

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«КЕМЕРОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ЗАХАРОВ  
ИГОРЬ СЕРГЕЕВИЧ

ОПТИМИЗАЦИЯ КОМПЛЕКСНОЙ ДИАГНОСТИКИ  
И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗА

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

ДИССЕРТАЦИЯ  
на соискание учёной степени  
доктора медицинских наук

Научный консультант:  
доктор медицинских наук  
Колпинский Глеб Иванович

Кемерово  
2016

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫЙ ОСТЕОПОРОЗ: КОМПЛЕКСНАЯ ДИАГНОСТИКА И ПРИНЦИПЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	17
1.1 Постменопаузальный остеопороз – глобальное медицинское и социально-экономическое бремя.....	17
1.2 Определение, классификация.....	22
1.3 Использование костной денситометрии в диагностике остеопороза...	23
1.3.1 Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия.....	25
1.3.2 Количественная компьютерная томография.....	31
1.4 Стратификационные критерии риска остеопороза и остеопоротических переломов.....	34
1.4.1 Немодифицируемые факторы риска остеопороза.....	35
1.4.2 Модифицируемые факторы риска остеопороза.....	38
1.4.3 Первичный остеопороз в контексте менопаузальных расстройств.....	47
1.5 Роль лабораторных маркёров нарушений костного гомеостаза в комплексной диагностике и прогнозировании остеопороза.....	50
1.6 Современные модели стратификации риска остеопороза.....	57
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	63
2.1 Этапы и методология исследования.....	63
2.2 Общая характеристика материала и объёма исследования.....	67
2.3 Методы исследования.....	73
2.3.1 Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия.....	74
2.3.2 Количественная компьютерная томография.....	82
2.3.3 Лабораторные методы.....	84
2.3.4 Методы статистической обработки результатов исследования.....	86

ГЛАВА 3. ПОПУЛЯЦИОННЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТИ У ЖЕНЩИН КЕМЕРОВСКОЙ ОБЛАСТИ В РАЗЛИЧНЫЕ ВОЗРАСТНЫЕ ПЕРИОДЫ.....	91
3.1 Показатели минеральной плотности кости поясничных позвонков.....	91
3.2 Показатели минеральной плотности шейки бедренной кости.....	118
3.3 Система стандартизации показателей минеральной плотности кости с учётом региональных особенностей.....	124
ГЛАВА 4. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОЛИЧЕСТВЕННОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ В КОМПЛЕКСНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ОСТЕОПОРОЗА У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ .....	129
4.1 Дополнительные аспекты лучевой семиотики остеопороза.....	129
4.2 Показатели индексов билатеральной асимметрии минеральной плотности кости тел позвонков у женщин постменопаузального периода.....	140
4.3 Прогностическая модель оценки риска остеопоротических переломов позвонков у женщин постменопаузального периода с использованием результатов количественной компьютерной томографии.....	146
ГЛАВА 5. РЕГИОНАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗА.....	163
5.1 Оценка минеральной плотности кости у женщин с различной выраженностью менопаузальных расстройств в контексте прогнозирования остеопороза.....	163
5.2 Модель оценки риска развития постменопаузального остеопороза....	173
ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	193
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	208
ВЫВОДЫ.....	210
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	212
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	213

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	214
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	216
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.....	258
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	270

## ВВЕДЕНИЕ

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 [53, 56, 61, 99, 108, 119, 121, 154, 225, 228, 284].

Женщины в большей степени подвержены остеопоротическим изменениям в сравнении с мужчинами [118, 125, 133, 149, 268, 303], при этом в структуре основное место занимает первичный остеопороз пострепродуктивного периода – постменопаузальный и сенильный [104, 119]. Рост распространённости остеопоротических изменений связан как с увеличением продолжительности жизни, так и с нарастанием влияния эндогенных и экзогенных факторов, способствующих потере костной массы. Сложность многофакторного воздействия на формирование остеопороза заставляет использовать комплексный подход к диагностике и прогнозированию данной патологии.

Важной характеристикой остеопоротических изменений 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 [119]. Ведущее место в диагностике остеопороза занимает двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДРА) [351]. При этом полученные результаты обследования сравниваются с референтной базой, изначально заложенной в денситометрическую систему, которая зачастую отличается от показателей конкретного региона.

Наряду с рентгеновской костной денситометрией МПК может быть исследована методом количественной компьютерной томографии (ККТ)

[164, 166]. Существуют публикации, демонстрирующие определённые преимущества КТ-остеоденситометрии, которая позволяет оценивать трёхмерную минеральную плотность трабекулярной и кортикальной костной ткани по отдельности, избегая артефактных наложений окружающих тканей [178, 196, 329].

Важную роль в развитии остеопении и остеопороза играют региональные условия, в которых проживает пациентка: географическая расположенность, климатические особенности, влияние факторов внешней среды [230]. Климато-географические и экологические характеристики Кемеровской области способствуют росту заболеваемости по различным нозологиям, включая патологию костной системы [89]. 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 [4, 36, 52, 68, 133]. В качестве референтных значений в большинстве денситометрических систем используется база данных, разработанная на основании Национального обзорного исследования по здоровью и питанию (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 риска переломов, однако, несмотря на имеющиеся преимущества, исследования, отражающие прогностическую значимость ККТ в оценке вероятности возникновения остеопоротических переломов немногочисленны [164, 209], отсутствуют разработанные модели, определяющие степень риска на основании результатов КТ-остеоденситометрии. Нет единого мнения в отношении пороговых значений минеральной плотности кости при возникновении остеопоротических переломов [164, 221]. Ведущее место в прогнозировании низкоэнергетических переломов занимает инструмент FRAX, основанный на оценке ряда факторов риска [57, 70, 77, 96, 101, 224, 225, 246, 286, 312]. Однако данная модель имеет определённые ограничения. Так, у FRAX отсутствует учёт степени выраженности того или иного фактора. Существуют публикации, которые продемонстрировали невысокую чувствительность российской версии FRAX [76]. Результаты другого исследования определили площадь под ROC-кривой FRAX, равную 0,63 (0,56–0,69), что свидетельствует о среднем качестве прогностической модели [223].

Несмотря на существующие методы прогнозирования, проблема увеличения распространённости остеопороза остаётся нерешённой, а вопросы оценки риска возникновения остеопоротических переломов требуют поиска новых методологических подходов.

Существует большое количество публикаций, рассматривающих остеопороз с позиции возрастных инволюционных процессов [22, 25, 51, 58, 67, 95]. В патогенезе данной патологии значимую роль играет гипоэстрогения, развивающаяся в связи с угасанием функции яичников [67]. 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 работ, описывающих различные подходы к прогнозированию остеопороза [59, 63, 139, 197, 198,

224]. 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.

Исследование включало четыре этапа. На первом этапе выполнено изучение популяционных показателей минеральной плотности кости у женщин

Кемеровской области в различных возрастных группах; на втором – осуществлена оценка дополнительных аспектов лучевой семиотики остеопоротических изменений позвонков в постменопаузальном периоде; на третьем – была разработана модель прогнозирования остеопоротических компрессионных переломов позвонков, основанная на результатах количественной компьютерной томографии; на четвёртом этапе создана модель прогнозирования постменопаузального остеопороза с учётом региональных особенностей.

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.



# ГЛАВА 1. ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫЙ ОСТЕОПОРОЗ: КОМПЛЕКСНАЯ ДИАГНОСТИКА И ПРИНЦИПЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

## 1.1 Постменопаузальный остеопороз – глобальное медицинское и социально-экономическое бремя

Остеопороз носит эпитет «скрытой (безмолвной) эпидемии» настоящего времени, что связано с неуклонным прогрессивным ростом распространённости данной патологии и отсутствием специфических клинических проявлений, начиная с дебюта патологических изменений, зачастую вплоть до момента возникновения переломов [53, 56, 61, 108, 115, 119, 121, 154, 284, 353, 364].

Согласно оценкам экспертов ВОЗ, остеопороз по своей распространённости занимает одно из ведущих мест среди неинфекционных заболеваний наряду с сердечно-сосудистой, онкологической патологией и сахарным диабетом. У женщин преобладает первичный остеопороз пострепродуктивного возраста (постменопаузальный и сенильный), по некоторым данным достигая 85 % [104, 119].

По результатам исследований, проведённых International Osteoporosis Foundation (IOF) и The European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA), в 2010 году в странах Евросоюза около 22 млн женщин и 5,5 млн мужчин в возрасте от 50 до 84 лет имели остеопороз [298]. В связи с общим старением европейской популяции, количество мужчин и женщин с остеопорозом к 2025 году вырастет до 33,9 млн, то есть на 23 %, а количество переломов возрастёт на 28 % (с 3,5 млн в 2010 г. до 4,5 млн в 2025 г.).

По информации National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) в США остеопороз наблюдается у 16 % женщин и у 4 % мужчин, а остеопения – у 61 % и 39 % соответственно [300].

В Китае у 50,1 % женщин и 22,5 % мужчин старше 50 лет имеется остеопороз [296]. В Японии у 35 % женщин отмечаются остеопоротические изменения в позвоночнике и у 9,5 % – в бедренной кости [188, 365]. В Индии остеопения выявляется у 52 %, а остеопороз – у 29 % женщин [189].

Интересен тот факт, что в странах Латинской, Южной Америки и Ближнего Востока остеопороз, несмотря на недостаточную инсоляцию, также имеет высокую распространённость. В странах Латинской Америки остеопенические изменения позвонков встречаются у 45,5–49,7 %, а остеопоротические – у 12,1–17,6 % женщин в возрасте 50 лет и старше; остеопения шейки бедренной кости – у 46,0–57,2 %, остеопороз данной локализации – у 7,9–22,0 % [283]. В Аргентине остеопения диагностируется примерно у 50 %, остеопороз – у 25 % женщин старше 50 лет [234]. В Египте у 53,9 % женщин постменопаузального периода наблюдается остеопения, а у 28,4 % – остеопороз [282].

В Беларуси остеопороз имеется у каждой пятой женщины после 55 лет. Общее число людей с остеопенией в этой стране составляет от 900 тыс. до 1 млн [117].

Сбор сведений о распространённости остеопоротических переломов сопряжён с достаточно серьёзными затруднениями по ряду причин. Учитывая «скрытость» эпидемии остеопороза, в связи со скудностью симптоматики и низкой доступностью диагностического оборудования в нашей стране, многие случаи переломов (в частности позвонков) остаются недиагностированными. Кроме того, нередко после перенесённого перелома пациент не обращается в стационар за медицинской помощью, что сказывается на итоговых статистических данных. По проведённым оценкам таких пациентов не менее 24 % от общего числа лиц, перенёсших перелом бедра [56].

Для обозначения переломов, связанных с остеопорозом, в литературе существует такой термин, как «остеопоротический», или «низкоэнергетический» перелом. Данная дефиниция характеризует перелом, возникший спонтанно или при минимальном механическом воздействии, например, при падении с высоты собственного роста. Кроме того, компрессионные переломы позвонков также расцениваются как остеопоротические.

В России около 34 млн жителей имеют высокий риск остеопоротических переломов [56].

В мире в зависимости от региона и популяции имеется значительная вариабельность распространённости низкоэнергетических переломов. Например, переломы шейки бедренной кости чаще встречаются в скандинавских странах. Так, у жительниц Швеции в возрасте 50 лет и старше частота переломов проксимального отдела бедра составляет 1391 на 100 тыс. населения, в то время как у белого населения Новой Зеландии – 620 на 100 тыс. [247]. В Польше распространённость переломов бедра у женщин старше 50 лет составляет 165 на 100 тыс. [204]. В Болгарии с 2007 по 2009 гг. рост частоты переломов шейки бедренной кости составил 15 % [308].

В Казахстане средняя распространённость переломов бедра составляет 140,03 на 100 тыс., при соотношении переломов у мужчин / у женщин 1:1,8; переломы дистального отдела предплечья встречаются у 298,45 на 100 тыс. населения, в соотношении 1:2,3 с преобладанием у женщин [1].

С 1997 по 2002 гг. в Украине распространённость переломов шейки бедра у жителей старше 50 лет находилась в пределах от 117,1 до 171,1 на 100 тыс. Женщины в два раза чаще мужчин имели данное осложнение остеопороза [95, 305].

В 1998 году в России проводилось многоцентровое ретроспективное эпидемиологическое исследование распространённости остеопоротических переломов у городских жителей в возрасте 50 лет и старше [153]. Переломы шейки бедренной кости у женщин с 1992 по 1997 гг. имели следующую

распространённость: в Тюмени – 268,9; в Екатеринбурге – 161,8; в Чапаевске – 131,7; в Ангарске – 128,6; в Хабаровске – 126,0; в Ярославле – 120,9; в Новотроицке – 120,0; в Туле – 115,3; в Жигулёвске – 93,3; в Усть-Илимске – 87,4; в г. Электросталь – 84,6; в Шелехове – 84,1; в Новокуйбышевске – 71,3; в Саратове – 61,1; в Соль-Илецке – 53,7; в Оренбурге 49,3 на 100 тыс.

Распространённость переломов костей дистального отдела предплечья в указанный временной промежуток составила: в Тюмени – 1213,3; в Хабаровске – 1155,1; в Екатеринбурге – 1059,5; в Новокуйбышевске – 899,3; в Новотроицке – 876,3; в Ангарске – 737,4; в Усть-Илимске – 726,7; в Ярославле – 641,6; в Жигулёвске – 628,4; в г. Электросталь – 562,4; в Оренбурге – 395,6; в Соль-Илецке – 242,4; в Саратове – 97,7 на 100 тыс.

У жительниц Самарской области в возрасте от 50 лет, по данным 2002 года, переломы шейки бедра диагностировались в пределах от 78,8 до 157,4, а переломы костей дистального отдела предплечья – от 440,83 до 995,3 на 100 тыс. [49].

В Кемерове за период 2004–2008 гг. у женщин 50 лет и старше переломы шейки бедра встречались у 335,96 на 100 тыс. [108], дистального отдела предплечья – 406,6 на 100 тыс. и позвонков – 21,29 на 100 тыс. [2]. При этом переломы указанных локализаций у женщин диагностировались чаще, чем у мужчин.

Остеопороз, точнее связанные с ним переломы, занимает одно из ведущих мест в структуре смертности. В 2010 году число смертей, обусловленных переломами, в странах Евросоюза составило 43 тысячи. У женщин в 50 % случаев летальность была связана с переломом бедра, в 28 % – с переломами позвонков и в 22 % с переломами других локализаций [298]. В Швеции смертность, являющаяся следствием перелома бедренной кости, сравнима со смертностью от рака молочной железы [344].

Необходимо отметить, что летальность в первый год после случившегося перелома шейки бедренной кости в России приближается

к 30,8–52 %; значительная часть пациенток, перенёвших перелом данной локализации становятся инвалидами [39, 56].

При этом те, кто выжил, в 33 % случаев остаются прикованными к постели, и только у 9 % уровень жизненной активности возвращается к исходному дотравматическому [10].

Общие финансовые затраты, направленные на борьбу с остеопорозом и его осложнениями, в Европе в 2010 году составили 37 млрд евро. Из них 66 % – это средства, ушедшие на лечение переломов, 29 % – на реабилитацию пациентов после произошедшей травмы и около 5 % – на медикаментозную профилактику остеопороза [298].

При описании ситуации в отдельных европейских странах складывается следующая картина. В 2010 году в Бельгии произошло около 80 тыс. новых переломов у лиц старше 50 лет, финансовое бремя при этом составило 606 млн евро. В Германии зарегистрировано 725 тыс. остеопоротических переломов; финансовые затраты составили около 9 млрд евро. Во Франции – 377 тыс. новых переломов; экономические затраты – около 5 млрд евро. В Швеции – около 107 тыс. переломов; финансовые расходы – 1,4 млрд евро. В Испании – 204 тыс. новых переломов; экономическое бремя – 2,8 млрд евро. В Великобритании в течение года происходит примерно 536 тыс. переломов, при этом финансовые затраты, связанные с оказанием помощи, составляют 3,49 млрд фунтов стерлингов (или 5,4 млрд евро) каждый год [297].

