мнения в отношении пороговых значений трёхмерной минеральной

плотности кости при возникновении остеопоротических переломов (Felsenberg D., 1999; Abdalla K.Y., 2012). Важное место в прогнозировании низкоэнергетических переломов занимает инструмент FRAX, основанный на оценке ряда факторов риска (Kanis J.A., 2010, 2016). Однако данная модель имеет определённые ограничения. Существуют публикации, которые продемонстрировали невысокую чувствительность российской версии FRAX (Никитинская О.А., 2014). Результаты другого исследования определили площадь под ROC-кривой FRAX, равную 0,63 (0,56–0,69), что свидетельствует о среднем качестве прогностической модели (Tremollieres F.A. 2010).

Имеется большое количество работ, рассматривающих остеопороз с позиции возрастных инволюционных процессов (Краснопольская К.В., 1993; Шевцов В.И., 2004; Гайворонский И.В., 2014; Поворознюк В.В., 2016). В патогенезе данной патологии значимую роль играет гипоэстрогения, развивающаяся в связи с угасанием функции яичников (Сметник В.П., 2006). Учитывая, что постменопаузальный остеопороз является частью интегративных процессов, связанных с наступлением менопаузы, заслуживает внимания системное изучение выраженности остеопоротических изменений в зависимости от общей картины менопаузальных расстройств.

В литературе представлено значительное число публикаций, описывающих различные подходы к прогнозированию остеопороза (Баженова Ю.В., 2010; Меньшикова Л.В., 2006; Карлова Н.А., 2012; Rubin К.Н., 2013; Ahmadzadeh A., 2014). В то же время отсутствуют модели, позволяющие составлять прогноз развития данной патологии на основании оценки вероятной динамики снижения минеральной плотности кости. Это позволило бы оптимизировать стратификацию женщин для проведения костной денситометрии в раннем постменопаузальном периоде, решения вопроса о начале корректирующих мероприятий и определения необходимой периодичности выполнения динамической оценки МПК у женщин после наступления менопаузы.

Таким образом, оптимизация диагностических мероприятий и системы прогнозирования постменопаузального остеопороза с учётом региональных особенностей является актуальной проблемой. Это определило цель и задачи настоящего исследования.

Цель исследования

Разработать и научно обосновать систему оптимизации комплексной диагностики и прогнозирования постменопаузального остеопороза с учётом региональных особенностей.

Задачи исследования

1. Определить популяционные показатели, сформировать региональные стандарты и оценочные таблицы минеральной плотности кости для женщин Кемеровской области.
2. Используя метод количественной компьютерной томографии, расширить представление о лучевой семиотике остеопоротических изменений у женщин постменопаузального периода.
3. Разработать прогностическую модель определения риска остеопоротических переломов позвонков путём комплексной оценки результатов количественной компьютерной томографии у женщины постменопаузального периода.
4. Оценить показатели минеральной плотности кости у женщин с различной выраженностью менопаузальных расстройств.
5. Разработать модель, прогнозирующую интенсивность снижения уровня минеральной плотности кости, и оценить её эффективность у пациенток в раннем постменопаузальном периоде.
6. Разработать алгоритм стратификации женщин раннего постменопаузального периода для проведения костной денситометрии и решения вопроса о начале корректирующих мероприятий с учётом региональных особенностей.

Научная новизна

В диссертационной работе впервые определены популяционные показатели минеральной плотности кости, сформированы региональные стандарты и оценочные таблицы для женщин Кемеровской области.

Выявлены статистически значимые различия минеральной плотности кости ряда возрастных групп женщин Кузбасса с референтными значениями, заложенными в денситометрические системы.

Впервые изучена ценность индекса билатеральной асимметрии минеральной плотности кости (ИА МПК) в лучевой семиотике остеопоротических изменений позвонков у пациенток в постменопаузальном периоде. У лиц с остеопорозом медиана значений индексов билатеральной асимметрии минеральной плотности трабекулярной кости составила 1,29 (1,15–1,38), кортикальной кости – 1,38 (1,30–1,49), в то время как медианы данных показателей у женщин без остеопоротических изменений были соответственно 1,16 (1,09–1,29) и 1,28 (1,17–1,39).

С помощью комплексной оценки трёхмерной минеральной плотности кости в сочетании с индексами билатеральной асимметрии минеральной плотности трабекулярной и кортикальной костной ткани была разработана модель прогнозирования риска компрессионных переломов позвонков у женщин постменопаузального периода. Определены пороговые значения указанных показателей в контексте созданной модели.

Впервые определена информационная ценность оценки тяжести менопаузальных расстройств при прогнозировании среднегодового снижения минеральной плотности кости у пациенток в раннем постменопаузальном периоде. У лиц с более выраженными проявлениями климактерического синдрома отмечается статистически значимо более высокая интенсивность потери костной массы.

Впервые установлено, что лица в периоде менопаузального перехода до 50-летнего возраста с показателями фолликулостимулирующего гормона, превышающими уровень 34,7 мМЕ/мл, имеют статистически значимо более высокий риск остеопении.

Создана модель прогнозирования среднегодового снижения уровня минеральной плотности кости и риска возникновения первичного остеопороза у женщин раннего постменопаузального периода. Разработан алгоритм стратификации женщин раннего постменопаузального периода для проведения костной денситометрии и решения вопроса о начале корректирующих мероприятий с учётом региональных особенностей.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Расширено представление о лучевой семиотике постменопаузального остеопороза, что способствует повышению качества диагностики и прогнозирования остеопоротических инволюционных изменений, связанных с наступлением менопаузы.

Сформированные региональные стандарты минеральной плотности кости позволяют осуществлять оценку результатов остеоденситометрии в соответствии с рекомендациями Международного общества клинической денситометрии, учитывая популяционные особенности. На основании разработанных стандартов и оценочных таблиц созданы информационная база данных и компьютеризированная система оценки минеральной плотности кости женщин с учётом региональных особенностей. Полученные результаты могут быть использованы в формировании общей российской базы данных референтных значений МПК.

Стратификация пациенток для проведения остеоденситометрического исследования с учётом региональных особенностей способствует повышению качества выявления постменопаузального остеопороза.

Определены параметры использования критериев оценки уровня минеральной плотности кости у женщин в периоде менопаузального перехода до 50-летнего возраста.

Разработана и внедрена в практическую деятельность прогностическая система выявления риска остеопоротических переломов позвонков у женщин постменопаузального периода, а также создана компьютерная программа, реализующая данную систему. Чувствительность сформированной модели составила 77,8 %, специфичность – 86,7 %, площадь под ROC-кривой – 0,894 (0,855–0,932).

Разработана модель прогнозирования среднегодового снижения уровня минеральной плотности кости у женщин раннего постменопаузального периода. При максимальных показателях индекса Йодена чувствительность модели – 76,3 %, специфичность – 87,5 %; площадь под ROC-кривой – 0,863 (0,791–0,935).

Методология и методы исследования

Методологической основой исследования явились труды отечественных и зарубежных авторов в области изучения остеопороза. Для достижения

поставленной цели и решения задач у 1684 женщин различных возрастных групп было проведено общеклиническое исследование, использованы методы лучевой диагностики, лабораторные тесты. Предмет исследования – динамика и распределение минеральной плотности кости, как одного из ведущих критериев остеопоротических изменений. Диссертационная работа выполнена в соответствии с принципами доказательной медицины с применением современных методов исследования и обработки полученных данных.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Популяционные показатели минеральной плотности кости у женщин Кемеровской области носят региональные особенности и отличаются от референтных значений, заложенных в денситометрические системы.
2. При формировании остеопоротических изменений происходит увеличение асимметрии распределения минеральной плотности трабекулярной и кортикальной костной ткани тел позвонков.
3. Постменопаузальные остеопоротические изменения являются интегральной характеристикой климактерических расстройств у женщин в раннем постменопаузальном периоде.
4. Прогнозирование среднегодового изменения уровня минеральной плотности кости поясничных позвонков способствует оптимизации диагностики остеопороза у женщин в раннем постменопаузальном периоде.

Степень достоверности результатов

Научные положения и выводы диссертационной работы подтверждаются достаточным объёмом выборки, использованием современных методов исследования и статистической обработки полученных результатов с применением компьютерных программ StatSoft Statistica 6.1 и IBM SPSS Statistics 21.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены на Всемирных конгрессах по остеопорозу, остеоартриту и заболеваниям опорно-двигательной системы (Севилья, Испания, 2014; Милан, Италия, 2015; Малага, Испания 2016), ежегодных Европейских конгрессах радиологов (Вена, Австрия, 2014, 2015, 2016), XX Юбилейном Всероссийском конгрессе с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь – в эпицентре женского здоровья» (Москва, Россия, 2014), XVIII Всероссийской научно-практической конференции «Многопрофильная больница: интеграция специальностей» (Ленинск-Кузнецкий, Россия, 2014), Конгрессе Российской ассоциации радиологов (Москва, Россия, 2014), Межрегиональной научно-практической конференции «Инновационные подходы к профилактике, диагностике, лечению и реабилитации распространённой патологии у детей и взрослых в Кузбассе» (Кемерово, Россия, 2014), XIX Всероссийской научно-практической конференции «Многопрофильная больница: междисциплинарные аспекты медицины» (Ленинск-Кузнецкий, Россия, 2015), XXI Всероссийском конгрессе с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь: от менархе до менопаузы» (Москва, Россия, 2015), Международной конференции достижений в области здравоохранения и естественных наук (Бангкок, Таиланд, 2015), III Всемирном конгрессе заболеваний костей, мышц и суставов (Монреаль, Канада, 2015).

Личный вклад автора

Анализ литературных публикаций, посвящённых теме диссертации, постановка цели, задач, разработка дизайна, определение методологии научного исследования, стратификация лиц, составивших группы исследования, организация проведения научной работы, обследование 1684 женщин и интерпретация результатов исследования в 100 % случаев были осуществлены лично автором. Весь материал научной работы проанализирован и представлен самостоятельно, включая статистическую обработку и изложение в виде научных публикаций и диссертационного материала.

Автором лично выполнено внедрение результатов работы в практическое здравоохранение, что подтверждается актами внедрения.

Публикации

По теме диссертации имеется 44 публикации: 18 статей в журналах, рекомендуемых перечнем ВАК РФ для публикации основных результатов диссертационной работы на соискание учёной степени доктора медицинских наук; 2 свидетельства о государственной регистрации программ для ЭВМ; 1 свидетельство о государственной регистрации базы данных; 1 монография; 18 публикаций в сборниках конференций и конгрессов; 4 методические рекомендации для врачей, утверждённые Департаментом охраны здоровья населения Кемеровской области.

Внедрение результатов исследования

С целью внедрения результатов исследования были созданы: информационная база данных стандартов и оценочных таблиц (свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2014621556; опубликовано 20.12.2014), компьютеризированная система оценки минеральной плотности кости женщин с учётом региональных особенностей (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2014662120; опубликовано 20.12.2014), прогностическая система и компьютерная программа для выявления риска остеопоротических переломов позвонков у женщин постменопаузального периода (решение Роспатента о выдаче патента на изобретение от 15.09.2016; заявка № 2015116979/14(026400) от 05.05.2015 и свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2015618028; опубликовано 20.08.2015).

На основании приказов Департамента охраны здоровья населения на территории Кемеровской области в работу лечебных учреждений внедрены: система комплексной диагностики остеопороза у женщин постменопаузального периода (приказ ДОЗН КО № 793 от 04.06.2015); методические рекомендации по оценке показателей остеоденситометрии у женщин постменопаузального периода с учётом региональных особенностей (приказ ДОЗН КО № 800 от 04.06.2015); методические рекомендации по использованию методов статистического моделирования в прогнозировании возникновения остеопороза (приказ ДОЗН КО № 801 от 04.06.2015).

Разработанные методологические подходы внедрены в работу ГАУЗ КО «Кемеровская областная клиническая больница им. С. В. Беляева», МБУЗ

«Клинический консультативно-диагностический центр» г. Кемерово, МБУЗ «Городская клиническая больница №1 им. М. Н. Горбуновой» г. Кемерово, МБУЗ «Центральная районная больница» Кемеровского муниципального района и учебный процесс ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Объём и структура диссертации

Работа изложена на 311 страницах машинописного текста и состоит из введения, 6 глав, включающих анализ обзора литературы, описание материала и методов исследования, результаты собственных исследований и их обсуждение, содержит выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы и иллюстративного материала, а также приложение. Текст иллюстрирован 44 таблицами и 93 рисунками. Список литературы включает 365 источников, из них 158 отечественных и 207 зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал исследования

Работа выполнена в период с 2007 по 2015 гг. и состояла из 4 этапов. Для достижения поставленной цели и решения задач, согласно критериям включения и исключения, было отобрано 1684 женщины. В свою очередь, выбранные для исследования лица делились на четыре группы, согласно разработанному дизайну. На рисунке 1 с помощью диаграмм Эйлера представлена логическая численная структура материала исследования, после чего на рисунке 2 приведён перечень этапов исследования.

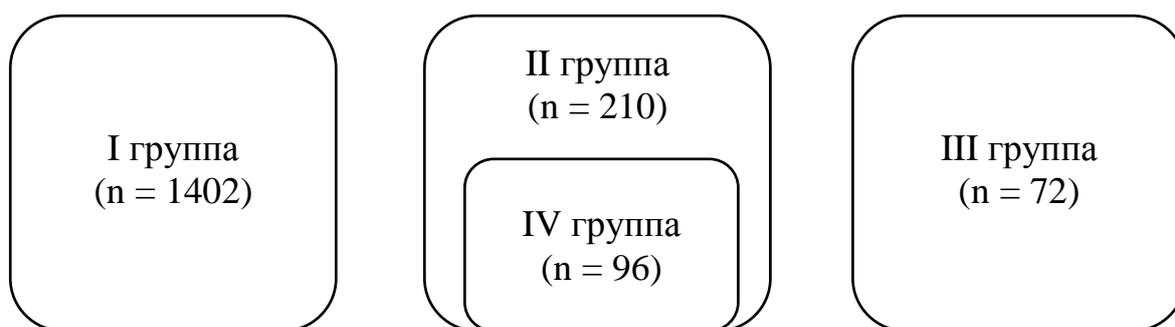


Рисунок 1. – Логическая численная структура материала исследования

ПЕРВЫЙ ЭТАП

Изучение популяционных показателей минеральной плотности кости у женщин Кемеровской области
Методология исследования
 Ретроспективное аналитическое когортное исследование
Объект исследования: I группа

ВТОРОЙ ЭТАП

Оценка дополнительных аспектов лучевой семиотики остеопоротических изменений позвонков у женщин постменопаузального периода
Методология исследования
 Ретроспективное исследование «случай-контроль»
Объект исследования: II группа

ТРЕТИЙ ЭТАП

Разработка модели прогнозирования остеопоротических компрессионных переломов позвонков у женщин постменопаузального периода, основанной на результатах количественной компьютерной томографии
Методология исследования
 Ретроспективное исследование «случай-контроль»
 с использованием статистического метода бинарной логистической регрессии
Объекты исследования: II и III группы

ЧЕТВЁРТЫЙ ЭТАП

Разработка модели прогнозирования постменопаузального остеопороза
Методология исследования
 Исследование «случай-контроль» с использованием статистического метода бинарной логистической регрессии
Объект исследования: IV группа

Рисунок 2. – Этапы исследования

На первом этапе исследования было проведено изучение популяционных показателей двухмерной МПК поясничных позвонков и шейки бедренной кости методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. С 2007 по 2014 гг. после стратификации был осуществлён ретроспективный анализ результатов ДРА 1402 женщин, проживающих в Кемеровской области, которые составили I группу исследования и были разделены на возрастные подгруппы: 16–19 лет (n = 74), 20–29 лет (n = 178), 30–39 лет (n = 244), 40–49 лет (n = 301), 50–59 лет

(n = 275), 60–69 лет (n = 207), 70–79 лет (n = 123). Критериями включения в I группу явились: длительность проживания в Кемеровской области 10 лет и более; европеоидная раса; согласие женщины на проведение исследования и обработку персональных данных. Критерии исключения были следующими: наличие низкоэнергетических переломов (в том числе в анамнезе); длительность проживания в Кузбассе менее 10 лет; наличие заболеваний, приводящих к развитию вторичных остеопоротических изменений (согласно перечню Российской ассоциации по остеопорозу); использование гормональной контрацепции, менопаузальной гормональной терапии, а также лекарственных средств, способствующих развитию остеопороза; хирургическая и ранняя менопауза; отсутствие согласия женщины на проведение исследования и обработку персональных данных.

Второй этап включал изучение дополнительных аспектов лучевой семиотики остеопоротических изменений позвонков методом количественной компьютерной томографии. В течение 2012–2014 гг. проведено исследование «случай-контроль», в котором участвовали 210 женщин постменопаузального периода, составивших II группу. Данная группа была разделена на две подгруппы. Подгруппу IIa составили пациентки с остеопоротическими изменениями позвонков (n = 59), в подгруппу IIb вошли лица без признаков остеопороза (n = 151). Заключение о наличии остеопороза осуществляли на основании результатов ДРА поясничных позвонков (L₂–L₄) согласно международным рекомендациям. Критерии включения во II группу исследования: постменопаузальный период; естественная менопауза; согласие женщины на проведение обследования и обработку персональных данных. Критерии исключения: переломы позвонков (в том числе и в анамнезе); хирургическая и ранняя менопауза; отсутствие согласия женщины на проведение исследования.

На третьем этапе для создания модели прогнозирования остеопоротических переломов позвонков в постменопаузальном периоде были отобраны пациентки с низкоэнергетическими компрессионными переломами XII грудного – IV поясничного позвонков, которые составили III группу исследования (n = 72). Факт наличия компрессионного перелома позвонка устанавливали на основании полуколичественного метода (Genant Н.К., 1993), заключающегося в оценке индексов тел позвонков (ИТП).

При формировании прогностической модели носителями противопоставленного признака – отсутствия компрессионных переломов позвонков – явились женщины II группы. Критерии включения в III группу: естественно наступившая менопауза; наличие низкоэнергетических переломов позвонков на уровне Th₁₂–L₄; согласие женщины на проведение обследования и обработку персональных данных. Критерии исключения: хирургическая и ранняя менопауза; отсутствие согласия женщины на проведение исследования.

На четвёртом этапе исследования была разработана прогностическая модель оценки вероятной интенсивности снижения уровня минеральной плотности кости и риска формирования постменопаузального остеопороза у женщин с учётом региональных особенностей. В IV группу вошли 96 женщин раннего постменопаузального периода. Критерии включения: естественное наступление менопаузы; ранний постменопаузальный период; отсутствие переломов позвонков; согласие на проведение исследования и обработку персональных данных. Критерии исключения: наличие низкоэнергетических переломов (в том числе в анамнезе); наличие заболеваний и приём лекарственных препаратов, приводящих к формированию вторичного остеопороза (согласно перечню Российской ассоциации по остеопорозу); хирургическая и ранняя менопауза; использование препаратов менопаузальной гормональной терапии; отказ от исследования.

Методы исследования

Для решения поставленных задач было проведено общеклиническое исследование, применяли лучевые методы (двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию и количественную компьютерную томографию), лабораторные тесты. Во время сбора анамнестических данных было уделено внимание оценке факторов риска, наличию ранее перенесённых переломов у пациентки, а также у её родителей, учтены соматические заболевания, вредные привычки, приём лекарственных препаратов, включая гормональные средства. Обращалось внимание на особенности питания. Был изучен акушерско-гинекологический анамнез. На основании общеклинического исследования оценивалось состояние основных систем организма.

При выполнении двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА) зонами интереса были I–IV поясничные позвонки и шейка бедренной кости. Рентгеновская остеоденситометрия проведена с использованием костного денситометра Lunar-DPX-NT (GE Healthcare). Для оценки минеральной плотности кости методом ДРА у лиц до 50 лет был использован Z-критерий, который соответствовал количеству стандартных отклонений (SD) от среднего показателя МПК людей данного возраста. Для пациенток старше 50 лет применяли T-критерий – количество стандартных отклонений от среднего показателя пика МПК молодых людей. Согласно рекомендациям Международного общества клинической денситометрии, если Z-критерий находился выше значения -2 , делалось заключение о том, что МПК находится в пределах возрастной нормы. T-критерий, находящийся в пределах от $+2,5$ до -1 , свидетельствовал о нормальном уровне МПК. При остеопении границы T-критерия располагались в диапазоне от -1 до $-2,4$, при остеопорозе T-критерий составлял $-2,5$ и ниже.