В Австралии ежегодно происходит около 20 тыс. переломов бедренной кости, и каждое десятилетие эта цифра увеличивается на 40 %. В этой стране расходы, связанные с остеопорозом, составляют около 7,4 млрд долларов в год [309]. В достаточно малочисленной Новой Зеландии ежегодно на борьбу с остеопорозом и его осложнениями тратится около 1,15 млрд долларов [299]. В Канаде в 2010 году расходы на ведение пациентов с остеопорозом составили 1,3 % от общих расходов на здравоохранение этой страны [343].

В Саудовской Аравии каждый год происходит около 8,7 тыс. переломов бедренной кости, на лечение которых уходит 1,14 млрд долларов [191].

Исследование распространённости остеопороза путём изучения частоты переломов является доступным способом, однако при этом страдает точность оценки, что связано с высоким уровнем погрешности при сборе статистических данных. В настоящее время основным методом определения остеопоротических изменений является костная денситометрия.

В России представлено небольшое количество эпидемиологических исследований, оценивающих распространённость остеопороза на основании изучения минеральной плотности кости, что связано с отсутствием всеобщей доступности денситометрического оборудования: около половины аппаратов, предназначенных для проведения рентгеновской денситометрии, имеющихся в России, находятся в Москве, остальные – в крупных медицинских учреждениях регионов [56]. Данное обстоятельство требует чёткой стратификации пациентов для проведения указанного вида исследования с целью увеличения эффективности и своевременности диагностики остеопороза.

## 1.2 Определение, классификация

По определению Всемирной организации здравоохранения, остеопороз – это прогрессирующее заболевание костной системы, которое характеризуется низкой костной массой и микроархитектурными нарушениями костной ткани с последующим повышением хрупкости костей и подверженностью переломам.

Существует несколько классификаций остеопороза. Наибольшее применение нашли Международная классификация болезней (МКБ), классификация Российской ассоциации по остеопорозу (РАОП) и Международного общества клинической денситометрии (International Society for Clinical Densitometry, ISCD).

Согласно МКБ-10, остеопороз входит в категорию болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани и в группу болезней, связанных с нарушением плотности и структуры кости. В России в 1997 году президиумом Российской ассоциации по остеопорозу была предложена классификация, сформированная по этиологическому и патогенетическому признакам [119]. Был выделен первичный (постменопаузальный, сенильный, ювенильный, идиопатический) и вторичный остеопороз (как следствие первичного патологического состояния или приёма ряда медикаментов), который, в свою очередь, дополнительно классифицируется на подразделы.

Важной характеристикой остеопоротических изменений является снижение минеральной плотности кости (МПК) – эквивалента костной массы. Остеопорозу предшествует остеопения – состояние кости с минеральной плотностью ниже установленных значений. Согласно существующим рекомендациям Международного общества клинической денситометрии использование термина «osteopenia» сохраняется, однако, наряду с этим, применяются такие определения как «низкая костная масса» или «низкая костная плотность» [110, 248].

### 1.3 Использование костной денситометрии в диагностике остеопороза

В большинстве случаев остеопороз до возникновения переломов костей протекает бессимптомно. В связи с этим наибольшей информативностью будет обладать комплексный подход к диагностике, включающий оценку факторов риска, имеющихся клинических проявлений, результатов лучевых методов (костной денситометрии) и лабораторных тестов, направленных на выявление нарушений процессов метаболизма костной ткани.

Существует множество публикаций, свидетельствующих о том, что низкая МПК значительно повышает риск переломов костей

тазобедренного сустава, запястья, плеча, позвонков и костей других локализаций [8, 122, 159, 332]. Определяющую роль в формировании остеопороза играют пиковые значения костной массы, которые достигают максимума в 20–30-летнем возрасте. Низкие показатели пика костной массы являются основным предиктором развития остеопороза в дальнейшем.

Интенсивность изменения уровня МПК в позвоночнике выше, чем в костях периферического скелета. Наибольшая скорость прироста МПК в позвонках отмечается в возрасте 10–15 лет [149].

В связи с тем, что пубертатный возраст у девочек наступает раньше, чем у мальчиков, у женщин показатели максимума костной массы ниже по сравнению с мужчинами [119]. Помимо уровня пиковых значений МПК на формирование остеопороза влияют темпы снижения массы кости в течение последующей жизни.

Уменьшение МПК приводит к анатомо-функциональным изменениям скелета, которые наиболее характерно проявляют себя в грудном и поясничном отделах позвоночного столба. Начальные остеопоротические изменения возникают именно в позвоночнике. Это связано как с преобладанием губчатой ткани в позвонках, так и с наибольшей в течение жизни механической нагрузкой именно на эту часть скелета, что неизбежно приводит к деформационным изменениям. В связи с этим лучевая диагностика позвоночника способна выявить признаки системного остеопороза ещё на ранних этапах своего формирования.

Метод рентгенологической спондилографии, определение индекса Сингха (M. Singh, 1970) и кортикального индекса бедренной кости позволяют диагностировать анатомические особенности и структурные изменения костной ткани [331]. Однако, несмотря на определенные преимущества в диагностике остеопороза, они обладают невысокой чувствительностью. Диагностическая ценность данных методов имеет значение лишь при снижении МПК не менее чем на 20–40 % от нормальных показателей [85]. Кроме того, результат морфометрической оценки позвонков зависит



от квалификации исследователя и от качества рентгенограмм, что придаёт данному виду лучевой диагностики элемент субъективной оценки [228]. В связи с этим рентгенологическое исследование рекомендуется использовать в комплексе с другими лучевыми и лабораторными методами, что повышает чувствительность диагностики.

### 1.3.1 Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия

В настоящее время с целью диагностики остеопороза и остеопении наиболее распространённым методом является двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДРА) [31, 325]. Метод ДРА основан на линейном сканировании кости и определении суммарной двухмерной минеральной плотности трабекулярной и кортикальной костной ткани.

Костная ткань в течение всей жизни человека является динамической системой, в которой постоянно происходят процессы обновления (ремоделирования). Пиковые значения костной массы, как правило, достигаются к 20–30-летнему возрасту с последующим неуклонным снижением [133]. Эквивалентом уровня костной массы являются показатели минеральной плотности кости [119].

ДРА позволяет сканировать как аксиальные, так и периферические отделы скелета. При рентгеновской денситометрии наиболее распространёнными областями исследования являются поясничный отдел позвоночника и бедренная кость [85].

Изучение минеральной плотности кости поясничных позвонков предпочтительнее, по сравнению с другими отделами позвоночника, так как на поясничный отдел приходится около четверти общей минеральной костной массы позвоночного столба [248]. Определение МПК грудных

позвонков не нашло применения в связи с наложением со стороны грудины и рёбер.

По направлению сверху вниз размеры, площадь тел позвонков, а также показатели минеральной плотности кости нарастают. В детском и юношеском периодах отмечается незначительная разница МПК тел позвонков, однако с возрастом эта разница увеличивается в пользу нижележащих позвонков, достигая у женщин к 50 годам 25 % [333].

Методика исследования основана на определении МПК более чем одного позвонка. Эксперты Международного общества клинической денситометрии рекомендуют при изучении позвоночника проводить оценку с первого по четвёртый поясничные позвонки ( $L_1-L_4$ ). В случае, если для диагностики доступен лишь один позвонок, то дополнительно проводится исследование других костей (бедренной, костей предплечья) [248].

ДРА считается «золотым стандартом» лучевой диагностики остеопороза. Неоспоримыми преимуществами метода являются умеренные финансовые затраты и низкая лучевая нагрузка при обследовании пациента. В то же время необходимо отметить, что при наличии переломов позвонков во время выполнения рентгеновской остеоденситометрии из-за нехарактерного распределения показателей минеральной плотности кости происходит завышение результатов. В проведённых исследованиях было продемонстрировано, что остеофиты также способствуют завышению МПК при проведении ДРА [261]. У женщин до 50-летнего возраста распространённость остеофитов не превышает 10 %, однако после 50 лет эта цифра увеличивается до 40 %, а после 70 лет – до 85 %. По данным других исследований, остеофиты были диагностированы у 61,1 % женщин старше 60 лет [212]. Для этих изменений характерно непропорциональное увеличение МПК второго и третьего поясничных позвонков, по сравнению с первым и четвёртым. Кроме того, известно, что уролитиаз и кальцификация аорты, хотя и незначительно, но изменяют показатели МПК в сторону их увеличения [88, 163]. Для нивелирования перечисленных дефектов диагностики иногда

рекомендуется дополнительно использовать латеральную проекцию. При этом удаётся избежать наложения аорты, а также провести сканирование без вовлечения структур, находящихся позади позвонка, что позволяет в большей степени оценивать трабекулярную костную ткань [133]. Существенным недостатком сканирования в боковой проекции является наложение ребер и костей таза на зону интереса. Это уменьшает количество оцениваемых позвонков, как правило, до одного-двух. В связи с этим согласно существующим рекомендациям боковая проекция может быть использована лишь для мониторинга терапии остеопороза [85].

В настоящее время широкое распространение получили диагностические системы, в основе которых лежит полуколичественный метод морфометрии позвоночника, позволяющий проводить одномоментную диагностику вертебральных переломов [141, 232]. В зависимости от производителя, существуют следующие программы: Vertebral Fracture Assessment (VFA), Instant Vertebral Assessment (IVA), Lateral Vertebral Assessment (LVA), Dual-Energy Vertebral Assessment (DVA), Radiographic Vertebral Assessment (RVA).

Согласно рекомендациям ISCD (2013), проведение VFA у женщин показано при сочетании показателей T-критерия ниже  $-1$  и хотя бы одного из следующих признаков: возраста 70 лет и старше; снижения роста более 4 см в течение жизни; отсутствия документированных переломов в анамнезе при подозрении на их наличие; приёме глюкокортикоидов длительностью 3 месяца и более в дозировке, эквивалентной  $\geq 5$  мг преднизолона [248].

Сканирование проводится в боковой проекции в интервале с четвёртого поясничного до третьего грудного позвонка. После этого осуществляется визуальная оценка формы позвонков с мануальной маркировкой контуров краниальной и каудальной замыкательных пластинок. Оценка индексов тел позвонков имеет автоматический режим.

Современные технологии позволяют создавать изображения максимально приближенные к сканограммам, проведённым методом количественной компьютерной томографии. По данным ряда исследований,

метод оценки VFA обладает большей чувствительностью в выявлении переломов позвонков, по сравнению со стандартной рентгенографией позвоночника [158]. Чувствительность и специфичность VFA в обнаружении переломов близка к 90 %.

При рентгеновской денситометрии бедренной кости в область интереса включается несколько регионов: шейка бедренной кости (Neck), область Варда (Ward's area), область большого вертела (Trochanter), а также общий проксимальный отдел бедренной кости (Total hip). Каждый из этих регионов имеет различное содержание трабекулярной и кортикальной кости: в шейке бедра трабекулярная ткань составляет 25 %, в большом вертеле – 50 %, в зоне Варда, несмотря на отсутствие точных данных, считается, что преобладает трабекулярная кость. На практике при проведении остеоденситометрии рекомендуется определять МПК шейки бедра и общей части проксимального отдела бедренной кости. Область Варда и большого вертела в диагностике остеопороза, как правило, не используются [85]. В настоящее время считается возможным проведение равноценного исследования МПК как правой, так и левой бедренной кости. Для оценки результатов денситометрии берётся наименьший показатель T-критерия.

В литературе встречаются публикации, демонстрирующие статистически значимую корреляцию между показателями МПК шейки бедренной кости и поясничных позвонков ( $r = 0,57$ ) [133].

Когда нет возможности провести денситометрию поясничных позвонков или бедренной кости определяется минеральная плотность костей предплечья. При сканировании осуществляется оценка МПК средней  $\frac{1}{3}$  и ультрадистального отдела костей предплечья. Согласно рекомендациям ВОЗ, заключение должно выноситься на основании результатов средней  $\frac{1}{3}$  лучевой кости – в данном отделе преобладающей является компактная (кортикальная) костная ткань, от которой во многом зависит прочность кости. Ряд авторов считает информативными показатели остеоденситометрии, проведенной в области ультрадистального отдела предплечья [118]. Несмотря

на определённые достоинства денситометрии костей предплечья, оценка МПК в данной области исследования должна носить характер скрининга, требующего уточнения диагноза путём сканирования аксиальных зон. При этом для интерпретации результатов исследования периферических отделов не должен использоваться T-критерий.

На практике показатели МПК обследуемого сравниваются с референтной (референсной) базой, имеющейся изначально в программном обеспечении денситометра и заложенной фирмой-производителем. Проведённые исследования показали разницу выходных данных минеральной плотности кости в зависимости от аппаратурно-программных комплексов денситометров, представленных различными производителями [315, 334, 355].

Кроме того, значения МПК имеют региональные отклонения, связанные с популяционными, этническими, географическими, природно-экологическими особенностями [245, 262, 267]. Как уже отмечалось, жители Кемеровской области, находясь в зоне постоянного техногенного воздействия химической и угледобывающей промышленности, имеют высокие показатели заболеваемости, включая патологию костной системы.

Для вычисления T-критерия, согласно рекомендациям Международного общества клинической денситометрии (2013), используются показатели базы данных Национального обзорного исследования по здоровью и питанию США (NHANES III), которые сформированы на основании анализа МПК американской популяции [266].

Расчёт же Z-критерия необходимо проводить по референтной базе, разработанной для конкретной популяции, что повышает качество диагностики потери костной массы.

Отсутствие региональных референтных показателей МПК может приводить к снижению достоверности получаемых результатов в связи с особенностями того или иного региона. В России имеются единичные работы, оценивающие региональные аспекты МПК [4, 36, 52, 68, 133].

Так, у жительниц Новосибирской области уже в пубертатном возрасте отмечаются значимые различия МПК с референтными значениями, заложенными в денситометрические системы – разница составляет от 5,5 до 13,2 % [149].

При изучении показателей минеральной плотности кости у практически здоровых жителей Екатеринбурга и Свердловской области выявлено различие с референтными значениями, заложенными в денситометры Lunar®. Статистически значимая разница была отмечена при оценке МПК поясничных позвонков у женщин в возрастных группах 17–18 и 51–60 лет; при денситометрии проксимального отдела бедренной кости – у лиц от 21 до 80 лет. В исследуемой популяции МПК поясничных позвонков у женщин нарастает до 30-летнего возраста, в проксимальном отделе бедра – до 25 лет. Выраженная потеря костной массы поясничных позвонков отмечается после 45 лет, замедляясь к 65-летнему возрасту. Динамика изменений МПК бедренной кости характеризуется постепенным равномерным снижением [36].

У женщин Тверской области пик минеральной плотности шейки бедренной кости формируется к возрасту 20 лет, снижение показателей МПК наблюдается с 40–45-летнего возраста. Значимая потеря минеральной плотности кости поясничных позвонков ( $L_2$ – $L_4$ ) так же отмечается с 45 лет. У жительниц данного региона уровень МПК поясничных позвонков находится статистически значимо ниже показателей референтных значений денситометров, за исключением возрастных группы 50–59 и 60–69 лет [52].

Таким образом, формирование популяционных баз данных, созданных на основе показателей МПК здоровых лиц конкретного региона, будет способствовать более точной оценке результатов остеоденситометрии [230].

### 1.3.2 Количественная компьютерная томография

Распределение трабекулярной и кортикальной костной ткани в скелете носит неоднородный характер. Тело позвонков на 35–38 % состоит из губчатой (трабекулярной) и на 62–65 % из компактной (кортикальной) кости, в ультрадистальном отделе радиуса это соотношение составляет 60/40 %, в пяточной кости – 90/10 %. В то же время в средней  $\frac{1}{3}$  лучевой кости доминирует компактная костная ткань – до 95 %, в шейке бедренной кости – до 75 %. Если рассматривать весь скелет в целом, то здесь в значительной мере преобладает компактная кость – около 80 % от всей костной массы [123].

Метаболизм губчатой костной ткани в несколько раз превышает активность компактной [187]. Учитывая этот факт, ряд авторов считает целесообразным исследовать минеральную плотность трабекулярной и кортикальной костной ткани по отдельности. В связи с этим наряду с двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрией в диагностике остеопороза используется количественная компьютерная томография, ККТ (Quantitative computed tomography, QCT) [14, 20, 126, 178, 196, 310]. Достоинством данного метода, помимо возможности отдельного трёхмерного исследования трабекулярной и кортикальной кости, является то, что КТ-остеоденситометрия позволяет избегать различных наложений окружающих тканей (артефактов, связанных с кальцификацией аорты, конкрементов мочевыделительной системы и желчного пузыря, остеофитов). Учитывая, что прочность кости зависит не только от её минеральной плотности, но и от архитектоники или геометрии костной ткани, метод компьютерной томографии позволяет провести полноценное исследование скелета с целью диагностики остеопороза [86, 178].

ККТ демонстрирует большую точность при проведении диагностики у лиц с ожирением либо дефицитом массы тела [329]. К недостаткам ККТ

относятся более высокая экономическая затратность, по сравнению с ДРА, и большая лучевая нагрузка. Однако при правильном выполнении КТ-остеоденситометрия имеет относительно невысокий уровень облучения, по сравнению с другими рентгенографическими и КТ-исследованиями. Условная доза облучения при остеоденситометрии, выполненной методом количественной компьютерной томографии, эквивалентна ионизирующему воздействию, получаемому человеком при трансконтинентальном перелете на самолёте [209].

Зонами интереса при ККТ являются позвоночник, шейка бедренной кости и дистальный отдел предплечья. Минеральная плотность кости, в зависимости от программного обеспечения, выражается в условных единицах Hounsfield (HU), в  $\text{mg/cm}^3$  или в  $\text{mg Ca-Ha/ml}$  (миллиграммах кальция гидроксиапатита на миллилитр).

Согласно совместно разработанным рекомендациям American College of Radiology (ACR), The Society for Pediatric Radiology (SPR) и The Society of Skeletal Radiology (SSR), КТ-остеоденситометрия выполняется при невозможности проведения ДРА или её неинформативности. Показания для проведения количественной компьютерной томографии аналогичны что и для рентгеновской денситометрии [166].

Несмотря на ряд преимуществ КТ-остеоденситометрии в диагностике остеопороза, научные публикации по данной тематике немногочисленны. Имеются лишь единичные работы, описывающие популяционные аспекты минеральной плотности кости при проведении количественной компьютерной томографии. И. С. Власовой с соавт. (1999) была сформирована база данных показателей трёхмерной минеральной плотности кости жителей центральных регионов России [15]. Был продемонстрирован ряд несовпадений показателей МПК у жителей центрального региона России с референтной базой, соответствующей европейской популяции. Авторами было отмечено снижение МПК трабекулярной костной ткани позвонков у женщин репродуктивного возраста после достижения пиковых значений в среднем



на  $1,9 \text{ мг/см}^3$  (0,78 %) ежегодно, а после наступления менопаузы – на  $2,22 \text{ мг/см}^3$  (0,93 %) в год [14]. По данным G. Guglielmi et al., ежегодная потеря костной массы у итальянских женщин составляет в среднем  $2,05 \text{ мг/см}^3$ , а в период перименопаузы –  $4,88 \text{ мг/см}^3$  [233]. В литературе представлено исследование МПК позвоночника методом КТ-денситометрии у жителей северного Казахстана и определены нормативы для данного региона [44].

При ККТ предпочтение отдаётся сканированию поясничных позвонков [203]. Существуют публикации, демонстрирующие взаимосвязь между показателями КТ-денситометрии и риском остеопоротических переломов. Необходимо отметить, что Z- и T-критерии, при ККТ и ДРА, не обладают идентичным прогностическим значением. В связи с этим указанные критерии при проведении КТ-остеоденситометрии позвоночника не используются, а оценка производится на основании абсолютных значений трёхмерной МПК.

По данным D. Felsenberg et al. при значениях МПК, соответствующих  $80\text{--}110 \text{ мг/см}^3$ , риск переломов оценивается как низкий, если МПК находится в пределах  $50\text{--}80 \text{ мг/см}^3$  – существует умеренный риск, а при МПК менее  $50 \text{ мг/см}^3$  – высокий риск остеопоротических переломов [221]. В другом исследовании пороговые значения МПК для возникновения переломов соответствовали  $75 \text{ мг/см}^3$  [164].

Наряду с изучением позвонков методом количественной компьютерной томографии проводится оценка минеральной плотности бедренной кости и костей предплечья. При денситометрии бедра фиксируются показатели МПК, выраженные в  $\text{mg/cm}^2$ . Показатели T-критерия, вычисленные для бедренной кости, могут быть использованы для определения десятилетнего риска переломов на ближайшие 10 лет на основе расчётной системы FRAX. Для женщин позднего репродуктивного возраста и периода менопаузального перехода до 50 лет должен применяться Z-критерий [166].

Согласно исследованиям Ю. Ф. Лесняк, по данным периферической количественной компьютерной томографии, у женщин 50 лет и старше

отмечается достоверное уменьшение трабекулярной, кортикально-субкортикальной и кортикальной тканей лучевой кости [58].

Ряд авторов считает, что диагностическая точность рентгеновской денситометрии не намного уступает КТ-денситометрии [85]. В то же время, существуют работы, показывающие, преимущества ККТ в определении остеопоротических изменений позвонков в сравнении с ДРА [14, 20, 178, 196, 310]. В проведённом ранее исследовании были получены данные, свидетельствующие о том, что метод ККТ на 40 % информативнее рентгеновской денситометрии в определении риска переломов [209].

Несмотря на высокую диагностическую ценность ККТ в настоящее время отсутствуют чёткие критерии оценки риска остеопоротических переломов и разработанные прогностические модели, основанные на результатах КТ-остеоденситометрии.

#### 1.4 Стратификационные критерии риска остеопороза и остеопоротических переломов

Патогенетическая концепция постменопаузального остеопороза сложна и многообразна. Комплексное воздействие различных эндогенных и экзогенных факторов в течение жизни оказывает влияние на рост распространённости остеопороза. Существует целый ряд факторов, способствующих потере костной массы [85, 142], которые делятся на немодифицируемые (неуправляемые) и модифицируемые (управляемые).

К немодифицируемым относятся: женский пол, возраст, генетическая предрасположенность, европеоидная раса, преждевременное наступление менопаузы, гипогонадизм.

В группу модифицируемых факторов включены: низкий индекс массы тела, сниженная физическая активность, дефицит потребления кальция

и витамина D, курение, приём ряда лекарственных препаратов, влияющих на костный обмен, вредные факторы среды.

#### 1.4.1 Немодифицируемые факторы риска остеопороза

##### Гендерный и возрастной факторы

Важную факторную нагрузку в формировании остеопороза несут пол и возраст. Проведённые многочисленные денситометрические исследования установили, что женщины больше мужчин подвержены остеопоротическим изменениям, особенно это различие проявляется с наступлением менопаузы [85, 125].

Причинами большей подверженности женщин остеопоротическим изменениям и переломам являются особенности костной геометрии, меньшая ширина кости, изначально меньшая пиковая костная масса и более выраженные, по сравнению с мужчинами, возрастные инволюционные изменения, возникающие после наступления менопаузы [211, 264].

Гендерные различия начинают проявляться после периода полового созревания. Путём проведения компьютерной томографии была выявлена большая толщина кортикального слоя у юношей старше 15 лет, по сравнению с девушками [229]. Суммарные показатели прироста МПК с 6 до 20 лет у лиц мужского пола статистически значимо превышают значения МПК у лиц женского пола [149]. По данным итальянских исследователей, МПК и ширина кортикального слоя большеберцовой кости были больше у мужчин, начиная с 20-летнего возраста [168].

После достижения пика костной массы и длительного плато уровня МПК (в среднем до 40-летнего возраста) начинается постепенное снижение минеральной костной плотности. Средняя скорость потери костной массы у женщин достоверно выше, чем у мужчин (0,86–1,21 % в год у женщин

и 0,04–0,90 % у мужчин). Это связано со снижением остеопротективного действия эстрогенов после угасания репродуктивной функции и большей продолжительностью жизни. При этом первые 5 лет постменопаузального периода губчатая ткань в позвонках ежегодно уменьшается на 35 %, кортикальная на 1,5 %, позднее – на 0,5–2,2 % [303].

Значимое снижение минеральной плотности костной ткани у женщин начинается после 50 лет, у мужчин 61–70 лет [133], а наибольший риск остеопороза возникает после 65 лет в обеих гендерных группах [87].

У белых американских женщин при измерении минеральной плотности бедренной кости остеопороз был выявлен у 20 % обследованных, остеопения – у 49,6 %. У американских мужчин остеопороз диагностировался у 3,5 % респондентов, остеопения – у 30,4 %. При этом в мужской группе не наблюдалось существенных расовых различий [307].

В другом исследовании МПК у женщин 50 лет и старше в поясничном отделе позвоночника, проксимальном отделе бедра и дистальном отделе предплечья была статистически значимо ниже мужских показателей [268].

Соотношение остеопороза и остеопении у мужчин и женщин Беларуси до 50-летнего возраста составило 1:5, достигая к 60 годам – 1:2 [118]. По результатам денситометрического исследования, проведённого в Москве, остеопороз был выявлен у 33,8 % женщин и у 26,9 % мужчин в возрасте 50 лет и старше, а остеопения у 43,3 % и 44,1 % соответственно [71].

С увеличением возраста частота переломов возрастает [177]. При этом в зависимости от региона показатели распространённости разнятся. Проведённые исследования продемонстрировали возрастную динамику изменения МПК в различных отделах скелета [22, 52, 133, 150, 266]. Имеющиеся данные показывают достоверное снижение МПК у женщин в возрасте 50 лет и старше, что связано с возникающей эстрогеновой недостаточностью после наступления менопаузы.

Таким образом, в литературе накоплены убедительные данные, свидетельствующие о гендерной и возрастной обусловленности остеопороза.

## Гипоэстрогения как фактор риска формирования постменопаузального остеопороза

Снижение продукции эстрогенов играет важную роль в резорбции костной ткани и потере костной массы [7, 55, 67, 85]. Эстрогены, начиная с пубертатного возраста, оказывают значимое влияние на формирование скелета, стимулируя рост кости, способствуя наступлению пика костной массы к 20–30-летнему возрасту и поддерживая костный гомеостаз вплоть до периода менопаузы. Нарастающий дефицит эстрогенов в постменопаузальном периоде приводит к снижению МПК. Эстрогены активируют пролиферацию остеобластов и подавляют активность остеокластов. К функциональным свойствам эстрогенов относится блокирование синтеза интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-6), фактора некроза опухоли (ФНО- $\alpha$ ) и RANCL (Receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand – лиганда рецептора-активатора ядерного фактора каппа В), которые активируют остеокласты [252, 330].

Остеобласты вырабатывают фактор M-CSF, стимулирующий образование колоний макрофагов и участвующий в остеокластогенезе [242, 354]. M-CSF активируется при воздействии паратгормона, ИЛ-1, ФНО- $\alpha$  и блокируется эстрогенами [94, 112, 120].

Под влиянием эстрогенов происходит синтез остеопротегерина (OPG) – гликопротеина, который, являясь рецептором для RANKL, предотвращает взаимодействие RANKL с RANK, купируя тем самым резорбтивный эффект [311, 350]. Остеопротегерин синтезируется в остеобластах, эндотелии сосудов, В-лимфоцитах. Соотношение OPG и RANKL контролирует процесс ремоделирования костной ткани.

Известно, что естественная, либо хирургическая менопауза способствует активации остеокластов и их предшественников и снижает апоптоз данных видов клеток, что способствует значительному снижению минеральной плотности костной ткани [32, 69]. Кроме того, эстрогендефицитные состояния у девушек и женщин репродуктивного возраста повышают риск

формирования остеопороза в будущем. В проведённых исследованиях были получены данные о низких показателях МПК при дисгенезии гонад, аменорее, как первичной, так и вторичной [55, 73]. При этом на показатели минеральной плотности костной ткани влияет длительность аменореи. У женщин с преждевременным угасанием функции яичников и гипогонадотропной аменореей отсутствие менструации свыше 5 лет было ассоциировано с большей потерей МПК, чем при аменорее длительностью менее 5 лет. Наиболее выраженные изменения МПК отмечались в поясничном отделе позвоночника L<sub>1</sub>–L<sub>4</sub> и дистальном отделе предплечья [24].

Существует взаимосвязь между возрастом менархе и минеральной плотностью кости. Раннее менархе ассоциировано с более высокими показателями гонадотропинов и эстрадиола [361] и, как следствие, с более высоким уровнем МПК, в отличие от девочек, у которых первая менструация наступила после 14 лет.

#### 1.4.2 Модифицируемые факторы риска остеопороза

##### Влияние антропометрических показателей на вероятность развития остеопороза

В проведённых исследованиях выявлена взаимосвязь между ростовыми показателями и остеопоротическими переломами [45, 80]. Так, у высоких женщин риск переломов бедренной кости был выше [319]. В то же время у мужчин данной взаимосвязи между ростом и частотой переломов бедра замечено не было [272].

Низкий индекс массы тела (менее 20 кг/м<sup>2</sup>) и низкая масса тела (менее 57 кг) являются предикторами развития остеопороза, причём у женщин роль этих показателей более значима, чем у мужчин [25, 124, 132]. Женщины,

находящиеся в постменопаузальном периоде, с низкой массой тела в 2–2,4 раза больше подвержены остеопоротическим переломам [185].

Данные о влиянии повышенной массы тела на показатели минеральной плотности кости противоречивы. Так, по мнению ряда авторов, умеренно повышенная масса тела в постменопаузальном периоде обладает протективным действием в отношении остеопороза. Женщины после наступления менопаузы с ИМТ 115 % (относительно нормальных показателей для данного возраста) имели более высокий уровень минеральной плотности кости поясничных позвонков, бедренной и лучевой костей, в сравнении с женщинами, имеющими нормальный ИМТ [106]. Однако у лиц периода менопаузального перехода такой закономерности выявлено не было [317].

#### Низкая физическая активность

Согласно проведённым исследованиям, снижение физических нагрузок способствует потере костной массы и возникновению переломов. Известны факты влияния длительной иммобилизации на развитие остеопороза. Ряд публикаций продемонстрировал положительное влияние на уровень минеральной плотности позвонков и бедренной кости у женщин в постменопаузе таких физических нагрузок как ходьба, аэробика, упражнения с отягощением [243, 319]. Интересно, что плавание, несмотря на широкий спектр положительных воздействий на физическое состояние организма, практически не влияет на костную массу.

В моделировании на животных было выявлено влияние механической нагрузки на толщину коркового слоя кости [194, 357]. Другие исследования показали, что физические упражнения способствуют увеличению окружности бедренной кости и предплечья [175]. Физическая активность, в сочетании с достаточным потреблением кальция, увеличивает толщину коркового слоя кости [319]. Однако в настоящее время нет чётко сформулированных количественных критериев физической нагрузки, которая помогала бы профилактировать изменения в структуре костей.