Определение трёхмерной минеральной плотности кости выполняли методом количественной компьютерной томографии с использованием компьютерного томографа SOMATOM® Emotion 16, Siemens (Германия) с применением режима Osteo. Областями интереса являлись, по аналогии с ДРА, поясничные позвонки, а именно: второй, третий, четвёртый. Проводя КТ-остеоденситометрию, из зоны исследования исключали позвонки, имеющие признаки переломов.

Количественный анализ фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и определение концентрации дезоксипиридинолина проведены на анализаторе IMMULITE 2000 методом твёрдофазного хемилюминесцентного иммуноферментного анализа (сэндвич) с применением соответствующих тестов: IMMULITE 2000 FSH и Pyrilinks-D. Оценка уровня 25(OH) витамина D выполнена с помощью иммуноферментного анализа с применением набора EUROIMMUN. Учитывая сезонные колебания уровня витамина D, с целью стандартизации результатов исследование осуществляли в летне-осенний период. С целью определения окислительного статуса организма были проанализированы показатели малонового диальдегида (МДА). Концентрация МДА в плазме крови изучена методом спектрофотометрии, основанной

на оценке продукта реакции с тиобарбитуровой кислотой в кислой среде в присутствии ионов Fe^{2+} .

Изучение выраженности климактерических расстройств осуществлено на основании международной менопаузальной шкалы – Menopause Rating Scale, MRS.

Расчёт среднего уровня потребления кальция проведён с помощью таблиц, демонстрирующих содержание кальция в различных продуктах.

Статистическая обработка данных исследования была выполнена с использованием программ StatSoft Statistica 6.1 и IBM SPSS Statistics 21; при формировании первичной базы данных применена программа Microsoft Office Excel 2007.

Оценка нормальности распределения осуществлена с помощью критерия Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса, при малых выборках – критерия Шапиро-Вилка. Количественные показатели, при гауссовом распределении, описаны с использованием средних арифметических значений (M) и их стандартных отклонений (SD); при отсутствии нормального распределения выборки – медианы (Me) и межквартильного интервала. Качественные признаки описаны с помощью процентных долей и стандартных ошибок долей. Для проверки равенства средних значений в двух выборках использован t -критерий Стьюдента. Если показатели двух независимых групп не имели нормального распределения, сравнение по количественному признаку осуществлялось на основании U -критерия Манна-Уитни.

С целью проверки гипотез о равенстве средних значений трёх и более групп использовался дисперсионный анализ (ANOVA). Для определения статистической значимости различий между количественными признаками трёх и более независимых групп при отсутствии нормального распределения показателей был применён непараметрический H -критерий Краскела-Уоллиса. Во избежание ошибки 1-го рода при проведении множественных сравнений использован метод Холма-Бонферрони.

При изучении связи между показателями двух выборок с нормальным распределением был выбран коэффициент корреляции Пирсона. При отсутствии нормального распределения переменных – коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Моделирование выполнено методом бинарной логистической регрессии. Валидность модели оценивалась на основании процента верно переклассифицированных случаев и критерия Somers'D. Проверка общей согласованности прогностической модели с реальными данными осуществлена по критерию согласия Хосмера-Лемешова. Проводился расчёт чувствительности (Se) и специфичности (Sp). О качестве созданной модели судили с помощью величины площади под ROC-кривой (AUC, area under curve). Ценность представляли модели, ROC-кривые которых находились выше диагонали $Se=1-Sp$ ROC-пространства. С помощью ROC-анализа было определено оптимальное значение порога классификации, или порога отсечения (cut-off value), который соответствовал точке на ROC-кривой с наибольшим показателем чувствительности при наименьшем значении ложноположительных результатов. Указанная точка на кривой определялась с помощью расчёта индекса Йодена: $Youden\ index=Se+Sp-1$.

Для исключения ошибки 1-го рода при проверке статистических гипотез уровень значимости принимался равным 0,05 ($\alpha = 0,05$). С целью исключения ошибки 2-го рода уровень мощности ($1 - \beta$) принимался равным 0,9.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка популяционных показателей минеральной плотности кости у женщин Кемеровской области в различные возрастные периоды

На первом этапе исследования, учитывая отсутствие референтных значений, разработанных для жительниц Кемеровской области, была проведена оценка возрастной динамики МПК поясничных позвонков и шейки бедра. После стратификации обследуемых по вышеописанным критериям осуществлялось изучение МПК. При создании референтной базы были соблюдены следующие важные моменты: определены критерии включения и исключения; были учтены все полученные результаты; сформированная выборка соответствовала нормальному (гауссовому) распределению.

Учитывая разницу выходных данных МПК в зависимости от аппаратурно-программных комплексов, представленных различными производителями (Hui S.L., 1997; Lu Y. et al., 2001; Zhang Z-Q., 2014), был проведён перерасчёт для наиболее распространённых денситометрических систем (Lunar[®], Hologic[®] и Norland[®]).

При вычислении средних значений двухмерной МПК поясничных позвонков и их стандартных отклонений получены следующие показатели (таблица 1).

Пиковые значения МПК поясничных позвонков у жительниц Кузбасса формируются к 20–30-летнему возрасту, а точнее к возрасту 26–29 лет, после чего наблюдается длительное плато. При изучении динамики МПК L₁–L₄ в группе 16–19 лет не было выявлено статистически значимых изменений. Критерий Краскела-Уоллиса (H) составил 0,16 (p = 0,9); $\chi^2 = 1,9$ (p = 0,6). Оценка динамической картины МПК L₁–L₄ с 20 до 39 лет также не обнаружила статистически значимых колебаний. Критерий Краскела-Уоллиса (H) составил 15,2 (p = 0,7); $\chi^2 = 19,0$ (p = 0,5).

Таблица 1. – Популяционные показатели минеральной плотности кости поясничных позвонков женщин Кемеровской области L₁–L₄ и L₂–L₄ (Lunar[®] DXA Systems)

Показатель (M, SD)	Возраст, лет						
	16–19	20–29	30–39	40–49	50–59	60–69	70–79
МПК L ₁ –L ₄ (г/см ²)	1,126	1,177	1,174	1,144	1,083	1,040	0,989
SD, L ₁ –L ₄	0,166	0,177	0,176	0,180	0,185	0,184	0,186
МПК L ₂ –L ₄ (г/см ²)	1,158	1,219	1,205	1,186	1,120	1,081	1,028
SD, L ₂ –L ₄	0,166	0,177	0,178	0,179	0,176	0,183	0,185

После достижения пиковых значений МПК поясничных позвонков держится на относительно постоянном уровне в течение следующего десятилетнего интервала, затем с возраста 40–49 лет отмечается потеря костной массы, что отражается на показателях МПК. Выраженное снижение МПК L₁–L₄, связанное с постменопаузальной гипоэстрогенией, происходит после 50-летнего возраста.

Падение уровня МПК поясничных позвонков при достижении периода менопаузы составляет 8 % относительно пиковых значений, соответствующих лицам 20–29-летнего

возраста. К возрасту 70–79 лет разница показателей минеральной плотности кости с пиковыми значениями костной массы достигает 16 %.

Существуют единичные исследования, характеризующие популяционные особенности МПК в Российской Федерации. После формирования базы региональных показателей МПК жительниц Кузбасса было проведено сравнение с рядом других популяционных баз, существующих в России – в частности, с показателями МПК здоровых женщин Уральского региона и Тверской области (Шевцов В.И., 2004; Кривова А.В., 2012).

Пик костной массы у жительниц Кузбасса наступает позднее, по сравнению с лицами Уральского региона. В дальнейшем динамика популяционных показателей МПК L_2-L_4 имеет сходную картину, вплоть до 50-летнего возраста. После указанного рубежа значения МПК поясничных позвонков женщин Уральского региона являются статистически значимо более низкими, что является закономерным в связи с более ранним пиком костной массы. Однако с возраста 70 лет различия вновь исчезают (рисунок 3).

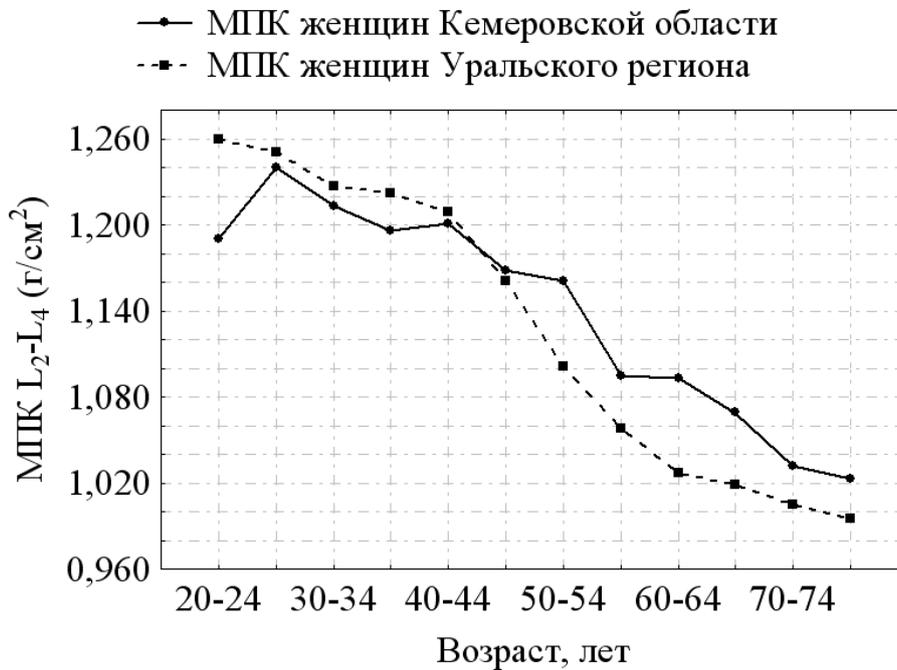


Рисунок 3. – Сравнительная оценка популяционных показателей минеральной плотности кости (МПК) поясничных позвонков женщин Кемеровской области и Уральского региона

Максимальные показатели МПК поясничных позвонков у жительниц Кузбасса формируются раньше, чем у женщин Тверской области, у которых пик достигается лишь к 30–39-летнему возрасту. В связи с этим у 30-летних жительниц Кемеровской области уровень МПК поясничных позвонков находится ниже. После 40 лет сравнительная оценка показателей МПК L_2-L_4 женщин обеих областей имеет неоднородную картину (рисунок 4).