## Дефицит потребления кальция, витамина D и других витаминов и микроэлементов

Важное значение в снижении риска развития остеопороза играет кальций [42, 63, 180, 257]. Доказана его протективная роль как при поступлении в организм с пищевыми продуктами, так и в виде кальцийсодержащих препаратов. По мнению экспертов ВОЗ, введение в рацион питания добавок кальция является простым и недорогим способом профилактики переломов, обусловленных остеопорозом [30, 64, 172, 239, 287, 289]. Около 70–80 % кальция человек получает из молочных продуктов. Проведённый медико-экономический анализ показал, что достаточное потребление молочных продуктов гражданами США приведёт к снижению финансовых расходов в размере 209 млрд долларов, связанных с медицинскими и социальными выплатами, которые направлены на лечение и реабилитацию пациентов с остеопорозом [273].

Отмечено, что среднее потребление кальция у лиц с остеопорозом и остеопенией существенно ниже, чем у людей с нормальными показателями МПК – 715 и 901 мг/сут соответственно [156].

Несмотря на доказанную роль кальция в профилактике и комплексной коррекции остеопоротических изменений, во многих регионах России потребление данного элемента является недостаточным [75].

Поступление в организм кальция снижается с возрастом, чему способствуют как изменения особенностей пищевого рациона, так и присоединение различных патологических состояний, снижающих абсорбцию в кишечнике. Так, у жительниц Московской области потребление кальция в периоде менопаузального перехода составляет 1050 мг/сут., в то время как в постменопаузаузе – 904 мг/сут. Наибольший дефицит данного элемента отмечается после 70 лет [65].

Представляет интерес тот факт, что достаточное поступление в организм кальция у женщин в постменопаузальном периоде снижает риск развития



колоректального рака, артериальной гипертензии, мочекаменной болезни и ожирения [65, 78, 349].

Другим важным элементом в профилактике и коррекции остеопороза является витамин D – жирорастворимый витамин, который вырабатывается при воздействии на кожу ультрафиолетовых лучей (холекальциферол, витамин D<sub>3</sub>), а также поступает с пищевыми продуктами и кальцийсодержащими добавками (эргокальциферол, витамин D<sub>2</sub>). Холекальциферол и эргокальциферол подвергаются гидроксилированию, которое имеет два пути: в печени образуется 25-гидроксивитамин D [25(OH)D], или кальцидиол; в почках – 1,25-дигидроксивитамин D [1,25(OH)D] – кальцитриол.

Витамин D обладает широким функциональным спектром: участвует в абсорбции кальция в кишечнике, обеспечивает минерализацию кости. Активация рецепторов витамина D приводит к экспрессии различных генов в организме, влияя на физиологические процессы. Дефицит витамина D ассоциируется не только со снижением МПК, но и с увеличением риска ряда онкологических, сердечно-сосудистых, аутоиммунных, метаболических, инфекционных заболеваний, участвует в патогенезе депрессивных расстройств [41, 64, 74, 93, 102, 142, 179, 186, 270].

Лабораторная оценка осуществляется на основании определения 25(OH)D в плазме крови. Данная форма отражает суммарное количество витамина, продуцируемого в коже и поступившего с пищей. Период полураспада кальцидиола составляет около 15 дней. Напротив, у активной формы витамина D – кальцитриола период полураспада составляет лишь несколько часов. Кроме того, уровень 1,25-дигидроксивитамина D зависит от активности паратиреоидного гормона, концентрации кальция и фосфатов в крови [255]. По этой причине лабораторным индикатором содержания витамина D в организме является именно кальцидиол.

Согласно мнению экспертов, об адекватном содержании витамина D в организме говорят его значения выше 75 нмоль/л (30 нг/мл); о недостаточности витамина D свидетельствует уровень 51–75 нмоль/л (21–30 нг/мл); о дефиците

– ниже 50 нмоль/л (20 нг/мл) и о выраженном дефиците – значения в плазме крови менее 25 нмоль/л (10 нг/мл) [105, 157, 363].

Обращает на себя внимание значительная распространённость в различных странах недостаточности витамина D у женщин постменопаузального периода: в США – у 75 %, в Корее – у 86,5 %, в Японии – у 90 %, в России, по данным различных авторов – у 55,7–83,2 % [43, 93, 100, 109, 155, 237, 281, 362]. Известны сезонные колебания уровня витамина D. Как следствие, в осеннее время происходит уменьшение частоты переломов бедренной кости [192].

С увеличением возраста возникает снижение способности кожи синтезировать витамин D<sub>3</sub>. Помимо этого, падает уровень образования 1,25(OH)D в почках, что приводит в итоге к недостатку витамина в организме. Низкий уровень витамина D способствует уменьшению абсорбции кальция в кишечнике. Это, в свою очередь, ведёт к вторичному гиперпаратиреозу и, как следствие, активации резорбции костной ткани.

В образовании гормонально активной формы – 1,25(OH)<sub>2</sub> витамина D<sub>3</sub> имеют важное значение ряд других витаминов и микроэлементов [47, 98, 136, 148]. Так, в исследованиях была показана роль витаминов С и Е, в обменных процессах кальция и витамина D [19]. Рибофлавин принимает активное участие в процессах гидроксирования, превращая витамин D в его гормонально активную форму 1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> [79]. Также имеют важное значение в метаболизме витамина D пиридоксин, фолиевая, никотиновая кислоты, витамин К [127, 292].

Питание, обогащённое содержанием кальция, и использование кальцийсодержащих препаратов достоверно снижает риск развития остеопоротических изменений и связанных с ними переломов. Кальций способствует сохранению костной массы и синергирует остеопротективное действие эстрогенов [218].

Обращает на себя внимание различие в потребности поступления кальция в организм женщины в зависимости от возраста. До наступления менопаузы норма потребления кальция составляет 1000 мг в сутки. В то же время

в отношении рекомендуемой нормы поступления кальция в постменопаузальном периоде нет единого мнения. В проведённом мета-анализе продемонстрировано снижение риска переломов при поступлении кальция в организм в объёме 1200 мг/сут. и витамина D – 800 МЕ [356]. Однако увеличение потребления кальция свыше 2000 мг в сутки ассоциировано с рядом заболеваний [210]. Согласно рекомендациям американской рабочей группы по профилактическим программам (Preventive Services Task Force), необходимый уровень поступления кальция в организм у женщин постменопаузального периода должен составлять 1000 мг в сутки [285].

Проведенные исследования показывают меньшую эффективность изолированной терапии препаратами кальция, чем в комплексе с витамином D [250].

Важную роль в сохранении здоровья костной системы играет достаточное потребление витамина D [90, 193, 260, 338]. Результат использования данного витамина в профилактике остеопоротических переломов определяется дозой препарата. В проведённом исследовании было продемонстрировано, что применение витамина D в дозировке 700–800 МЕ способствовало уменьшению риска переломов бедренной кости, а также внепозвоночных переломов иной локализации на ближайшие 2–5 лет [222]. Кроме того, в ряде исследований продемонстрировано снижение риска падений на 35–46 % при приёме витамина D в дозировке 700–800 МЕ в сутки, что, соответственно, уменьшало вероятность возникновения переломов [182, 214].

В то же время другой обзор рандомизированных клинических исследований показал, что изолированный приём витамина D не оказывает достоверного влияния на частоту переломов. Однако применение витамина D в сочетании с препаратами кальция приводило к уменьшению частоты случаев перелома костей тазобедренного сустава или других непозвоночных переломов [349].

В настоящее время лицам старше 50 лет с целью профилактики дефицита витамина D рекомендуется дозировка не менее 800 МЕ витамина D в сутки [105].

#### Влияние курения и алкоголя на формирование остеопороза

Курение рассматривается как фактор, снижающий МПК [16, 62]. У курящих отмечается более высокий риск переломов, особенно бедренной кости [114, 290, 318]. Существует несколько объяснений негативного воздействия курения на костную ткань. В экспериментальных моделях с животными была выявлена роль самого никотина в формировании остеопороза [345]. У курящих людей достоверно ниже уровень абсорбции кальция в кишечнике [259]. При курении отмечался более низкий уровень 25(ОН) витамина D, чем у некурящих [213].

Курение, как правило, ассоциируется с более низкой массой тела, что, соответственно, повышает риск остеопороза [240]. Согласно проведённым исследованиям, МПК зависит не только от индекса «пачка/год», но в большей степени от «стажа» и возраста дебюта курения [119].

Интересен тот факт, что так называемое пассивное курение тоже оказывает негативный эффект на уровень МПК. В проведённом исследовании было отмечено статистически значимое отличие МПК как поясничных позвонков, так и бедренной кости в группе пассивных курильщиков от аналогичных показателей группы сравнения [244].

В литературе описано дозозависимое влияние алкогольсодержащих напитков на риск переломов [288]. Отмечается высокая частота переломов при злоупотреблении алкоголем. Очевидно, это связано как с увеличением риска падений, так и с осложнениями, возникающими вследствие чрезмерного употребления спиртосодержащих напитков (заболеваниями желудочно-кишечного тракта, печени, нарушениями метаболических процессов). Умеренное же употребление спиртного в ряде исследований было ассоциировано с повышением МПК [171].

### Роль промышленных факторов в формировании остеопороза

Важную роль в развитии остеопороза играют особенности региона, в котором проживает пациент. Кемеровская область расположена в Кузнецкой котловине, которая с южной стороны ограничена Салаирским кряжем, а на востоке – горным массивом Кузнецкого Алатау. Таким образом, расположение Кузбасса способствует накоплению промышленных выбросов в Кузнецкой котловине, образуя фотохимический смог, что оказывает отрицательное влияние на здоровье населения [33].

В настоящее время на территории области сосредоточено более 5000 промышленных объектов. Около 10 % трудоспособного населения региона трудится на химических предприятиях. Согласно данным территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Кемеровской области, общая масса атмосферных выбросов загрязняющих веществ от стационарных источников в 2014 году составила 1331,7 тыс. тонн, что на 164,6 тыс. тонн больше, чем в 2004 году. Среди загрязняющих веществ преобладали диоксид серы, оксид углерода, оксид азота; из специфических веществ 1–2 классов опасности, загрязняющих атмосферу, – фтористые газообразные соединения, сероводород, фенол, бензол.

У горожан остеопороз встречается чаще, чем у жителей сельской местности, что связано с негативным влиянием урбанизации, включая и промышленный фактор, на здоровье населения. Согласно результатам проведённого исследования, в городе Кемерово наблюдается прогрессивный рост заболеваемости, по сравнению с областными показателями, по различным нозологиям, включая болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани [89, 135]. Была установлена корреляционная зависимость между суммарными выбросами, среднегодовыми концентрациями вредных веществ в атмосферном воздухе и заболеваниями различных систем, включая костно-мышечную.

Согласно отчетности Кемеровского центра по гидрометеорологии и мониторингу окружающей среды филиала ФГБУ «Западно-Сибирское

УГМС», уровень загрязнения воздуха в Кемерове в 2014 году был оценен как высокий, в Новокузнецке – как очень высокий, в Прокопьевске – как повышенный. В 2014 году средняя годовая концентрация бенз(а)пирена составила 1,5 ПДК, диоксида азота – 1,5 ПДК. Максимальные значения из разовых концентраций составили: бенз(а)пирена – 9,7 ПДК, оксида азота – 2,9 ПДК, сажи – 3,1 ПДК [33].

При проведении проб воды реки Томь выявили токсичные специфичные вещества, являющиеся продуктами промышленного производства (капролактамы, циклогексанон, анилин, нафталин, пиридины, нитрофенолы, хлорорганические вещества).

Пылевой смог и географическое расположение Кемеровской области способствует низкой инсоляции, приводя к недостаточности витамина D. Проведённый мета-анализ показал, что у лиц старше 50 лет при недостаточном уровне воздействия солнечного света повышается риск переломов костей тазобедренного сустава [254, 256].

Встречаются немногочисленные работы, посвящённые изучению влияния производственных факторов на минеральную плотность кости. В ряде публикаций приводятся данные о распространённости остеопении у работников химических предприятий [37, 107].

Вопрос о влиянии беременности и лактации на развитие остеопоротических изменений остаётся спорным [34]. В литературе встречается описание клинических случаев остеопоротических переломов у беременных и кормящих матерей [35]. Однако эти публикации носят разрозненный характер. Потеря костной массы происходит в основном в III триместре беременности и в период грудного вскармливания. Существуют работы, демонстрирующие более высокий риск постменопаузального остеопороза у женщин, в анамнезе которых лактационный период длился 6–18 месяцев [17, 72]. Остеопоротические изменения чаще возникают у женщин с высоким паритетом (3 и более родов в анамнезе) и коротким

интервалом между беременностями (1–2 года). Кроме того, у лиц, имеющих в анамнезе большое количество беременностей, отмечаются высокие показатели маркёров костного метаболизма, таких как: остеокальцин, костный изофермент щелочной фосфатазы, поперечно связанные С-телопептиды, оксипролин мочи, а также встречаются нарушения кальций-фосфорного обмена в виде гиперкальциурии и относительной гипокальциемии [103].

В то же время в других публикациях, напротив, приводятся данные о протективной роли лактации в отношении костной ткани [253].

К другим факторам, приводящим к формированию остеопороза, относятся ревматические заболевания, патология эндокринной, нервной, пищеварительной систем, заболевания почек, системы крови, соединительной ткани [38, 46, 48, 50, 81, 83, 84, 91, 92, 130, 143, 145].

Кроме того, ряд лекарственных препаратов (кортикостероиды, антиконвульсанты, иммунодепрессанты, агонисты гонадотропин-рилизинг гормона, антациды, содержащие алюминий, тиреоидные гормоны) при длительном применении приводят к формированию остеопороза [119].

Таким образом, многофакторность формирования остеопоротических изменений вызывает необходимость комплексной оценки предикторов и создания прогностического алгоритма, который бы принимал во внимание риск развития постменопаузального остеопороза с учётом региональных особенностей.

#### 1.4.3 Первичный остеопороз в контексте менопаузальных расстройств

В настоящее время принято выделять несколько периодов и стадий в жизни женщины. Согласно классификации, предложенной Рабочей группой по изучению этапов старения репродуктивной системы (Stages

of Reproductive Aging Workshop – STRAW+10), существует три периода: репродуктивный, периоды менопаузального перехода и постменопаузы, которые, в свою очередь, делятся на семь стадий, обозначенных арабскими цифрами. –5, –4 и –3 именуют раннюю, зрелую и позднюю фазы репродуктивного периода; –2 и –1 соответствуют ранней и поздней стадиям менопаузального перехода; +1 и +2 – раннему и позднему постменопаузальным периодам [220].

Менопаузальные расстройства являются системным ответом организма на возникающую возрастную гипоэстрогению. По клинко-хронологической картине выделяют ранние, средневременные и поздние проявления менопаузального синдрома [67]. На начальных этапах инволюционных изменений, как правило, доминируют вазомоторные, психоэмоциональные нарушения, к которым в дальнейшем присоединяются урогенитальные (генитоуринарные) менопаузальные расстройства [12, 13, 144]. К поздним проявлениям менопаузальных расстройств относятся метаболические нарушения, включающие патологию костно-мышечной системы. В то же время данное деление весьма условно. Известно, что максимальное снижение уровня МПК происходит именно в раннем постменопаузальном периоде. В связи с этим оценка вероятной интенсивности потери костной массы в периоде +1 (по классификации STRAW+10) будет иметь важное прогностическое значение при изучении риска развития постменопаузального остеопороза.

Существует несколько методик оценки тяжести климактерического синдрома. В России нашёл широкое применение модифицированный менопаузальный индекс (ММИ), являющийся видоизменённым вариантом индекса Куппермана.

В зарубежной литературе широко представлена международная менопаузальная шкала (Menopause Rating Scale, MRS) [236], тестирование которой в различных популяционных и этнических группах продемонстрировало высокую информационную ценность и удобство



применения [169, 195, 202, 269, 316, 339]. Кроме того, использование MRS отличается меньшей трудоёмкостью в сравнении с аналогичными системами оценки менопаузальных расстройств, что немаловажно для практического использования. Разработаны различные версии MRS, в том числе русскоязычная для жительниц России.

Эстрогеновое влияние на организм реализуется через рецепторы ЭРа и ЭРβ, которые в различных органах имеют неодинаковое представительство. Костная ткань содержит обе изоформы указанных рецепторов [217]. Учитывая то, что различные клинические проявления менопаузальных расстройств имеют общие патогенетические звенья, связанные с дефицитом эстрогенов, представляют интерес публикации, описывающие изменение уровня минеральной плотности кости в зависимости от тех или иных проявлений климактерических расстройств в раннем постменопаузальном периоде.

Существуют работы, демонстрирующие связь депрессивных состояний у женщин постменопаузы с более низкими показателями МПК [200, 206, 207, 208]. Данное обстоятельство объясняется как изменениями метаболизма серотонина, стрессовых гормонов, цитокинов [275], так и уменьшением двигательной активности, большей приверженностью к курению.

Важную роль в патогенезе климактерических расстройств играет снижение уровня секреции мелатонина – гормона эпифиза, отвечающего за регуляцию циркадных ритмов, влияющего на выработку серотонина [54, 146]. Существуют публикации, показывающие зависимость тяжести менопаузального синдрома от уровня данного гормона [21]. Наряду с этим имеются работы, демонстрирующие влияние мелатонина на костную ткань [18, 276, 277, 278, 279].

В публикации С. J. Crandall et al. (2009) при исследовании 2213 женщин в возрасте от 42 до 52 лет, находящихся в периодах менопаузального перехода и ранней постменопаузы, определена связь уровня МПК с вазомоторными симптомами [306]. В исследовании L. Pal et al. (2008) статистически значимое

снижение показателей МПК отмечалось у обследованных, имеющих вазомоторные нарушения, – отношение шансов составило 9,94 (1,89–46,76) [359]. К. I. Kwak et al. (2014), изучив особенности течения постменопаузального периода у 62 женщин с остеопорозом, выявил отрицательную корреляцию между интенсивностью менопаузальных расстройств, выраженностью вазомоторных нарушений и уровнем МПК [162]. В другой публикации была описана ассоциация вазомоторных нарушений умеренной и тяжёлой степени со статистически значимым увеличением риска переломов шейки бедренной кости [176].

Таким образом, объединение различных по своим клиническим характеристикам менопаузальных расстройств в единый синдром является закономерным не только по стадийно-хронологической причине, но и в связи с общими патогенетическими точками соприкосновения.

Тем не менее, несмотря на представленный обзор исследований, свидетельствующих о связи ряда менопаузальных расстройств с уровнем минеральной плотности кости, в литературе отсутствуют публикации, характеризующие роль оценки климактерических симптомов в прогнозировании снижения костной массы у женщин раннего постменопаузального периода и, как следствие, в определении риска формирования остеопоротических изменений.

### 1.5 Роль лабораторных маркёров нарушений костного гомеостаза в комплексной диагностике и прогнозировании остеопороза

Нарушение равновесия между костеобразованием и резорбтивной активностью приводит к потере костной массы и формированию остеопороза. Несмотря на то, что основными методами выявления остеопороза являются

лучевые, в комплексной диагностике метаболических нарушений костной ткани нашли применение лабораторные тесты.

Существуют маркёры костеобразования и резорбции кости. К маркёрам первой группы относятся: общая щелочная фосфатаза и её костный изофермент, остеокальцин, карбокси- и аминотерминальные пропептиды проколлагена типа I. Резорбцию костной ткани характеризуют: N- и C-телопептиды молекул коллагена I типа, связанные поперечными сшивками, пиридинолины и дезоксипиридинолины, гидроксипролин и кальций в моче, а также тартратрезистентная кислая фосфатаза в плазме крови.

Биохимические показатели используются как в диагностике остеопороза, так и с целью прогнозирования данной патологии [85, 128, 134, 248].

#### Маркёры костеобразования

Одним из маркёров костеобразования является неколлагеновый белок остеокальцин (ОК, Osteocalcin, GLA protein) [48, 165, 251, 263, 342, 358]. ОК продуцируется остеобластами, одонтобластами и обладает кальций-связывающей способностью – взаимодействуя с гидроксиапатитом кальция, участвует в минерализации кости [181]. Дефицит витамина К приводит к нарушению процессов синтеза данного белка. Уровень остеокальцина повышается при остеопорозе, остеомалации, гиперпаратиреозе, болезни Педжета, метастатических костных образованиях, а также при снижении клубочковой фильтрации, связанной с хронической почечной недостаточностью. Высокие показатели маркёра отмечаются в детском и подростковом периоде, что связано с активным ростом костей [134]. Снижение ОК наблюдается при гипопаратиреозе и длительном приёме глюкокортикоидов.

При первичном остеопорозе уровень остеокальцина может несколько увеличиваться. Высокие цифры ОК свидетельствуют о значительном уровне

костного обмена и повышении риска остеопоротических переломов в постменопаузальном периоде.

Щелочная фосфатаза (Alkaline phosphatase – ALP) является энзимом, имеющим несколько изоформ. Данный фермент способствует отщеплению фосфата от пирофосфата, который в дальнейшем входит в состав гидроксиапатита. Тем самым щелочная фосфатаза принимает участие в минерализации костного матрикса, являясь маркёром активности остеобластов [216]. У здоровых женщин репродуктивного возраста вне беременности около 50 % данного фермента выделяется печенью, другие 50 % – костной тканью [231]. Высокие показатели костного изофермента ALP у женщин в постменопаузе, в сочетании с низким уровнем минеральной плотности кости или предшествующими переломами, увеличивают риск остеопоротических переломов в 2–2,5 раза [226]. Преимуществом данного маркёра является доступность. Однако показатели общей концентрации щелочной фосфатазы обладают невысокой специфичностью.

Основу костного матрикса составляет коллаген I типа, образованию которого предшествует синтез остеобластами проколлагена I типа, имеющего дополнительные карбокси- и аминотерминальные пропептиды (N- и C-концевые пропептиды – P1CP, P1NP). Прежде чем коллаген I типа внедрится в костный матрикс, от проколлагена отщепляются вышеуказанные пропептиды и поступают в кровоток. В связи с этим P1CP и P1NP рассматриваются как маркёры костеобразования. Данные пептиды имеют прямую взаимосвязь с уровнем коллагена I типа. Было выявлено, что содержание в сыворотке крови P1NP у женщин, имеющих остеопороз, достоверно выше, чем у здоровых [227].

#### Маркёры резорбции кости

Вследствие резорбтивных процессов под воздействием протеаз коллаген распадается на несколько пептидных фрагментов: поперечно связанные N- и C-телопептиды, окси- и дезоксипиридинолины. N- и C-телопептиды, связанные поперечными сшивками (NTX, CTX), являются фрагментами

коллагена I типа, которые отщепляются за счёт действия катепсина K и матриксной металлопротеазы. N-телопептид является достаточно стабильным образованием и способен быстро выделяться с мочой. C-телопептид подвергается последующей деградации с образованием  $\alpha$ - и  $\beta$ -изомеров октопептидов ( $\alpha$ - и  $\beta$ - CrossLaps). Уровень  $\beta$ -CrossLaps увеличивается с возрастом [216]. N- и C-телопептиды, определяемые в моче, позволяют оценить активность резорбции костной ткани. Высокие показатели C-телопептидов отмечались у женщин с низкой минеральной плотностью кости [155, 226]. В то же время было показано достоверное снижение данных маркёров у пациентов с остеопорозом, которым проводилась антирезорбтивная терапия [274].

Пиридинолин и дезоксипиридинолин (PYD, DPD) являются перекрёстными пиридиновыми сшивками зрелых молекул коллагена. Так как пиридинолин, в отличие от дезоксипиридинолина, содержится помимо костной ещё и в других видах тканей (хрящах, связках, сосудах), первый является менее специфичным, по сравнению со вторым [328]. DPD образуется за счёт воздействия оксидазы на лизин, после чего поступает в кровоток, а затем выводится из организма с мочой. Имеется обратная зависимость между уровнем эстрадиола у женщин в постменопаузе и показателями DPD. В свою очередь, повышение уровня дезоксипиридинолина ассоциировано с увеличением риска остеопоротических переломов.

Гидроксипролин (ОНPr), или оксипролин является неспецифическим маркёром резорбтивных процессов, происходящих в костной ткани. Это аминокислота, входящая в состав коллагена I типа. Гидроксипролин ассоциирован с уровнем распада коллагеновых волокон. При костной резорбции около 80–90 % гидроксипролина метаболизируется в печени, а 10–20 % выводится с мочой [265]. Необходимо отметить, что данный маркёр не обладает высокой специфичностью при диагностике остеопороза, так как его источником может быть не только костная ткань [320].

Сочетание определения биохимических маркёров костного гомеостаза с методами лучевой диагностики позволяет осуществлять комплексный подход в диагностике остеопороза, что, в свою очередь, способствует своевременной коррекции нарушений костного метаболизма и профилактике переломов.

### Маркёры оксидативного стресса в комплексной диагностике резорбтивных процессов костной ткани

В постменопаузальном периоде возникает ряд инволюционных процессов, которые неизбежно приводят к метаболическим изменениям в организме женщины [67]. В последние годы большое число научных работ посвящено роли окислительного (оксидативного) стресса (ОС) в формировании различных патологических процессов в организме: ишемических нарушений, иммунных, метаболических, онкологических, воспалительных заболеваний. Существуют и публикации, демонстрирующие влияние оксидативного стресса на формирование остеопороза [60, 167, 184, 201, 215, 301, 314, 341, 348].

Термин «оксидативный стресс» ввел Н. Sies в начале 90-х годов 20-го века, под ним понимается дисбаланс между проокислительной и антиокислительной системами. Прооксидантами являются так называемые активные формы кислорода (Reactive oxygen species, ROS). ROS – это собирательное понятие, объединяющее ряд соединений, образованных восстановленной молекулой кислорода.

В физиологических условиях ряд представителей активных форм кислорода (АФК) – высокореактивные радикалы – имеют важное значение в различных функциях организма. Так, свободные радикалы (СР) принимают участие в деятельности фагоцитов, микросомальном окислении чужеродных химических соединений, разрушении бактерий, иммунологически несовместимых, злокачественных клеток, играют значимую роль в течении

воспалительного процесса [3]. Кроме того, АФК, воздействуя на остеокласты, участвуют в ремоделировании костной ткани [322].

В то же время ряд эндо- и экзогенных факторов (таких как гипоксия, ксенобиотики, поллютанты, радиационное воздействие, интоксикация, инфекционные агенты) приводят к избыточности свободных радикалов, формируя оксидативный стресс. Проявлениями ОС являются: активизация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), инактивирование ферментов, окислительная модификация белков и ДНК. Продуктами ПОЛ являются диеновые конъюгаты, малоновый диальдегид, гидроперекиси, основания Шиффа [9].

Одним из ключевых маркёров прооксидантной активности является малоновый диальдегид (МДА). Многочисленные исследования продемонстрировали важное значение МДА в диагностике и прогнозировании ряда патологических процессов [173, 249, 258, 280, 293, 321, 323, 327, 335, 352].

Резорбция костной ткани, индуцируемая остеокластами, в норме является неотъемлемой частью ремоделирования кости. Активные формы кислорода через взаимодействие с RANCL принимают непосредственное участие в дифференцировке гемopoэтических клеток, способствуя формированию остеокластов [294, 302]. RANCL экспрессируется в различных клетках, включая остеобласты и остеокласты. В исследованиях было показано, что RANCL способствует увеличению количества остеокластов, вследствие чего развиваются остеопороз и гиперкальциемия [199, 324].

В течение репродуктивного периода у женщины существует баланс между костеобразованием и резорбцией костной ткани. В то же время неконтролируемое течение окислительного стресса может приводить к преобладанию резорбтивных процессов и формированию остеопороза.

В проведённых исследованиях были получены данные об усилении резорбции костной ткани у крыс при воздействии ряда поллютантов, что способствовало формированию остеопороза [111]. При этом выявлено

достоверное усиление свободно-радикальных процессов при длительном воздействии поллютантов. Кроме того, были снижены показатели антиокислительной защиты, отмечалось уменьшение уровня эстрадиола у самок крыс.

Уровень продукции эстрогенов играет важную роль в костном метаболизме. Эстрогены, начиная с пубертатного возраста, оказывают значимое влияние на формирование скелета, стимулируя рост кости, способствуя наступлению пика костной массы к 20–30-летнему возрасту и поддерживая костный гомеостаз вплоть до периода менопаузы. Нарастающий дефицит эстрогенов в постменопаузальном периоде приводит к уменьшению костной массы, в результате чего возникает остеопороз. Влияние эстрогенов на метаболизм костной ткани осуществляется за счёт воздействия на эстрогеновые рецепторы, что способствует пролиферации остеобластов, подавлению активности остеокластов и, как следствие, снижению резорбтивных процессов. Эстрогены блокируют синтез ряда интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-6), ФНО- $\alpha$ , RANCL, которые активируют остеокласты [113]. При этом важную роль во взаимодействии указанных агентов играют активные формы кислорода [219, 326, 336].

Гипоэстрогения, связанная с менопаузой, овариэктомией, либо гипогонадизмом другой этиологии, неизбежно приводит к формированию окислительного стресса и, как следствие, развитию остеопороза.

В противовес прооксидантным агентам существует антиоксидантная (антиокислительная) система, основной задачей которой является предотвращение патологических процессов, связанных с оксидативным стрессом. Антиоксиданты условно можно разделить на ферментные (глутатионпероксидаза, супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионредуктаза) и низкомолекулярные (аскорбиновая кислота, токоферолы, ретинолы, флавоноиды, мочевиная кислота, билирубин). Некоторые авторы к агентам с антиоксидантным действием относят стероидные гормоны (в том числе и эстрогены) [9, 160]. Антиоксидантное действие эстрогенов связано



не с прямой химической нейтрализацией свободных радикалов, а с модуляцией экспрессии антиоксидантных ферментов. Перечисленные соединения предотвращают избыточное образование активных форм кислорода и продуктов перекисного окисления липидов.

Среди представителей фермента супероксиддисмутазы (СОД) наиболее активными считаются медь- и цинксодержащие СОД. Супероксиддисмутаза переводит супероксидные радикалы в менее активную гидроперекись. СОД является важным компонентом антиоксидантной защиты организма. В литературе имеются публикации, отражающие зависимость между уровнем СОД плазмы крови и показателями минеральной плотности кости [337, 348].

Фермент каталаза содержится практически во всех тканях организма, способствуя переходу гидроперекиси в воду. В. Jannata et al. (2010) в проведённом исследовании отметили снижение активности каталазы у женщин с низкой минеральной плотностью кости [346].

Учитывая влияние дисбаланса оксидативной и антиоксидативной систем представляет интерес оценка предикторной роли маркёров окислительного стресса в прогнозировании резорбтивных процессов костной ткани и, как следствие, остеопоротических изменений у женщин постменопаузального периода.

## 1.6 Современные модели стратификации риска остеопороза

Известен ряд способов, оценивающих риск формирования остеопороза и возникновения остеопоротических переломов. Один из них направлен на прогнозирование вероятности развития остеопороза у женщин с первичным гипотиреозом. Данный метод основан на определении следующих факторов риска: массы тела ниже 62 кг, индекса массы тела ниже 25 кг/м<sup>2</sup>, наличия переломов в анамнезе, ранней менопаузы, продолжительности

менструального периода в жизни женщины менее 30 лет, состояния постменопаузы, учёта суточной дозы левотироксина и длительности приёма тиреоидных гормонов. После определения факторов риска проводят расчёт коэффициентов F1 и F2. В случае если значение F1 выше F2 – прогнозируется высокий риск, если F1 ниже F2 – низкий риск развития остеопороза [139].