Рисунок 4. – Сравнительная оценка популяционных показателей минеральной плотности кости (МПК) поясничных позвонков женщин Кемеровской и Тверской областей

Проведённый сравнительный анализ популяционных показателей МПК жительниц областей России, различных по климато-географическим и экологическим характеристикам, продемонстрировал отличительные региональные особенности возрастной динамики костной массы. Данное обстоятельство подтверждает необходимость формирования популяционных баз данных минеральной плотности кости.

Сравнение МПК поясничных позвонков жительниц Кемеровской области с данными NHANES III выявило статистически значимые отличия в нескольких возрастных группах. Учитывая, что сбор информации для базы данных NHANES III осуществлялся с использованием остеоденситометра Hologic®, сопоставление

проводилось на основании показателей денситометрической системы указанного производителя (рисунок 5).

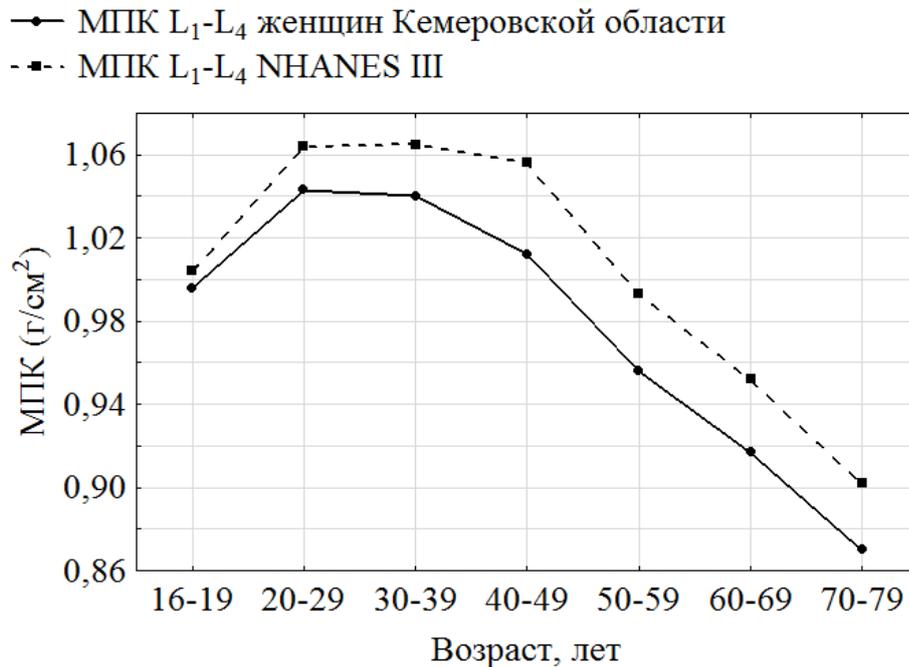


Рисунок 5. – Сравнительная оценка популяционных показателей МПК L₁-L₄ женщин Кемеровской области и референтных значений базы данных NHANES III

В группах 16–19 и 20–29 лет не было определено различий уровня минеральной плотности кости поясничных позвонков. Начиная с возраста 30–39 лет, выявлены статистически значимые отличия средних значений МПК L₁-L₄, за исключением группы женщин 70–79 лет. В связи с этим был выполнен расчёт Z-критериев для каждой возрастной группы.

Учитывая, что значения МПК поясничных позвонков 20–29-летних жительниц Кузбасса совпадают с аналогичными показателями белых американских женщин, применение базы данных NHANES III не вызовет противоречий при расчёте T-критериев. Это, в свою очередь, отвечает рекомендациям Международного общества клинической денситометрии.

Важно отметить, что NHANES III не учитывает особенности переходного периода, предшествующего менопаузе, у женщин возрастной группы 40–49 лет. Учитывая, что показатели МПК имеют тесную связь с уровнем эстрогенов, при использовании референтных значений МПК важно учитывать состояние гормонального фона женщины на момент обследования.

Эксперты Международного общества клинической денситометрии (ISCD) считают возможным для оценки минеральной плотности кости у женщин до 50-летнего возраста, находящихся в периоде менопаузального перехода, использовать T-критерий (вместо Z-критерия). Однако в рекомендациях ISCD нет чётких стратификационных характеристик выбора того или иного критерия. Данное обстоятельство может создать некоторые расхождения в интерпретации результатов, так как пороги оценки при использовании Z- и T-критериев могут отличаться.

Одним из объективных маркёров, характеризующих период менопаузального перехода, является фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), по уровню которого можно косвенно судить об угасании гормональной (эстрогенпродуцирующей) функции яичников. Изучение корреляции между ФСГ и МПК L₁–L₄ у женщин 40–49 лет выявило статистически значимую обратную связь ($r = -0,44$; $p = 0,001$). Ряд проведённых ранее исследований также продемонстрировал зависимость показателей МПК от уровня ФСГ (Xu Z.R. et al., 2009; Cannon J.G. et al., 2010).

Значения МПК L₁–L₄ на отрезке 40–44 лет были близки к показателям 30–39-летних женщин, составляя $1,159 \pm 0,124$ г/см². В то же время у лиц 45–49 лет средняя величина МПК L₁–L₄ соответствовала $1,129 \pm 0,139$ г/см², что приближено к уровню МПК женщин, находящихся в возрастной группе 50–54 года. При оценке значений ФСГ у лиц 40–44 лет средняя величина данного гормона составила $17,7 \pm 13,9$ мМЕ/мл, у обследованных 45–49-летнего возраста – $41,0 \pm 18,4$ мМЕ/мл. В результате минеральная плотность кости у лиц, находящихся в периоде менопаузального перехода, близка к уровню МПК женщин постменопаузы.

Для изучения изменений минеральной плотности костной ткани в зависимости от показателей фолликулостимулирующего гормона был использован метод бинарной логистической регрессии с последующим ROC-анализом. Границей бинарной классификации выбрано значение МПК поясничных позвонков, соответствующее начальным проявлениям остеопении (T-критерий –1). Статистическая обработка полученных результатов определила оптимальный порог отсечения для ФСГ, равный $34,7$ мМЕ/мл. Отношение шансов формирования остеопении при показателях ФСГ

выше указанного уровня у женщин, находящихся в периоде менопаузального перехода, соответствовало 3,063 (1,558–6,022).

Таким образом, женщины в периоде менопаузального перехода, находящиеся в возрастной группе до 50 лет, с показателями ФСГ, превышающими уровень 34,7 мМЕ/мл, имеют статистически значимый риск развития остеопенических изменений. Учитывая, что минеральная плотность кости у женщин переходного периода близка к уровню МПК лиц, находящихся в постменопаузе, при значениях ФСГ, превышающих пороговые, встаёт вопрос о целесообразности использования Т-критерия, как и в постменопаузальном периоде. Это позволило бы сохранить преемственность в оценке результатов остеоденситометрии у женщин после 50-летнего рубежа. Однако данный тезис требует дальнейшей разработки, так как в представленном исследовании не было проведено изучения связи Т-критерия и риска возникновения переломов у женщин в периоде менопаузального перехода в возрасте до 50 лет.

Помимо исследования минеральной плотности кости поясничных позвонков, важной характеристикой, на основании которой оценивают риск переломов, является минеральная плотность шейки бедренной кости (Neck). Пик минеральной плотности шейки бедренной кости у жительниц Кемеровской области соответствует возрастному периоду 16–19 лет. После достижения пиковых значений минеральной плотности шейки бедренной кости до 30-летнего возраста наблюдается плато уровня костной массы. Затем отмечается статистически значимое снижение показателей. При этом максимальная потеря МПК в шейке бедра, как и в области поясничных позвонков, приходится на постменопаузальный период.

Уменьшение показателей минеральной плотности шейки бедренной кости при наступлении менопаузы составляет 9,9 % относительно пика МПК. К 70-летнему возрасту разница МПК достигает 27,6 %.

При сравнении МПК Neck женщин Кемеровской области с данными NHANES III с 16 до 49 лет не было выявлено различий ($p > 0,05$). Пиковые значения МПК у женщин Кемеровской области соотносятся с показателями МПК популяции белых женщин США. Начиная с возраста 50 лет отмечена статистически значимая разница средних значений МПК шейки бедра ($p = 0,01$). В связи с тем, что уровень

МПК шейки бедренной кости у жительниц Кемеровской области вплоть до наступления менопаузы совпадает с аналогичными показателями, составляющими базу данных NHANES III, расчёт Z- и T-критериев для шейки бедренной кости должен проводиться на основании референтных данных NHANES III.

В настоящее время для осуществления полноценной диагностики необходимо применять современные компьютерные технологии. Поэтому с целью оценки МПК и расчёта Z-критериев для поясничного отдела позвоночника у женщин Кемеровской области была разработана прикладная компьютерная программа «Standart LS» (Россия), позволяющая стандартизировать и оценивать показатели МПК в зависимости от денситометрической системы. Выходными данными программы «Standart LS» являются значения Z-критериев, учитывающие региональные особенности. Представленная компьютерная программа получила государственную регистрацию.

Использование количественной компьютерной томографии в комплексной диагностике остеопороза у женщин в постменопаузальном периоде

Несмотря на существующие методы прогнозирования, проблема увеличения распространённости остеопороза остаётся открытой, а вопросы оценки риска возникновения остеопоротических переломов требуют поиска новых методологических решений. На основании результатов остеоденситометрии, выполненной у женщин II группы методом количественной компьютерной томографии, в исследовании осуществлён поиск дополнительных лучевых критериев остеопоротических изменений. Проанализирована диагностическая значимость билатеральной асимметрии минеральной плотности кости тел позвонков. Индекс билатеральной асимметрии минеральной плотности кости (ИА МПК) соответствовал отношению наибольшего значения МПК одной половины позвонка к значению МПК другой половины – деление происходило согласно сагиттальной плоскости. Вычисление указанных индексов проводилось как для трабекулярной, так и для кортикальной костной ткани.