В другой способ прогнозирования остеопороза у женщин старше 60 лет были включены следующие факторы риска: индекс массы тела (ИМТ) меньше 20 кг/м<sup>2</sup>, низкая двигательная активность, ранняя менопауза, наличие в анамнезе переломов предплечья, голени, рёбер, инсульт после 50 лет, недостаточное потребление кальция с пищей, наличие инвалидности, большое количество родов, наличие в анамнезе энтерита, гастрита, а также уровня образования [138].

В международной практике нашли применение следующие инструменты оценки вероятности развития остеопороза: SCORE (Simple Calculated Osteoporosis Risk Assessment Estimation), ORAI (Osteoporosis Risk Assessment Instrument) и OST (Osteoporosis Self-Assessment Tool) [197, 198]. SCORE (простая расчётная оценка риска остеопороза) – модель, базирующаяся на изучении следующих факторов: расы, возраста пациентки, наличия ревматоидного артрита, низкоэнергетических переломов, произошедших после 45-летнего возраста, приёма препаратов менопаузальной гормональной терапии. ORAI – инструмент оценки риска остеопороза, основанный на оценке возраста, веса женщины и наличия приёма эстрогенсодержащих препаратов. OST – опросник для самооценки, включающий два параметра: возраст и массу тела. Несмотря на простоту использования представленных инструментов, ряд авторов отмечает их невысокую специфичность [59]. Кроме того, данные методы не позволяют оценивать среднегодовую потерю костной массы.

В литературе отсутствуют публикации, демонстрирующие возможность прогнозирования среднегодовой потери МПК у женщин раннего

постменопаузального периода – возрастного интервала, характеризующегося наибольшим снижением уровня костной массы.

Среди способов, оценивающих вероятность возникновения остеопоротических переломов, существует модель, основанная на результатах исследования трёх локусов кандидатного гена – COL1A1 [140].

Ещё один способ состоит в оценке следующих факторов: веса и роста женщины, тяжести физического труда до 25 лет и после 50 лет, наличия хирургической менопаузы, одиночества и минеральной плотности костной ткани (МПК шейки бедренной кости менее  $0,800 \text{ г/см}^2$ , позвонков – менее  $0,900 \text{ г/см}^2$ ) [137]. Установленным факторам риска присваивают градации ( $a_{1-9}$ ), после чего методом линейного дискриминантного анализа определяют коэффициенты дискриминантной функции, а затем прогностические коэффициенты F1 и F2. В случае если F1 превышает значение F2 – прогнозируется высокий риск переломов позвоночника в ближайшие 1,5–2 года. Если F1 меньше F2 – определяется низкий риск остеопоротических переломов.

Наибольшее распространение получил способ прогнозирования переломов в ближайшие 10 лет (FRAX™ – fracture risk assessment tool) [57, 70, 77, 96, 101, 224, 225, 246, 286, 312]. Данная модель основана на оценке таких факторов риска как: возраст, пол обследуемого, индекс массы тела, переломы в анамнезе, переломы у ближайших родственников, курение, приём глюкокортикоидов, наличие ревматоидного артрита и других заболеваний, приводящих к вторичному остеопорозу, злоупотребление алкоголем, а также уровень минеральной плотности шейки бедренной кости. При этом вычисление вероятности переломов может проводиться как с учётом показателей МПК Neck, так и без них.

Ключевое место в модели FRAX занимает немодифицируемый фактор риска – наличие остеопоротических переломов в анамнезе. По результатам крупного многоцентрового исследования, включившего 15259 мужчин и 44902 женщин из 11 когорт, было выявлено,

что перенесённые переломы достоверно увеличивают риск возникновения повторных переломов (OR = 1,86; 95% CI = 1,75–1,98) [161].

У лиц с предшествующим переломом, состоявшимся после 50 лет, коэффициент риска повторного перелома тазобедренного сустава, без учёта показателей МПК бедренной кости, составляет 1,85 (1,58–2,17) [174].

Наличие нескольких факторов риска у одного человека имеет кумулятивный эффект [85]. Так, у женщины в возрасте 60 лет при показателях Т-критерия для шейки бедренной кости – 1 и наличии одного фактора риска десятилетняя вероятность остеопоротических переломов составляет 8,0 (5,5–11,0) %, где интервал 5,5–11,0 % соответствует диапазону абсолютного риска; при тех же показателях Т-критерия, но наличии двух факторов – вероятность переломов в ближайшие 10 лет увеличивается до 12,0 (6,7–18,0) %. На основании оценки факторов риска, используя модель FRAX, можно решить вопрос о необходимости проведения медикаментозного лечения остеопороза. Например, женщине старше 65 лет, относящейся к группе высокого риска по возникновению перелома, рекомендована антиостеопоротическая терапия даже при нормальных показателях МПК. Лицам до 65-летнего возраста при отсутствии переломов в анамнезе необходимо перед началом терапии определить уровень минеральной плотности кости. Наличие остеопоротического перелома в анамнезе уже само по себе является причиной для назначения медикаментозного лечения.

В то же время представленная модель имеет ограничения: отсутствие учёта степени выраженности того или иного фактора (дозировки глюкокортикоидов, количества перенесённых ранее переломов, количества выкуренных сигарет, длительности курения). Кроме этого, ряд проведённых исследований показал невысокую чувствительность у модели FRAX. Так, при ретроспективной оценке риска переломов за десятилетний период чувствительность российской модели FRAX составила 42 %, при специфичности – 74 % [76]. Результаты другого исследования продемонстрировали, что площадь под ROC-кривой модели FRAX составила

0,63 (0,56–0,69), что свидетельствует о среднем качестве прогностической модели [223].

Ряд авторов, учитывая значительную протяжённость территории России, отмечает необходимость уточнения информативности российской модели FRAX в различных регионах [129].

FRAX является доступным и несложным в практическом применении способом. Однако, учитывая определённые ограничения данной модели, необходим дальнейший поиск способов, обладающих высокой чувствительностью в прогнозировании остеопоротических переломов.

Наряду с перечисленными способами важное значение в прогнозировании остеопоротических переломов имеет костная денситометрия. Ключевой задачей остеоденситометрии является оценка риска переломов на основании показателей МПК [97, 304].

Прогностическая вероятность возникновения перелома находится в зависимости от выбора зоны интереса при проведении рентгеновской денситометрии. Например, снижение минеральной плотности шейки бедренной кости имеет большее значение для прогнозирования перелома шейки бедра, чем позвонков или костей предплечья. В таблице 1 представлены градиенты риска переломов у женщин при снижении МПК на 1 SD, измеренной методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии [271].

По изложенным в таблице данным видно, что снижение уровня МПК поясничных позвонков на 1 стандартное отклонение (SD) увеличивает риск переломов костей предплечья в 1,5 раза, шейки бедренной кости – в 1,6 раза, а позвонков – в 2,3 раза; если МПК поясничных позвонков снижается на 2 SD, то риски для указанных локализаций будут составлять  $1,5^2$ ,  $1,6^2$  и  $2,3^2$  соответственно.

Таблица 1. – Показатели градиентов риска переломов у женщин

Зона интереса ДРА	Локализация перелома			
	кости предплечья	шейка бедренной кости	позвонки	общий риск переломов
Дистальный отдел лучевой кости	1,7 (1,4–2,0)	1,8 (1,4–2,2)	1,7 (1,4–2,1)	1,4 (1,3–1,6)
Шейка бедренной кости	1,4 (1,4–1,6)	2,6 (2,0–3,5)	1,8 (1,1–2,7)	1,6 (1,4–1,8)
Поясничные позвонки	1,5 (1,3–1,8)	1,6 (1,2–2,2)	2,3 (1,9–2,8)	1,5 (1,4–1,7)
Всё тело	1,6 (1,5–1,7)	2,0 (1,7–2,4)	2,1 (1,9–2,3)	1,5 (1,4–1,6)

Примечание – таблица заимствована из Европейского руководства по диагностике и контролю над остеопорозом у женщин в постменопаузальном периоде [271].

Важно отметить, что показатели минеральной плотности кости имеют неодинаковое рисковое значение в различных возрастных группах. Так, вероятность перелома, при одинаковых значениях Т-критерия, у лиц более старшего возраста выше. То есть порог риска перелома изменяется с увеличением возраста [218, 340], а риск возникновения переломов подчиняется экспоненциальному закону.

Обращает внимание, что в отношении КТ-остеоденситометрии отсутствуют чётко сформированные критерии, позволяющие прогнозировать риск остеопоротических переломов.

Несмотря на большой накопленный опыт, остаются нерешёнными до конца вопросы своевременной диагностики и качества прогнозирования постменопаузального остеопороза и, связанных с ним, остеопоротических переломов, что подтверждается высокой распространённостью данной патологии, которая не имеет тенденции к снижению.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Этапы и методология исследования

Настоящее исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России с соблюдением норм, провозглашённых Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава России от 19.06.2003 № 266.

Работа проведена на базе МБУЗ «Клинический консультативно-диагностический центр» в период с 2007 по 2015 гг. и состояла из 4 этапов.

Для достижения поставленной в диссертационной работе цели и решения задач, согласно критериям включения и исключения, было отобрано 1684 женщины. В свою очередь, выбранные для исследования лица делились на четыре группы, в соответствии с разработанным дизайном. На рисунке 1 с помощью диаграмм Эйлера представлена логическая численная структура материала исследования, после чего на рисунках 2 и 3 приведён перечень этапов исследования.

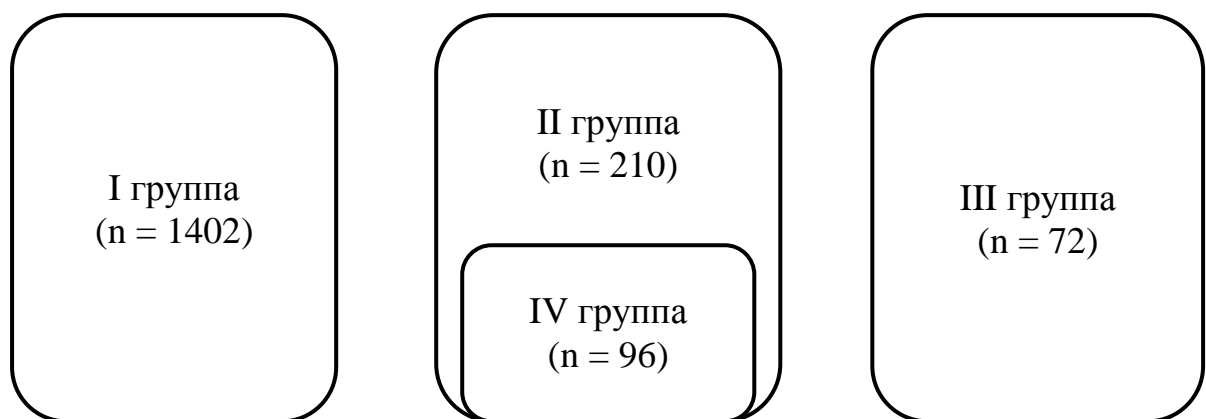


Рисунок 1. – Логическая численная структура материала исследования

**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

Рисунок 2. – Этапы исследования (начало)



**ЧЕТВЁРТЫЙ ЭТАП**

Разработка модели прогнозирования постменопаузального остеопороза

Методология исследования

Исследование «случай-контроль» с использованием статистического метода бинарной логистической регрессии

Объект исследования:

IV группа

Рисунок 3. – Этапы исследования (продолжение)

На первом этапе исследования 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.

После формирования I группы выполнен расчёт средних показателей МПК поясничных позвонков, шейки бедренной кости и их стандартных отклонений. На основании полученных данных созданы региональные стандарты и оценочные таблицы МПК для женщин Кемеровской области различных возрастных групп, которые легли в основу прикладной программы для ЭВМ. Пошаговый алгоритм первого этапа исследования приведён на рисунке 4.

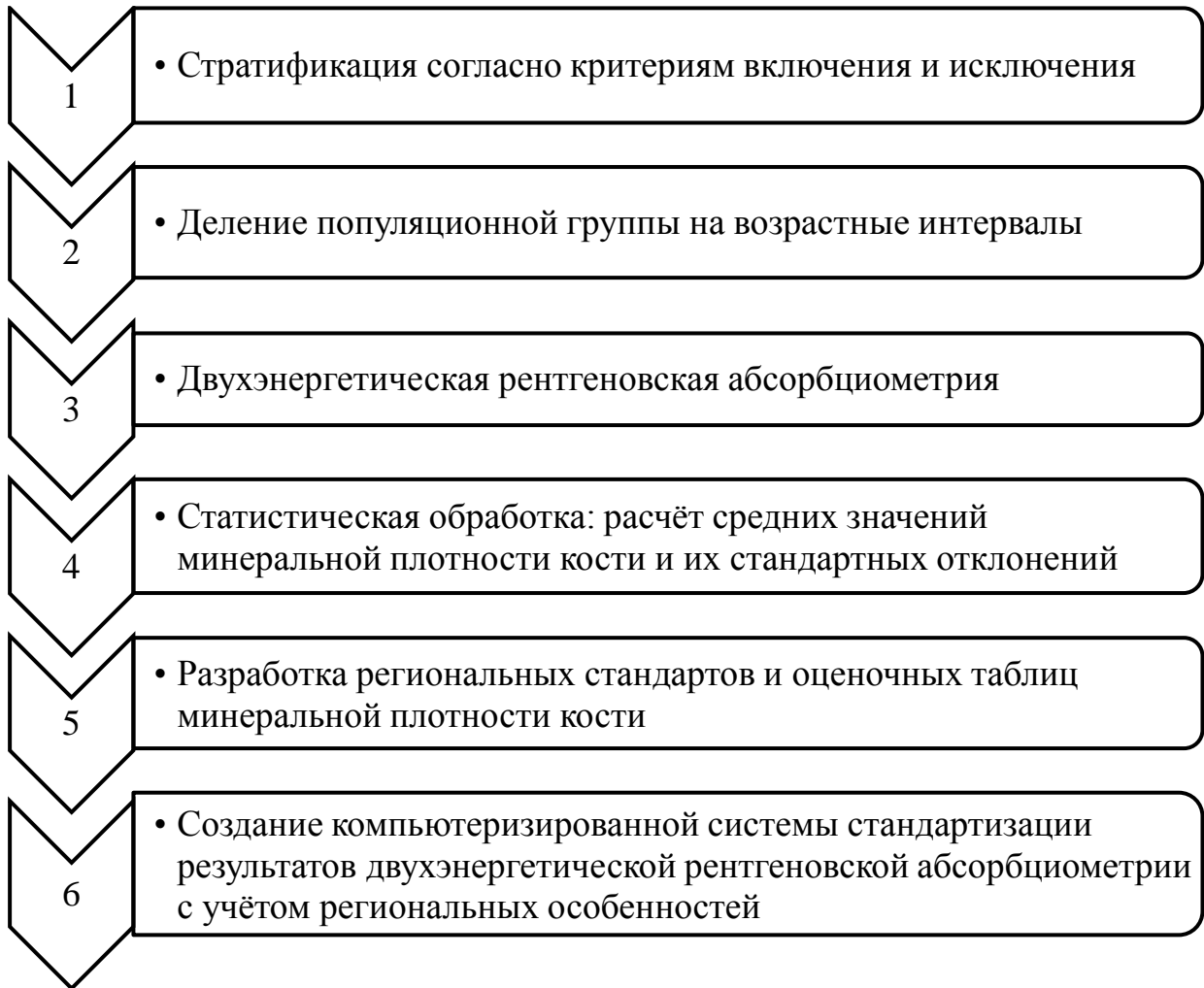


Рисунок 4. – Пошаговый алгоритм осуществления первого этапа исследования

На втором этапе были изучены дополнительные аспекты лучевой семиотики остеопоротических изменений позвонков методом количественной компьютерной томографии. В течение 2012–2014 гг. проводилось исследование «случай-контроль», в котором участвовали 210 женщин постменопаузального периода, составивших II группу.