Изучение ИА МПК трабекулярной и кортикальной костной ткани выявило статистически значимый рост показателей индексов билатеральной асимметрии

минеральной плотности кости поясничных позвонков с увеличением возраста. Поскольку ключевой характеристикой остеопороза является снижение костной массы, была изучена связь между показателями МПК и ИА МПК. Коэффициент корреляции между ИА МПК и уровнем минеральной плотности трабекулярной костной ткани составил $-0,517$ ($p = 0,001$). При оценке связи указанных показателей кортикальной костной ткани коэффициент корреляции соответствовал $-0,471$ ($p = 0,001$). Представляет интерес тот факт, что коэффициенты корреляции в различных возрастных группах между изучаемыми показателями нарастали с увеличением возраста.

При сравнительной оценке ИА МПК поясничных позвонков у женщин Па и Пб подгрупп были выявлены статистически значимые различия в зависимости от наличия или отсутствия остеопоротических изменений. Медианы и межквартильные интервалы ИА МПК трабекулярной кости в Па и Пб подгруппах составили соответственно $1,29$ ($1,15-1,38$) и $1,16$ ($1,09-1,29$), $p = 0,001$; ИА МПК кортикальной костной ткани – $1,38$ ($1,30-1,49$) и $1,28$ ($1,17-1,39$), $p = 0,001$.

Таким образом, показатели билатеральной асимметрии минеральной плотности кости поясничных позвонков могут рассматриваться в качестве дополнительных критериев при проведении комплексной диагностики остеопороза.

Для изучения предикторной роли уровня билатеральной асимметрии МПК в возникновении остеопоротических переломов позвонков был проведён сравнительный анализ ИА МПК пациенток, имеющих компрессионные переломы позвонков (Ш группа), с показателями женщин без переломов (II группа). Медиана ИА МПК трабекулярной костной ткани поясничных позвонков у женщин с компрессионными переломами была выше и составляла $1,41$ ($1,31-1,50$), значимо превышая аналогичный показатель у женщин, не имеющих переломов – $1,18$ ($1,11-1,32$), $p = 0,001$. Медианы ИА МПК кортикальной костной ткани позвонков были соответственно $1,51$ ($1,41-1,66$) и $1,32$ ($1,20-1,42$), $p = 0,001$.

Выявленные в процессе исследования дополнительные аспекты лучевой семиотики остеопоротических изменений позвонков явились основой для создания модели прогнозирования риска переломов. В итоговую модель были включены четыре

статистически значимых предиктора: МПК и индексы билатеральной асимметрии минеральной плотности трабекулярной и кортикальной костной ткани, регрессионные показатели которых представлены в таблице 2.

Таблица 2. – Показатели бинарной логистической регрессии

Показатели бинарной логистической регрессии	Показатели КТ-остеоденситометрии				
	МПК траб.	МПК корт.	ИА МПК траб.	ИА МПК корт.	Константа
В, коэффициент регрессии	-0,044	-0,014	3,443	2,395	-2,551
Стандартная ошибка	0,020	0,007	1,361	1,187	3,337

Анализируя полученные коэффициенты регрессии, можно сделать заключение о нарастании риска остеопоротических переломов позвонков при увеличении индексов билатеральной асимметрии МПК.

На основании рассчитанных коэффициентов регрессии определялась прогностическая вероятность возникновения остеопоротических переломов позвонков (формула 1):

$$P = \frac{1}{1 + e^{-(-2,551 - 0,044 \times X_1 - 0,014 \times X_2 + 3,443 \times X_3 + 2,395 \times X_4)}} \quad (1)$$

где P – прогностическая вероятность остеопоротических переломов; X_1 и X_2 – показатели МПК трабекулярной и кортикальной костной ткани II–IV поясничных позвонков, выраженные в мг/см³; X_3 и X_4 – показатели индексов билатеральной асимметрии минеральной плотности трабекулярной и кортикальной костной ткани.

Процент верной переклассификации (точности модели) составил 84,4 %. Коэффициент Somers'D равен 0,778 (p = 0,001). Изучение общей согласованности прогностической модели с реальными данными выполнено на основании критерия согласия Хосмера-Лемешова ($\chi^2 = 0,61$, p = 0,644). Приведённые показатели демонстрируют высокую валидность модели. Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,894 (0,855–0,932), что свидетельствует о высокой прогностической способности (рисунок 6).

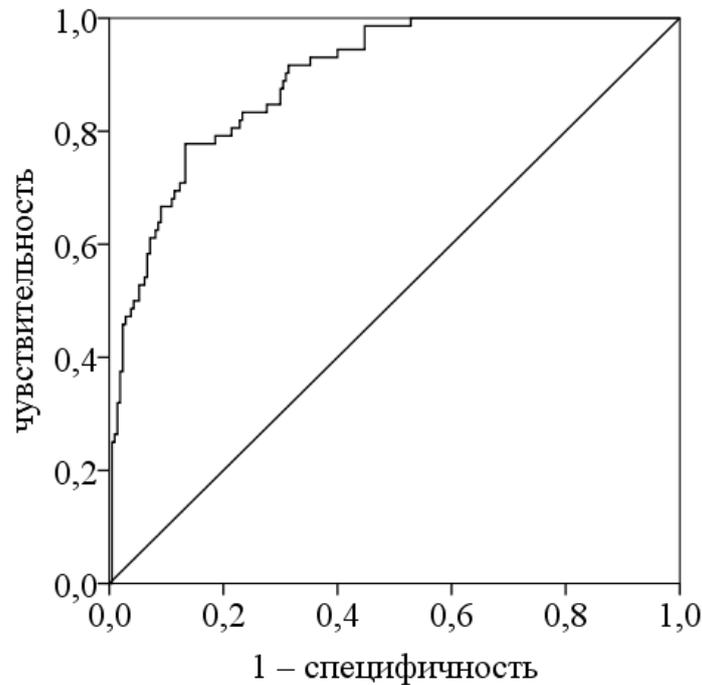


Рисунок 6. – ROC-кривая прогностической модели

Используя ROC-анализ, был рассчитан индекс Йодена и выбран порог классификации как для отдельных предикторов, так и для обобщённой модели. Высокий риск остеопоротических переломов позвонков, при оптимальных качественных характеристиках созданной модели, возникает при значениях МПК трабекулярной костной ткани ниже 71 мг/см^3 , МПК кортикальной костной ткани ниже 212 мг/см^3 , ИА МПК трабекулярной кости выше 1,27 и ИА МПК кортикальной костной ткани позвонка выше 1,44. Полученные показатели пороговых значений минеральной плотности трабекулярной костной ткани близки к результатам ранее проведённого исследования (Abdalla K. Y., 2012), в котором классификационный порог МПК соответствовал уровню 75 мг/см^3 .

Общий оптимальный порог отсечения в созданной модели при проведении ROC-анализа составил 0,371. При указанном пороге классификации чувствительность равна 77,8 %, специфичность – 86,7 %. Были сформированы диапазоны качественной оценки риска наступления остеопоротических переломов. Если прогностическая вероятность больше 0,5, то обследуемая относится к группе высокого риска возникновения перелома, если прогностическая вероятность находится в пределах от 0,5 до 0,371 – риск переломов оценивается как средний, и менее 0,371 – как низкий.

Важным преимуществом сформированной модели является универсальность в отношении возраста, индекса массы тела и длительности постменопаузального периода.

Учитывая, что ведущее место в прогнозировании остеопоротических переломов в настоящее время занимает инструмент FRAX, была проведена сравнительная оценка чувствительности и специфичности двух моделей. Площадь под ROC-кривой (AUC) модели FRAX составила 0,779 (0,716–0,841), чувствительность – 62,5 %, специфичность – 79,0 %, что ниже, чем у модели, сформированной на основании результатов ККТ. Уровень статистической значимости различий чувствительности сравниваемых моделей составил 0,02; специфичности – 0,04. В случае исключения из модели FRAX ключевого предиктора – анамнестического перелома – чувствительность снизилась до 59,7 %, а величина площади под ROC-кривой – до 0,765 (0,699–0,830).

Для оптимизации работы практического врача на основе разработанной прогностической модели была создана прикладная программа для ЭВМ «Прогнозирование риска переломов позвонков» – рисунок 7.

Прогностическая вероятность переломов	
Ф.И.О.	А
Возраст	69 лет
L2 (МПК трабекулярной кости)	57,1
L3 (МПК трабекулярной кости)	62,8
L4 (МПК трабекулярной кости)	63,4
Индекс билатеральной асимметрии минеральной плотности трабекулярной кости	1,57
L2 (МПК кортикальной кости)	234,9
L3 (МПК кортикальной кости)	243,5
L4 (МПК кортикальной кости)	246,8
Индекс билатеральной асимметрии минеральной плотности кортикальной кости	1,54
Учреждение	ККДЦ
Врач	Захаров И.С.
Вычислить	

Результаты	
ККДЦ	
Возраст: 69 лет	
P= 0,61542	
Качественная оценка риска наступления перелома: высокая.	
12.11.2013	
Врач: Захаров И.С.	

Рисунок 7. – Внешний вид программы «Прогнозирование риска переломов позвонков»

Региональные аспекты прогнозирования постменопаузального остеопороза

Постменопаузальный остеопороз следует рассматривать не как изолированное поражение скелета, а как патологию, развивающуюся в контексте системного нарушения метаболических процессов, связанных с наступлением менопаузы. В связи с этиопатогенетической общностью постменопаузальных остеопоротических изменений и других расстройств, которые являются следствием возрастной инволюционной гипоэстрогении, в исследовании проведена оценка минеральной плотности кости у лиц с различной выраженностью климактерического синдрома. Диагностика менопаузальных расстройств у женщин, составивших IV группу, осуществлялась на основании международной менопаузальной шкалы (MRS).

Изучение корреляции между значениями суммарных показателей менопаузальной шкалы и уровнем МПК поясничных позвонков у женщин раннего постменопаузального периода выявило статистически значимую обратную связь ($r = -0,57$; $p = 0,001$).