Третий этап включал разработку модели прогнозирования остеопоротических компрессионных переломов позвонков у пациенток в постменопаузальном периоде, основанной на результатах КТ-остеоденситометрии. В исследование вошли 282 женщины, находящиеся в постменопаузальном периоде. III группу составили 72 пациентки с компрессионными переломами позвонков. Группа сравнения (II группа)

– 210 женщин, у которых не было рентгенологических признаков переломов позвонков. Моделирование осуществлено с использованием метода бинарной логистической регрессии. На основании прогностической модели создана прикладная программа для ЭВМ, позволяющая оценивать риск остеопоротических переломов позвонков у лиц постменопаузального периода.

Проведена сравнительная оценка чувствительности и специфичности разработанной модели с инструментом FRAX™.

На четвёртом этапе выполнена разработка модели прогнозирования развития постменопаузального остеопороза с учётом региональных особенностей (IV группа). Созданию модели предшествовало изучение показателей минеральной плотности кости у женщин в зависимости от выраженности менопаузальных расстройств, уровня 25(ОН) витамина D, потребления кальция. Также оценивалась предикторная роль дисбаланса между окислительной и антиокислительной системами в формировании резорбтивных процессов костной ткани.

## 2.2 Общая характеристика материала и объёма исследования

На первом этапе исследования формирование I группы осуществлялось среди студенток высших и средних учебных заведений, лиц, участвующих в профилактических осмотрах и диспансеризации. Костной денситометрии предшествовали сбор анамнеза и проведение общеклинического исследования.

По численности Кемеровская область стоит на втором месте в Сибирском федеральном округе (на начало 2016 года в регионе проживало 2 717 627 чел.). Состав Кузбасса является достаточно однородным и, по результатам Всероссийской переписи населения, не менее чем на  $93,0 \pm 0,01$  % представлен этническими группами, входящими в европеоидную расу, принадлежность к которой была одним из критериев

включения в исследование. Городское население региона, по данным Территориального органа Федеральной службы государственной статистики, на начало 2016 года составило около  $85,7 \pm 0,02$  %. При этом почти половина горожан проживает в Кемерове и Новокузнецке. По количеству городов с численностью более 50 тыс. человек регион занимает шестое место после Московской области, Краснодарского края, Свердловской, Ростовской областей и Башкортостана. Учитывая представленные демографические показатели, имеется основание считать, что по результатам остеоденситометрического исследования городских жительниц области можно говорить о региональной тенденции показателей минеральной плотности кости. При оценке популяционных значений МПК  $96,3 \pm 0,5$  % женщин, которым проводилась двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, являлись городскими жительницами,  $3,7 \pm 0,5$  % женщин проживали в сельских районах Кузбасса.

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.

При оценке региональных особенностей двухмерной минеральной плотности кости, по аналогии с проведённым Национальным обзорным исследованием по здоровью и питанию (США), женщины I группы были разделены на несколько возрастных подгрупп с десятилетним интервалом,

за исключением подгруппы 16–19 лет. Возрастное распределение и показатели индекса массы тела женщин, принявших участие в создании региональной базы данных МПК, приведены в таблице 2.

Таблица 2. – Возрастное распределение и показатели ИМТ женщин I группы

	Возраст, лет						
	16–19	20–29	30–39	40–49	50–59	60–69	70–79
Число обследованных	74	178	244	301	275	207	123
ИМТ M±SD	19,9 (± 3,4)	22,1 (± 5,0)	22,6 (±4,3)	22,8 (±4,5)	26,0 (±4,4)	28,1 (±4,0)	27,9 (±4,3)

Примечание

1. ИМТ – индекс массы тела
2. M – среднее значение
3. SD – стандартное отклонение

Второй этап заключался в оценке дополнительных аспектов лучевой семиотики остеопоротических изменений у женщин постменопаузального периода, основанной на результатах количественной компьютерной томографии.

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.

Женщины II группы были разделены на две подгруппы. Подгруппу IIa составили пациентки с остеопоротическими изменениями позвонков (n = 59), в подгруппу IIb вошли лица без признаков остеопороза (n = 151)

– рисунок 5. Заключение о наличии остеопороза осуществляли на основании результатов ДРА поясничных позвонков (L<sub>2</sub>–L<sub>4</sub>) согласно международным рекомендациям [248].

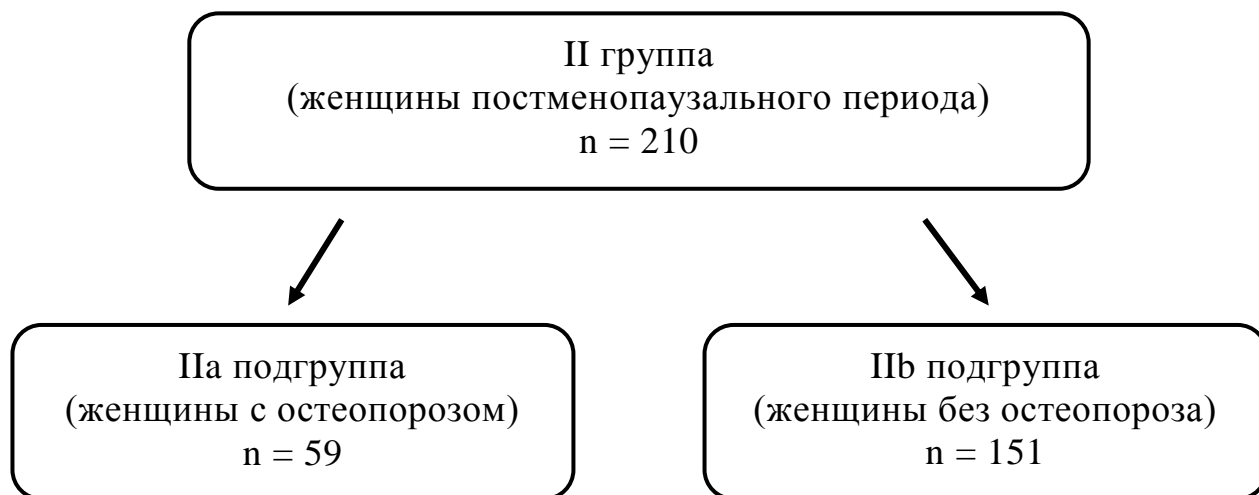


Рисунок 5. – Диаграмма структуры II группы

Показатели ИМТ в подгруппах Ia и Ib были сопоставимы. Сравнительная оценка возрастных медиан в зависимости от возрастной группы также продемонстрировала идентичность показателей (таблица 3).

Таблица 3. – Сравнительная оценка возраста и ИМТ женщин подгрупп Ia и Ib, Me (Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub>)

Возраст, лет		50–59	60–69	70–79	80 и старше
Медиана возраста, лет	Ia подгруппа	57,0 (54,0–58,0)	64,0 (62,0–65,0)	74,0 (72,0–76,0)	81,0 (81,0–83,5)
	Ib подгруппа	54,0 (51,0–57,0)	63,5 (61,0–66,0)	73,0 (72,0–75,0)	82,5 (81,0–85,0)
p		0,07	0,8	0,4	0,2
ИМТ	Ia подгруппа	25,1 (23,9–25,7)	27,6 (25,0–32,0)	26,4 (23,9–28,4)	25,7 (22,6–28,7)
	Ib подгруппа	26,1 (22,9–28,6)	32,0 (26,8–35,4)	29,0 (24,3–31,5)	27,0 (24,8–31,5)
p		0,4	0,1	0,06	0,3

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 ( $n = 72$ ).

Критерии включения в III группу: естественно наступившая менопауза; наличие низкоэнергетических переломов позвонков на уровне Th<sub>12</sub>–L<sub>4</sub>; согласие женщины на проведение обследования и обработку персональных данных. Критерии исключения: хирургическая и ранняя менопауза; отсутствие согласия женщины на проведение исследования.

Факт наличия компрессионного перелома позвонка устанавливали на основании полуколичественного метода (Н. К. Genant, 1993), заключающегося в оценке индексов тел позвонков (ИТП) [360]. Уменьшение ИТП на 20 % и более расценивалось как диагностический признак компрессионного перелома позвонка.

По локализации отмечалось следующее распределение компрессионных переломов позвонков (рисунок 6). У 17 пациенток имелись компрессионные переломы более одного позвонка.

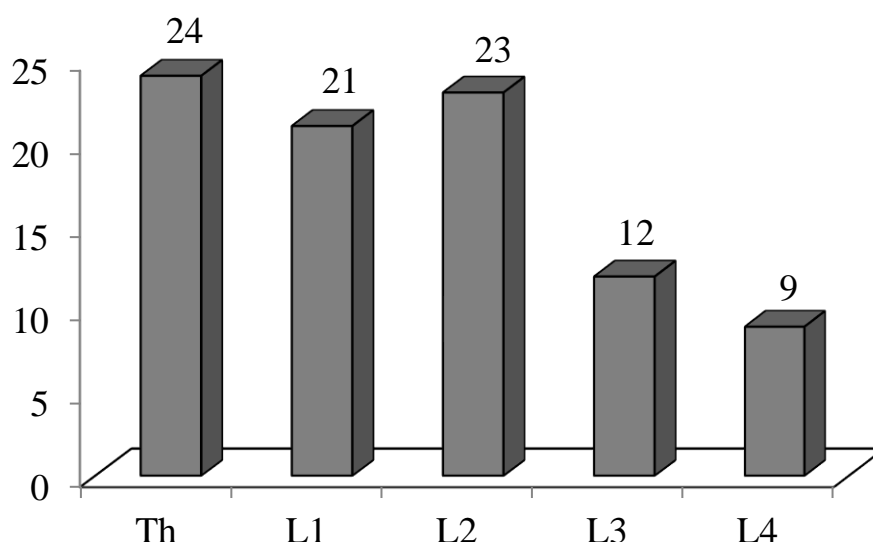


Рисунок 6. – Структура распространённости компрессионных переломов позвонков Th<sub>12</sub>–L<sub>4</sub> у женщин, составивших III группу исследования (ось абсцисс – наименования позвонков, ось ординат – количество переломов)

Численное распределение пациенток с компрессионными переломами позвонков согласно возрастным группам представлено в таблице 4.

Таблица 4. – Возрастное распределение женщин III группы

Возраст, лет	50–59	60–69	70–79	80 и старше
Число обследованных	7	15	26	24

При формировании прогностической модели носителями противопоставленного признака – отсутствия компрессионных переломов позвонков – явились женщины II группы.

Сопоставление возрастных медиан и медиан ИМТ у женщин II и III групп не выявило статистически значимых отличий (таблица 5).

Таблица 5. – Сравнительная оценка возрастных медиан и ИМТ у женщин II и III групп, Me (Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub>)

Возраст, лет		50–59	60–69	70–79	80 и старше
Медиана возраста, лет	II группа	55,0 (52,0–57,0)	64,0 (62,0–66,0)	74,0 (72,0–75,0)	82,0 (81,0–85,0)
	III группа	57,0 (53,0–58,0)	63,0 (62,0–65,0)	74,5 (72,0–77,0)	84,0 (82,0–85,0)
p		0,4	0,6	0,3	0,1
ИМТ	II группа	25,5 (23,2–27,9)	31,2 (26,6–34,3)	27,3 (24,3–30,4)	26,3 (23,7–30,1)
	III группа	26,2 (24,7–33,4)	28,3 (26,1–32,0)	27,7 (25,6–30,1)	26,4 (24,8–28,7)
p		0,6	0,2	0,6	0,8

На четвертом 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, средний возраст которых составил  $54,9 \pm 4,1$  года, средняя продолжительность постменопаузального периода –  $4,6 \pm 2,8$  года.

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.

### 2.3 Методы исследования

Для решения поставленных задач было проведено общеклиническое исследование, применяли лучевые методы (двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию и количественную компьютерную томографию), лабораторные тесты (приложение А).

Во время сбора анамнестических данных уделялось внимание наличию ранее перенесённых переломов у пациентки, а также у её родителей. Осуществлена оценка факторов риска, образа жизни. Рассматривалось течение детского, пубертатного и репродуктивного периодов. Учитывались соматические заболевания, вредные привычки, приём лекарственных препаратов, включая гормональные средства. Обращалось внимание на особенности питания.

Изучался акушерско-гинекологический анамнез: особенности менструальной функции, репродуктивные характеристики, длительность

лактационного периода. Определялось наличие гинекологической патологии в анамнезе.

На основании общеклинического исследования оценивали состояние основных систем организма. Выполнялась антропометрия с определением индекса массы тела Кетле, который рассчитывался по формуле 1:

$$\text{ИМТ} = \frac{\text{вес (кг)}}{\text{рост}^2 \text{ (м)}} \quad (1)$$

Оценку выраженности менопаузальных расстройств проводили на основании международной менопаузальной шкалы (Menopause Rating Scale, MRS) [236] (приложение Б), включающей одиннадцать характеристик, которые оценивались в баллах. После этого осуществлялось суммирование полученных баллов: 0–4 балла соответствовали отсутствию или минимальным проявлениям менопаузальных расстройств, 5–8 баллов – лёгкой, 9–15 баллов – умеренной, 16 баллов и более – тяжёлой степени нарушений [347].

Расчёт среднего уровня потребления кальция выполнялся по формуле 2:

$$\begin{array}{rcl} \text{Кол-во} & & \text{Кальций} & & 350 \text{ мг кальция} \\ \text{потребления} & = & \text{молочных} & + & \text{(за счёт других)} \\ \text{кальция (мг)} & & \text{продуктов (мг)} & & \text{продуктов)} \end{array} \quad (2)$$

Оценка осуществлялась на основании таблиц, демонстрирующих содержание кальция в различных продуктах [85].

### 2.3.1 Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия

Метод двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии основан на создании потока рентгеновского излучения, который делится на высоко- и низкоэнергетические составляющие (70 и 140 кэВ). После сканирования

тканей детектор фиксирует рентгеновские потоки. Затем происходит обработка полученной информации.

Зонами интереса в проведённом исследовании были I–IV поясничные позвонки и шейка бедренной кости (рисунки 7–8). Эффективная доза облучения при этом составляла около 1–2  $\mu\text{Sv}$ .