В связи с тем, что резорбтивные процессы костной ткани зависимы от активности остеокластов, проводилось изучение показателей, определяющих баланс окислительной и антиокислительной систем. Выявлена прямая связь концентрации малонового диальдегида плазмы крови (МДА) и дезоксипиридинолина мочи – индикатора резорбции костной ткани ($r = 0,39$; $p = 0,001$). Также обнаружилась обратная связь между МДА и значениями МПК поясничных позвонков ($r = -0,62$; $p = 0,001$), которая является закономерной, учитывая увеличение интенсивности резорбции кости в ответ на повышение прооксидантной активности.

Проведённое исследование лишь у $15,5 \pm 3,7$ % женщин в периоде постменопаузы, проживающих в Кемеровской области, определило нормальные значения уровня 25(ОН) витамина D в плазме крови, и у $27,1 \pm 4,5$ % обследованных был отмечен адекватный уровень потребления кальция. Эти данные позволяют говорить о региональных аспектах формирования постменопаузальных остеопоротических изменений. Изучение связи между концентрацией 25(ОН) витамина D в плазме крови, уровнем потребления кальция и среднегодовой

потерей костной массы выявило отрицательную корреляцию. Коэффициенты корреляции были равны соответственно $-0,40$ и $-0,44$ ($p = 0,001$).

Учитывая ранее полученные данные о связи интенсивности менопаузальных расстройств и уровня МПК поясничных позвонков, проведена оценка корреляции между показателями менопаузальной шкалы и процентом среднегодовой потери МПК. Коэффициент корреляции составил $0,53$ ($p = 0,001$). Рост концентрации МДА в плазме крови сопровождался увеличением скорости потери МПК поясничных позвонков. При этом коэффициент корреляции равен $0,47$ ($p = 0,001$).

Проведённая оценка дополнительных предикторов снижения костной массы в постменопаузальном периоде заложила основу для создания модели прогнозирования риска последующего развития постменопаузального остеопороза. Результатом применения данной модели явилась оценка вероятной среднегодовой убыли МПК поясничных позвонков у женщин, находящихся в раннем постменопаузальном периоде. Итоговая прогностическая модель включила следующие факторы: уровень потребления кальция, содержание в плазме крови $25(\text{ОН})$ витамина D, показатели суммарной интенсивности менопаузальных расстройств, оценённые по шкале MRS, и значения концентрации МДА в плазме крови. Разработанная модель предназначена для прогнозирования первичного (постменопаузального) остеопороза. Критерием бинарного деления был показатель снижения МПК более 3% в год, что свидетельствует о прогрессировании остеопороза. Уравнение, на основании которого определялась вероятность прогрессирования остеопоротических изменений, имело следующий вид (формула 2):

$$P = \frac{1}{1 + e^{-(1,831 - 0,002 \times X_1 - 0,047 \times X_2 + 0,180 \times X_3 + 0,129 \times X_4)}} \quad (2)$$

где P – прогностическая вероятность прогрессирования остеопоротических изменений; X_1 – показатель уровня потребления кальция; X_2 – показатель содержания $25(\text{ОН})$ витамина D в плазме крови; X_3 – результат суммарной балльной оценки менопаузальных расстройств; X_4 – концентрация МДА в плазме крови.

При оценке валидности модели были получены следующие результаты: процент верной переклассификации (точности модели) составил $74,7\%$; коэффициент

Somers'D был равен 0,726 ($p = 0,001$); критерий Хосмера-Лемешова свидетельствовал об общей согласованности прогностической модели с реальными данными ($\chi^2 = 0,61$, $p = 0,644$). Приведённые показатели демонстрируют высокую валидность модели. При максимальных показателях индекса Йодена чувствительность модели составила 76,3 %, специфичность – 87,5 %. Площадь под ROC-кривой (AUC) была равна 0,863, что является признаком высокого прогностического качества. Классификационные пороги для предикторов, вошедших в модель, составили: для показателей менопаузальной шкалы – 8,5 баллов, для уровня потребления кальция – 1075 мг/сут, для показателей 25(OH) витамина D – 21,3 нг/мл, для МДА – 7,0 мкмоль/л.

Полученные результаты легли в основу прикладной программы для ЭВМ «Прогнозирование постменопаузального остеопороза».

Сформированная модель, основанная на оценке показателей, характеризующих течение раннего постменопаузального периода, и факторов, влияющих на костный обмен, наряду с инструментами FRAX, SCORE, ORAI и OST, позволит проводить комплексное прогнозирование интенсивности потери костной ткани и вероятности возникновения остеопоротических постменопаузальных изменений.

На рисунке 8 приведён алгоритм стратификации женщин раннего постменопаузального периода для выполнения оценки уровня минеральной плотности кости и решения вопроса о начале корректирующих мероприятий в раннем постменопаузальном периоде.

Представленная схема будет способствовать оптимизации выбора лиц для проведения остеоденситометрии, определения интервала для повторной оценки костной массы и своевременной профилактики постменопаузального остеопороза, учитывая региональные особенности.

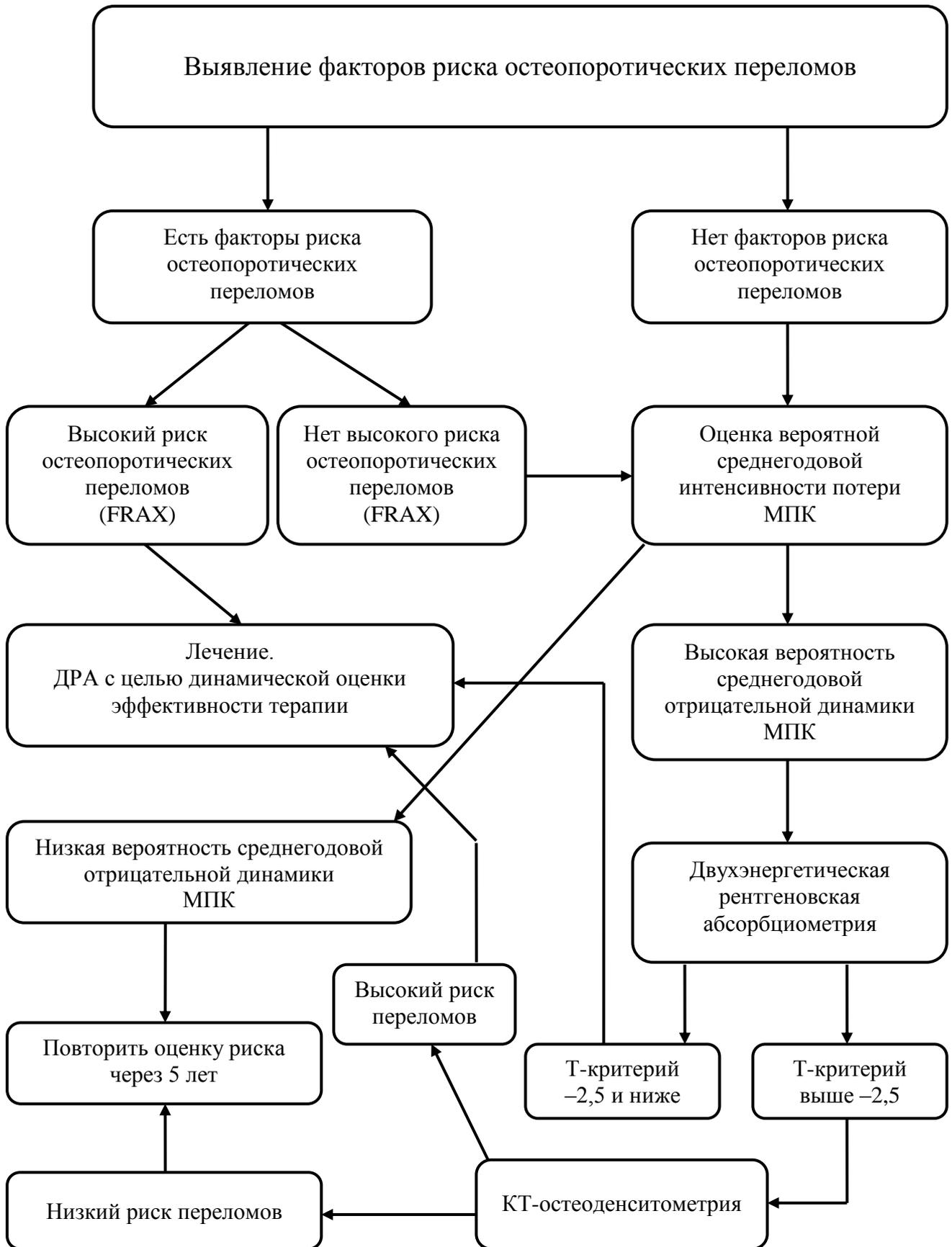


Рисунок 8. – Алгоритм стратификации женщин при решении вопроса о начале корректирующих мероприятий в раннем постменопаузальном периоде

ВЫВОДЫ

1. Показатели минеральной плотности кости женщин Кемеровской области имеют региональные особенности, отличаясь от значений базы данных Национального обзорного исследования по здоровью и питанию (США), используемых в качестве референтных параметров в денситометрических системах. Уровень минеральной плотности кости поясничных позвонков у жительниц Кузбасса достигает максимальных значений раньше (к 26–29 годам), в связи с чем, начиная с возрастного периода 30–39 лет, их показатели находятся статистически значимо ниже значений используемой референтной базы.
2. Усиление билатеральной асимметрии минеральной плотности трабекулярной и кортикальной костной ткани поясничных позвонков является значимым диагностическим критерием остеопоротических изменений у женщин постменопаузального периода. У лиц с остеопорозом медиана индексов билатеральной асимметрии минеральной плотности трабекулярной кости составила 1,29 (1,15–1,38), кортикальной кости – 1,38 (1,30–1,49), в то время как медианы данных показателей у женщин без остеопоротических изменений были соответственно 1,16 (1,09–1,29) и 1,28 (1,17–1,39).
3. Комплексная оценка показателей трёхмерной МПК с индексами билатеральной асимметрии минеральной плотности трабекулярной и кортикальной костной ткани поясничных позвонков позволяет эффективно прогнозировать компрессионные переломы позвонков у женщин в постменопаузальном периоде. Чувствительность созданной прогностической модели составила 77,8 %, специфичность – 86,7 %. Величина площади под ROC-кривой равна 0,894. Операционные характеристики созданной модели были статистически значимо выше при сравнении с показателями инструмента FRAX.
4. У женщин раннего постменопаузального периода с выраженными проявлениями климактерического синдрома, определяется большая интенсивность среднегодового снижения минеральной плотности кости.

5. С целью прогнозирования среднегодовой потери минеральной плотности кости и вероятности развития постменопаузального остеопороза была создана модель, включающая комплексную оценку менопаузальных расстройств в сочетании с показателями уровня потребления кальция, концентрации 25(ОН) витамина D в плазме крови и малонового диальдегида. Разработанная модель продемонстрировала высокую прогностическую способность: её чувствительность составила 76,3 %, специфичность – 87,5 %. Величина площади под ROC-кривой – 0,863.
6. Разработанная прогностическая модель оценки вероятности среднегодового снижения минеральной плотности кости наряду с инструментом FRAX, способствует оптимизации стратификации женщин для проведения костной денситометрии в раннем постменопаузальном периоде, своевременному принятию решения о начале корректирующих мероприятий и определению необходимого интервала динамической оценки костной массы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В раннем постменопаузальном периоде, при наличии предикторов остеопоротических переломов, но низком риске согласно инструменту FRAX, рекомендуется выполнять прогнозирование интенсивности среднегодового снижения минеральной плотности кости поясничных позвонков.
2. В случае определения низких рисков показателей на основании инструмента FRAX, отсутствии выявленных остеопоротических изменений методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, но высокой прогнозируемой интенсивности снижения минеральной плотности костной ткани рекомендуется проводить остеоденситометрию поясничных позвонков методом количественной компьютерной томографии.

3. При выполнении количественной компьютерной томографии позвонков наряду со стандартной оценкой минеральной плотности кости необходимо осуществлять вычисление индексов билатеральной асимметрии минеральной плотности трабекулярной и кортикальной костной ткани с целью повышения качества диагностики остеопороза.
4. Для оптимизации работы практического врача с целью прогнозирования постменопаузального остеопороза и, связанных с ним переломов, целесообразно использовать разработанные компьютерные программы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог вышеизложенному, необходимо констатировать сохраняющуюся актуальность проблемы постменопаузального остеопороза, которую необходимо рассматривать на междисциплинарном уровне.

В результате проведённого исследования разработана и научно обоснована система оптимизации комплексной диагностики и прогнозирования постменопаузального остеопороза с учётом региональных особенностей. При решении поставленных задач определены популяционные показатели, сформированы региональные стандарты и оценочные таблицы минеральной плотности кости для женщин Кемеровской области; расширено представление о лучевой семиотике остеопоротических изменений у женщин постменопаузального периода; разработана прогностическая модель определения риска остеопоротических переломов позвонков на основе результатов ККТ. Кроме того, проведена оценка показателей минеральной плотности кости у женщин с различной выраженностью менопаузальных расстройств; создана модель, прогнозирующая интенсивность снижения уровня минеральной плотности кости, и алгоритм стратификации женщин раннего постменопаузального периода для проведения костной денситометрии и решения вопроса о начале корректирующих мероприятий с учётом региональных особенностей.

Внедрение в практическую деятельность предложенных прогностических моделей будет способствовать оптимизации проводимых мероприятий, направленных

на снижение бремени последствий постменопаузальных остеопоротических изменений, а использование региональных стандартов – повышению качества оценки результатов остеоденситометрии.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективы дальнейшей разработки темы связаны с формированием российской базы данных региональных показателей минеральной плотности кости. Остаётся нерешённым вопрос прогнозирования постменопаузальных остеопоротических изменений ещё на этапе перименопаузы. Заслуживает внимания исследование информационной ценности модели прогнозирования интенсивности снижения костной массы у женщин в периоде менопаузального перехода. Выявленная асимметрия распределения минеральной плотности костной ткани при развитии остеопоротических изменений ставит вопросы изучения морфологических составляющих данного явления. Кроме того, вызывает интерес оценка роли индексов билатеральной асимметрии минеральной плотности кости позвонков в прогнозировании остеопоротических переломов непозвоночных локализаций.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Особенности возрастной динамики показателей объемной минеральной плотности костной ткани у женщин промышленного региона / И. С. Захаров, Г. И. Колпинский, А. С. Шкарабуров, О. П. Попова // Материалы Конгресса Российской ассоциации радиологов: «Лучевая диагностика и терапия в реализации национальных проектов». – Москва, 2013. – С. 118–119. (авторский вклад 80 %).
2. Оценка минеральной плотности кости у женщин различных возрастных групп методом количественной компьютерной томографии / И. С. Захаров, Г. И. Колпинский, А. С. Шкарабуров и др. // Актуальные проблемы современной науки в 21 веке: материалы 3-й международной научно-практ. конф. – Махачкала, 2013. – С. 151–153. (авторский вклад 80 %).

3. Захаров, И. С. Оценка минеральной плотности кости у женщин различных возрастных групп с учётом региональных особенностей [Электронный ресурс] / И. С. Захаров, Г. И. Колпинский // **Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии.** – 2014. – № 14. – URL : http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v14/papers/zakharov_v14.pdf (Опубл. 25.12.2014) (авторский вклад 90 %).
4. Захаров, И. С. Референтные показатели двухмерной минеральной плотности кости поясничных позвонков для жительниц Кузбасса / И. С. Захаров, Г. И. Колпинский, Г. А. Ушакова // **Политравма.** – 2014. – № 3. – С. 63–68. (авторский вклад 90 %).
5. Распространённость остеопенического синдрома у женщин в постменопаузе / И. С. Захаров, Г. И. Колпинский, Г. А. Ушакова и др. // **Медицина в Кузбассе.** – 2014. – Т. XIII, № 3. – С. 32–36. (авторский вклад 70 %).
6. Анализ частоты остеопоротических изменений у женщин постменопаузального периода в городе Кемерово / И. С. Захаров, Г. И. Колпинский, Г. А. Ушакова и др. // Сборник тезисов Юбилейного Всероссийского конгресса с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь – в эпицентре женского здоровья». – Москва, 2014. – С. 198–200. (авторский вклад 80 %).
7. Захаров, И. С. Ранняя диагностика потери костной массы у женщин промышленного региона / И. С. Захаров, Г. И. Колпинский, Г. А. Ушакова // Межрегиональная научно-практическая конференция: «Инновационные подходы к профилактике, диагностике, лечению и реабилитации распространенной патологии у детей и взрослых в Кузбассе». – Кемерово, 2014. – С. 49–51. (авторский вклад 90 %).
8. Захаров, И. С. Региональные особенности диагностики остеопороза методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии у женщин Кемеровской области / И. С. Захаров, Г. И. Колпинский, Г. А. Ушакова // Материалы XVIII Всероссийской научно-практической конференции: «Многопрофильная больница: интеграция специальностей». – Ленинск-Кузнецкий, 2014. – С. 206–207. (авторский вклад 80 %).
9. Захаров, И. С. Стандартизация показателей минеральной плотности кости с использованием компьютеризированной системы / И. С. Захаров, Г. И. Колпинский

- // Материалы Конгресса Российской ассоциации радиологов. – Москва, 2014. – С. 148–150. (авторский вклад 95 %).
10. Оценка распространённости остеопороза у женщин города Кемерово на основании ретроспективного анализа результатов рентгеновской денситометрии / Г. И. Колпинский, И. С. Захаров, Ван Вай-Чен и др. // Современные медицинские технологии: ежегодный сборник научных трудов МБУЗ «Клинический консультативно-диагностический центр». – Кемерово, 2014. – Вып. 8. – С. 56–58. (авторский вклад 75 %).
11. Diagnosis of bone loss in women of different ages by quantitative computed tomography / I. S. Zakharov, G. I. Kolpinskiy, G. A. Ushakova, A. S. Shkaraburov // Osteoporosis International. – 2014. – V. 25, N 2. – P. 141. (авторский вклад 80 %).
12. Kolpinskiy, G. The use of quantitative computed tomography in the early diagnosis of lower bone mineral density [Electronic resource] / G. Kolpinskiy, I. Zakharov, A. Shkaraburov // EPOSTTM, the Electronic Presentation Online System of the European Society of Radiology. – Vienna, 2014. – DOI: 10.1594/ecr2014/C-0072 (авторский вклад 80 %).
13. Стандарты и оценочные таблицы показателей минеральной плотности кости для женщин Кемеровской области при проведении двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии: методические рекомендации для врачей / И. С. Захаров, Г. И. Колпинский, Г. А. Ушакова и др. – Кемерово: КВК «Экспо-Сибирь», 2014. – 36 с. (авторский вклад 80 %).
14. Показатели двухмерной минеральной плотности кости у женщин города Кемерово: база данных № 2014621556, Рос. Федерация / И. С. Захаров, Г. И. Колпинский; правообладатели И. С. Захаров, Г. И. Колпинский; заявка № 2014621080; дата поступления заявки: 01.08.2014; опубликовано 20.12.2014. **Официальный бюллетень «Программы для ЭВМ. Базы данных. Топологии интегральных микросхем».** – 2014. – № 12 (98). – 1 с. (авторский вклад 95 %).
15. Стандартизация показателей минеральной плотности кости поясничных позвонков (Standart LS): программа для ЭВМ № 2014662120, Рос. Федерация / И. С. Захаров, Г. И. Колпинский, В. И. Иванов; правообладатель И. С. Захаров; заявка

№ 2014618742; дата поступления заявки: 20.08.2014; опубликовано 20.12.2014.
Официальный бюллетень «Программы для ЭВМ. Базы данных. Топологии интегральных микросхем». – 2014. – № 12 (98). – 1 с. (авторский вклад 85 %).

16. Захаров, И. С. Возрастная динамика минеральной плотности кости у женщин с учетом региональных особенностей / И. С. Захаров, Г. И. Колпинский // **Радиология – практика.** – 2015. – № 3 (51). – С. 6–12. (авторский вклад 90 %).
17. Захаров, И. С. Использование компьютерных технологий в стандартизации показателей рентгеновской денситометрии / И. С. Захаров // **Вестник новых медицинских технологий.** – 2015. – Т. 22, № 1. – С. 75–78. (авторский вклад 100 %).
18. Захаров, И. С. Лучевая диагностика остеопороза – современное состояние проблемы / И. С. Захаров // **Политравма.** – 2015. – № 1. – С. 69–73. (авторский вклад 100 %).
19. Захаров, И. С. Особенности костной денситометрии у женщин в постменопаузальном периоде / И. С. Захаров // **Медицинская радиология и радиационная безопасность.** – 2015. – Т. 60, № 2. – С. 56–59. (авторский вклад 100 %).
20. Захаров, И. С. Региональные аспекты трёхмерной остеоденситометрии у женщин / И. С. Захаров // **Сибирское медицинское обозрение.** – 2015. – № 2 (92). – С. 46–49. (авторский вклад 100 %).
21. Захаров, И. С. Оценка согласованности результатов различных методов остеоденситометрии в диагностике остеопороза у женщин / И. С. Захаров // **Политравма.** – 2015. – № 2. – С. 59–63. (авторский вклад 100 %).
22. Количественная компьютерная томография и двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия в диагностике постменопаузального остеопороза / И. С. Захаров, Г. И. Колпинский, А. С. Шкарабуров, О. П. Попова // **Диагностическая и интервенционная радиология.** – 2015. – Т. 9, № 2. – С. 19–22. (авторский вклад 85 %).
23. Комплексный подход к диагностике и коррекции остеопоротических изменений у женщин в постменопаузе / И. С. Захаров, Г. И. Колпинский, Г. А. Ушакова, Г. В. Вавин // **Гинекология.** – 2015. – Т. 17, № 3. – С. 26–29. (авторский вклад 80 %).

24. Модель прогнозирования риска остеопоротических переломов позвонков у женщин с использованием количественной компьютерной томографии / И. С. Захаров, Г. И. Колпинский, Г. А. Ушакова, Е. С. Каган // **Радиология – практика.** – 2015. – № 4 (52). – С. 19–27. (авторский вклад 85 %).
25. Оценка роли количественной компьютерной томографии в прогнозировании остеопоротических переломов позвонков / И. С. Захаров, Г. И. Колпинский, Г. А. Ушакова, Е. С. Каган // **Политравма.** – 2015. – № 4. – С. 28–32. (авторский вклад 85 %).
26. Захаров, И. С. Дополнительные аспекты лучевой семиотики остеопороза / И. С. Захаров, Г. И. Колпинский // **Диагностическая и интервенционная радиология.** – 2015. – Т. 9, № 3. – С. 13–17. (авторский вклад 95 %).
27. Захаров, И. С. Дополнительные аспекты прогнозирования постменопаузального остеопороза / И. С. Захаров, Г. И. Колпинский, Г. А. Ушакова // **Гинекология.** – 2015. – Т. 17, № 5. – С. 49–51. (авторский вклад 90 %).
28. Использование трёхмерной костной денситометрии в прогнозировании риска остеопоротических переломов позвонков у женщин в постменопаузе / И. С. Захаров, Г. И. Колпинский, Г. А. Ушакова, Е. С. Каган // **Медицинская радиология и радиационная безопасность.** – 2015. – Т. 60, № 5. – С. 46–49. (авторский вклад 85 %).
29. Захаров, И. С. Оценка менопаузальных нарушений у женщин с различным уровнем минеральной плотности кости / И. С. Захаров // **Гинекология.** – 2015. – Т. 17, № 6. – С. 14–16. (авторский вклад 100 %).
30. Прогнозирование риска переломов позвонков: программа для ЭВМ № 2015618028, Рос. Федерация / И. С. Захаров, Г. И. Колпинский, В. И. Иванов, Е. С. Каган; правообладатель И. С. Захаров; заявка № 2015615053; дата поступления заявки: 11.06.2015; опубликовано 20.08.2015. **Официальный бюллетень «Программы для ЭВМ. Базы данных. Топологии интегральных микросхем».** – 2015. – № 8 (106). – 1 с. (авторский вклад 80 %).

31. Колпинский, Г. И. Диагностика и прогнозирование постменопаузального остеопороза / Г. И. Колпинский, И. С. Захаров. – Кемерово: «Инт», 2015. – 202 с. (авторский вклад 50 %).
32. Захаров, И. С. Оценка распределения минеральной плотности кости позвонков у женщин в различные возрастные периоды / И. С. Захаров, Г. И. Колпинский // Научный поиск в современном мире: сборник материалов IX Международной научно-практ. конф. – Махачкала, 2015. – С. 171–172. (авторский вклад 95 %).
33. Захаров, И. С. Прогнозирование остеопоротических переломов позвонков на основании комплексной оценки минеральной плотности кости / И. С. Захаров, Г. И. Колпинский, Е. Ф. Вайман // Материалы IV Международной конференции «Байкальские встречи»: Актуальные вопросы лучевой диагностики. – Иркутск, 2015. – С. 30. (авторский вклад 90 %).
34. Колпинский, Г. И. Распределение минеральной плотности кости тел позвонков у женщин в постменопаузе / Г. И. Колпинский, И. С. Захаров, Е. Ф. Вайман // Материалы IV Международной конференции «Байкальские встречи»: Актуальные вопросы лучевой диагностики. – Иркутск, 2015. – С. 40. (авторский вклад 80 %).
35. Принципы прогнозирования остеопороза на основе построения статистических моделей / И. С. Захаров, Г. И. Колпинский, Г. А. Ушакова, Е. С. Каган // Материалы XIX Всерос. науч.-практ. конф.: «Многопрофильная больница: Междисциплинарные аспекты медицины». – Ленинск-Кузнецкий, 2015. – С. 169. (авторский вклад 85 %).
36. Уровень трехмерной минеральной плотности кости у женщин в зависимости от длительности постменопаузального периода / И. С. Захаров, Г. И. Колпинский, Г. А. Ушакова и др. // Материалы XXI Всероссийского конгресса с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь: от менархе до менопаузы». – Москва, 2015. – С. 48–50. (авторский вклад 70 %).
37. Ушакова, Г. А. Дифференцированный подход к выбору метода диагностики постменопаузального остеопороза / Г. А. Ушакова, И. С. Захаров, Г. И. Колпинский // Материалы XXI Всероссийского конгресса с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь: от менархе до менопаузы». – Москва, 2015. – С. 168–169. (авторский вклад 80 %).

38. Comparison of the results of quantitative computed tomography and dual energy X-ray absorptiometry in the evaluation of bone mineral density in postmenopausal women / I. S. Zakharov, G. I. Kolpinskiy, A. S. Shkaraburov, O. P. Popova // *Osteoporosis International*. – 2015. – V. 26, N 1. – P. 298. (авторский вклад 85 %).
39. Regional features of bone mineral density in women of different age groups [Electronic resource] / I. Zakharov, G. Kolpinskiy, A. Shkaraburov, O. Popova // EPOST™, the Electronic Presentation Online System of the European Society of Radiology. – Vienna, 2015. – DOI: 10.1594/ecr2015/C-1419 (авторский вклад 85 %).
40. Клинические аспекты остеоденситометрии у женщин постменопаузального периода: методические рекомендации для врачей / И. С. Захаров, Г. И. Колпинский, Г. А. Ушакова, Е. Ф. Вайман. – Кемерово: КВК «Экспо-Сибирь», 2015. – 27 с. (авторский вклад 80 %).
41. Система комплексной диагностики остеопороза у женщин постменопаузального периода: методические рекомендации для врачей / И. С. Захаров, Г. И. Колпинский, Г. А. Ушакова, Е. Ф. Вайман. – Кемерово: КВК «Экспо-Сибирь», 2015. – 23 с. (авторский вклад 85 %).
42. Использование методов статистического моделирования в прогнозировании возникновения остеопороза: методические рекомендации для врачей / И. С. Захаров, Г. И. Колпинский, Г. А. Ушакова, Е. С. Каган. – Кемерово: КВК «Экспо-Сибирь», 2015. – 29 с. (авторский вклад 85 %).
43. Захаров, И. С. Прогнозирование остеопоротических изменений у женщин в периоде менопаузального перехода / И. С. Захаров, Г. А. Ушакова, Г. И. Колпинский // **Consilium Medicum**. – 2016. – Т. 18, № 6. – С. 20–23. (авторский вклад 90 %).
44. Quantitative computed tomography in predicting the risk of osteoporotic vertebral fractures in postmenopausal women [Electronic resource] / G. Kolpinskiy, I. Zakharov, A. Shkaraburov, O. Popova // EPOST™, the Electronic Presentation Online System of the European Society of Radiology. – Vienna, 2016. – DOI: 10.1594/ecr2016/C-0538 (авторский вклад 70 %).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- ДРА – двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия
- ИА МПК – индекс билатеральной асимметрии минеральной плотности кости
- ККТ – количественная компьютерная томография
- МДА – малоновый диальдегид
- МПК (BMD, bone mineral density) – минеральная плотность кости
- ФСГ – фолликулостимулирующий гормон
- FRAХ – инструмент, разработанный экспертами Всемирной организации здравоохранения для оценки риска переломов у человека; включает оценку клинических факторов риска и минеральную плотность шейки бедренной кости
- ISCD (International Society for Clinical Densitometry) – Международное общество клинической денситометрии
- L₁–L₄ – первый–четвёртый поясничные позвонки
- L₂–L₄ – второй–четвёртый поясничные позвонки
- MRS (Menopause Rating Scale) – международная менопаузальная шкала
- Neck – шейка бедренной кости
- NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) – Национальное обзорное исследование по здоровью и питанию (США)
- ORAI (Osteoporosis Risk Assessment Instrument) – инструмент оценки риска остеопороза
- OST (Osteoporosis Self-Assessment Tool) – опросник для самооценки остеопороза
- SCORE (Simple Calculated Osteoporosis Risk Assessment Estimation) – простая расчетная оценка риска остеопороза
- SD – стандартное отклонение
- T-score (Т-критерий) – количество стандартных отклонений от среднего показателя пика минеральной плотности кости молодых людей
- Z-score (Z-критерий) – количество стандартных отклонений от среднего показателя минеральной плотности кости лиц данного возраста.