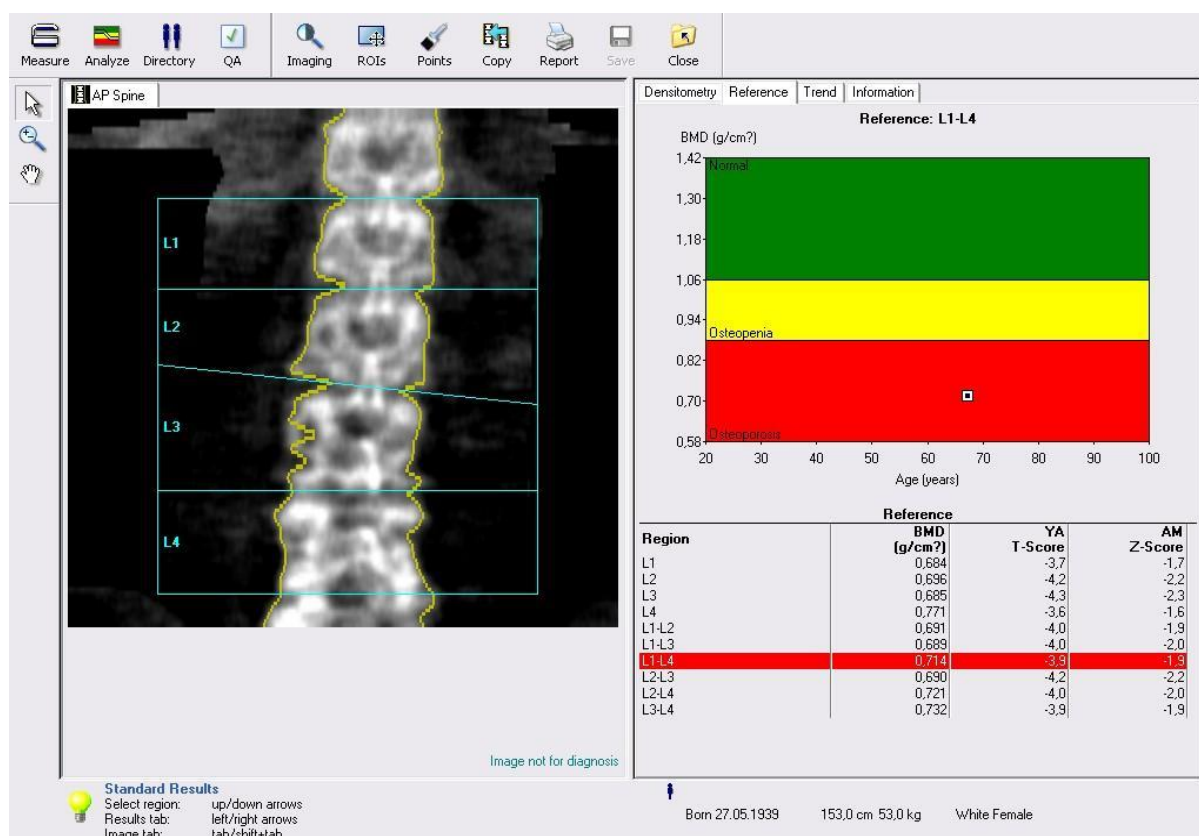


Рисунок 7. – Внешний вид рабочей области при проведении двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии поясничного отдела позвоночника

Рентгеновская остеоденситометрия выполнена костным денситометром Lunar-DPX-NT (GE Healthcare). При исследовании регулярно проводился контроль качества, что обеспечивало оптимальную производительность оборудования и диагностическую информативность с минимальным лучевым воздействием. Проверка работы рентгеновских денситометров

осуществлялась с использованием специального фантома, который прилагался к оборудованию.

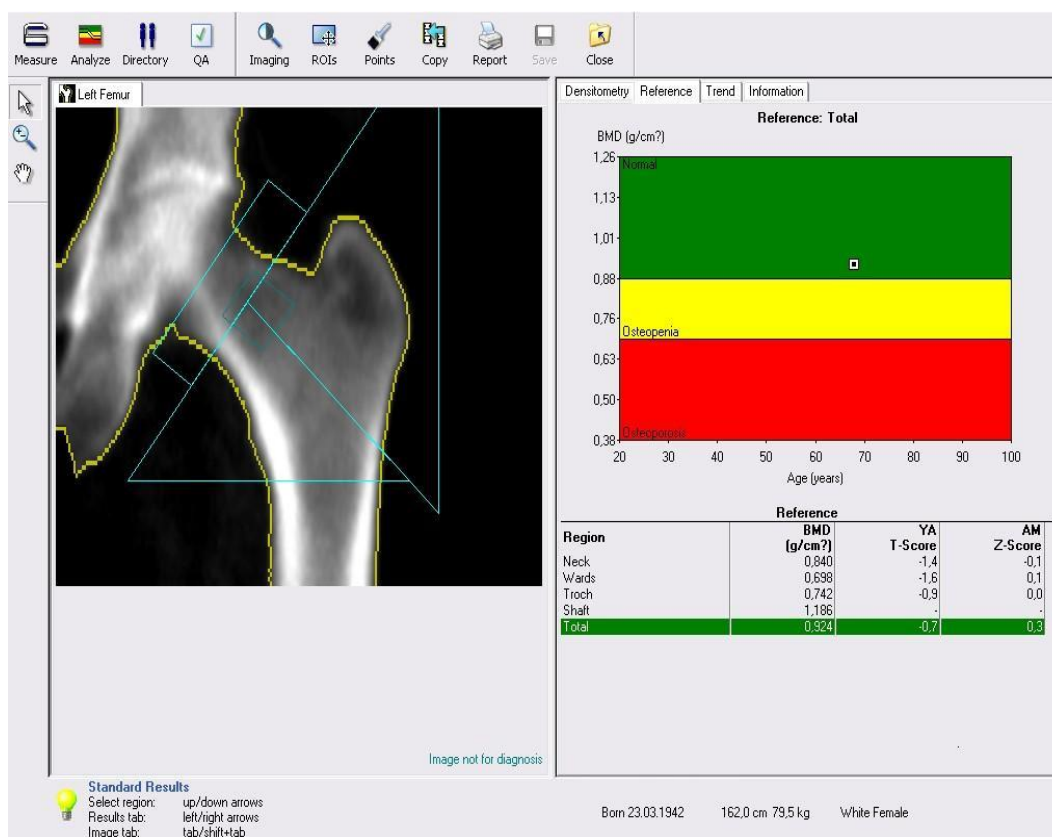


Рисунок 8. – Внешний вид рабочей области при проведении двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии бедренной кости

Перед началом обследования выполнялась подготовка пациентки, которая заключалась в устранении с тела предметов, создающих помехи для прохождения рентгеновских лучей.

Перед остеоденситометрией женщина давала письменное добровольное согласие на проведение исследования и обработку персональных данных.

При диагностике женщин репродуктивного возраста соблюдали правило «10 дней», которое гласит, что костную денситометрию необходимо проводить не позднее десятого дня менструального цикла. Это позволяет снизить вероятность выполнения исследования на фоне возможного зачатия.

При ДРА поясничных позвонков использовалась прямая проекция. Алгоритм рентгеновской остеоденситометрии состоял из нескольких этапов: записи данных о пациентке, выбора области интереса, расположения обследуемой, регулировки стартовой позиции, собственно измерения и интерпретации полученных данных.

На первом этапе вводились общие данные: номер медицинской карты или ID (Identifier), фамилия, имя, отчество, дата рождения, пол, рост, вес, расовая принадлежность (рисунок 9). При необходимости дополнительно вносилась информация о наличии менопаузы, перенесённых ранее переломах, заболеваниях, приёме лекарственных средств.

В дальнейшем по номеру ID, фамилии или дате рождения можно было найти результаты обследования пациентки в базе данных, которая хранилась в компьютере.

The image shows a software window titled "Edit Information in Patient Directory". It has three tabs: "Primary", "Secondary", and "Additional". The "Primary" tab is selected. The form contains the following fields and options:

- First:** Text input field containing "Фамилия".
- Middle Initial:** Text input field containing "C".
- Last:** Text input field containing "Имя".
- Patient ID:** Text input field, currently empty.
- Referring Physician:** A dropdown menu and a "List Manager..." button.
- Birth Date:** Text input field containing "27.06.1942". To its right, it says "Age: 74,2 years".
- Height (cm):** Text input field containing "160".
- Weight (kg):** Text input field containing "87".
- Gender:** Radio button group with "Female" selected and "Male" unselected.
- Ethnicity:** Radio button group with "White" selected and "Asian", "Black", "Hispanic", "Other" unselected.
- Buttons:** "OK" and "Cancel" buttons at the bottom right.

Рисунок 9. – Поле ввода данных

На втором этапе осуществлялся выбор зоны исследования (области скелета).

Третий этап – выполнялась укладка пациентки в соответствии с выбранной областью сканирования [116, 190].

В момент сканирования поясничного отдела позвоночника женщина лежала на спине. Срединная линия тела обследуемой соответствовала средней линии стола, нижние конечности согнуты в коленных и тазобедренных суставах. Под ноги подкладывалась поддерживающая подставка, при этом бедра находились под углом, близким к  $90^\circ$  по отношению к плоскости стола.

При исследовании бедренной кости пациентка располагалась лёжа на спине. Срединная сагиттальная плоскость тела перпендикулярна плоскости стола и соответствовала средней линии деки. Диафиз исследуемой бедренной кости находился параллельно центральной оси стола, нога повернута внутрь на  $15\text{--}20^\circ$  и зафиксирована. Смысл такого расположения ноги заключался в том, чтобы шейная часть бедренной кости не перекрывалась окружающими тканями и располагалась под углом  $90^\circ$  по отношению к рентгеновскому пучку. Несоблюдение этого правила приводит к относительному укорочению шейки бедра, увеличению количества минеральных веществ на пути рентгеновского луча и, соответственно, ложному завышению МПК. Подошвенная поверхность стоп должна быть перпендикулярна поверхности стола. Для единообразия результатов денситометрического исследования сканировалась левая бедренная кость.

На четвёртом этапе для регулировки стартовой позиции использовался лазерный луч:

- при исследовании позвоночника в передне-задней проекции лазерный луч направлялся на область пупка или несколько ниже и вдоль срединной линии;
- при остеоденситометрии бедренной кости – на 7–8 см ниже большого вертела или на середину бедра.

На пятом этапе проводилось собственно сканирование костей. При исследовании позвоночника изображение должно было находиться в центре, на нём визуализировались позвонки с XII грудного до V поясничного. На изображении бедренной кости – шейка, большой вертел, часть седалищной кости, а также ткань, локализованная на 3 см выше большого вертела и на 3 см ниже седалищной кости.

В случае если границы зоны интереса были искажены, проводилась мануальная вариация охвата анализируемой зоны. Изменение области интереса выполнялось по высоте позвонков, либо, при необходимости, корректировался угол наклона вертикальных линий (рисунок 10).

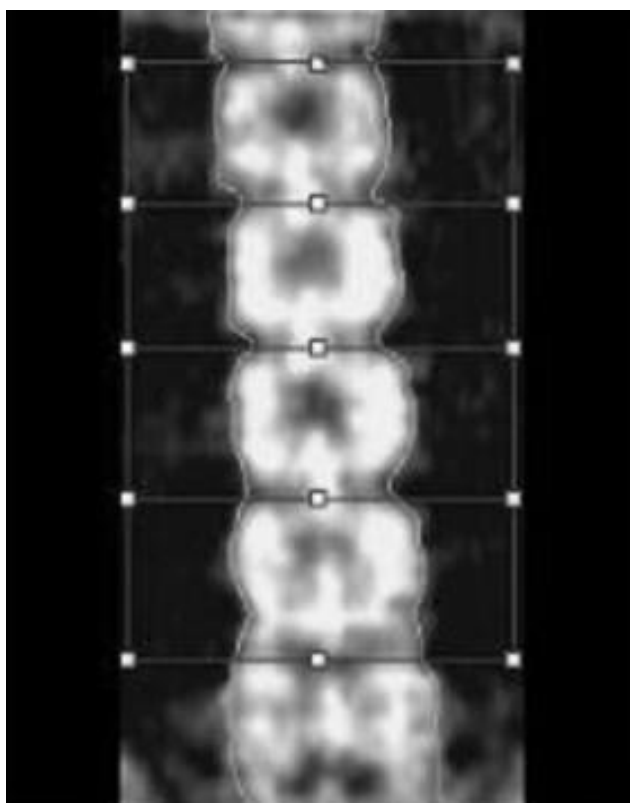


Рисунок 10. – Корректировка зоны исследования позвонков

При мануальном изменении региона исследования шейки бедренной кости маркировочный прямоугольник устанавливался так, чтобы шейка бедра и прямоугольник, определяющий зону интереса, находились перпендикулярно. После этого программа автоматически создавала область, которая подвергалась анализу (рисунок 11).



Рисунок 11. – Корректировка зоны исследования бедренной кости

После измерения содержания минеральных веществ кости (bone mineral content, BMC) автоматически рассчитывались показатели минеральной плотности кости (bone mineral density, BMD) – формула 3:

$$\text{BMD (g/cm}^2\text{)} = \frac{\text{BMC (g)}}{\text{Area (cm}^2\text{)}} \quad (3)$$

Заключение по результатам костной денситометрии позвоночника осуществлялось на основании оценки I–IV поясничных позвонков. Расчёт проводился денситометрической системой по следующей формуле (4):

$$\text{BMD}_{(L_1-L_4)} = \frac{\text{BMC}_{L_1} + \text{BMC}_{L_2} + \text{BMC}_{L_3} + \text{BMC}_{L_4}}{\text{Area}_{L_1} + \text{Area}_{L_2} + \text{Area}_{L_3} + \text{Area}_{L_4}} \quad (4)$$

Для оценки минеральной плотности кости методом ДРА у лиц до 50 лет использовали Z-критерий (Z-score), который соответствовал количеству стандартных отклонений (SD) от среднего показателя МПК людей данного возраста – формула 5:



$$\text{Z-score} = \frac{\text{BMD}_1 - \text{BMD}_2}{\text{SD}} \quad (5)$$

где  $\text{BMD}_1$  – минеральная плотность кости обследуемой;  $\text{BMD}_2$  – референтные показатели минеральной плотности кости для лиц соответствующего возраста;  $\text{SD}$  – стандартное отклонение.

Для пациенток старше 50 лет применялся T-критерий (T-score) – количество стандартных отклонений от среднего показателя пика МПК молодых людей – формула 6:

$$\text{T-score} = \frac{\text{BMD}_1 - \text{BMD}_3}{\text{SD}} \quad (6)$$

где  $\text{BMD}_1$  – минеральная плотность кости обследуемой;  $\text{BMD}_3$  – средние пиковые значения МПК лиц 20–30-летнего возраста;  $\text{SD}$  – стандартное отклонение.

Описанные критерии представлены на рисунке 12.

Region	Reference		
	BMD (g/cm <sup>3</sup> )	YA T-Score	AM Z-Score
L1	0,955	-1,5	-0,7
L2	1,021	-1,5	-0,7
L3	0,924	-2,3	-1,5
L4	1,043	-1,3	-0,5
L1-L2	0,989	-1,5	-0,7
L1-L3	0,963	-1,7	-0,9
L1-L4	0,985	-1,6	-0,8
L2-L3	0,967	-1,9	-1,2
L2-L4	0,994	-1,7	-0,9
L3-L4	0,983	-1,8	-1,0


 Born 23.07.1948    156,0 cm 79,0 kg    White Female

Рисунок 12. – Таблица показателей T- и Z-критериев

Согласно рекомендациям Международного общества клинической денситометрии, если Z-критерий был 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.

Итоговый протокол исследования включал:

- паспортные данные (ФИО, дата рождения, пол);
- данные производителя и модели аппарата, версии программного обеспечения;
- область интереса;
- результаты исследования, включающие как абсолютные показатели минеральной плотности кости, так и рассчитанные Z- и T-критерии для каждой области интереса, вошедшей в исследование;
- распечатку или электронный эквивалент изображений;
- заключение согласно классификации ВОЗ и Международного общества клинической денситометрии;
- дату исследования;
- данные врача, который провёл исследование.

### 2.3.2 Количественная компьютерная томография

Определение трёхмерной минеральной плотности кости выполняли методом количественной компьютерной томографии с использованием компьютерного томографа SOMATOM® Emotion 16, Siemens (Германия) с применением режима Osteo.

При проведении КТ-остеоденситометрии позвоночника был использован эталонный фантом, содержащий эквивалент гидроксиапатита кальция,

который располагался под нижней частью грудного и под поясничным отделом позвоночника. Гентри устанавливался в вертикальном положении. Первоначально производилась топограмма в боковой проекции. Толщина среза была 10 мм. В дальнейшем выполнялись срезы по срединной линии позвонков. Областями интереса являлись, по аналогии с ДРА, поясничные позвонки, а именно: второй, третий, четвёртый.

При формировании зоны интереса автоматически распознавались контуры позвонков; кроме того, определялась зона интереса в сегменте водяного эквивалента и в сегменте костного эквивалента фантома (рисунок 13).

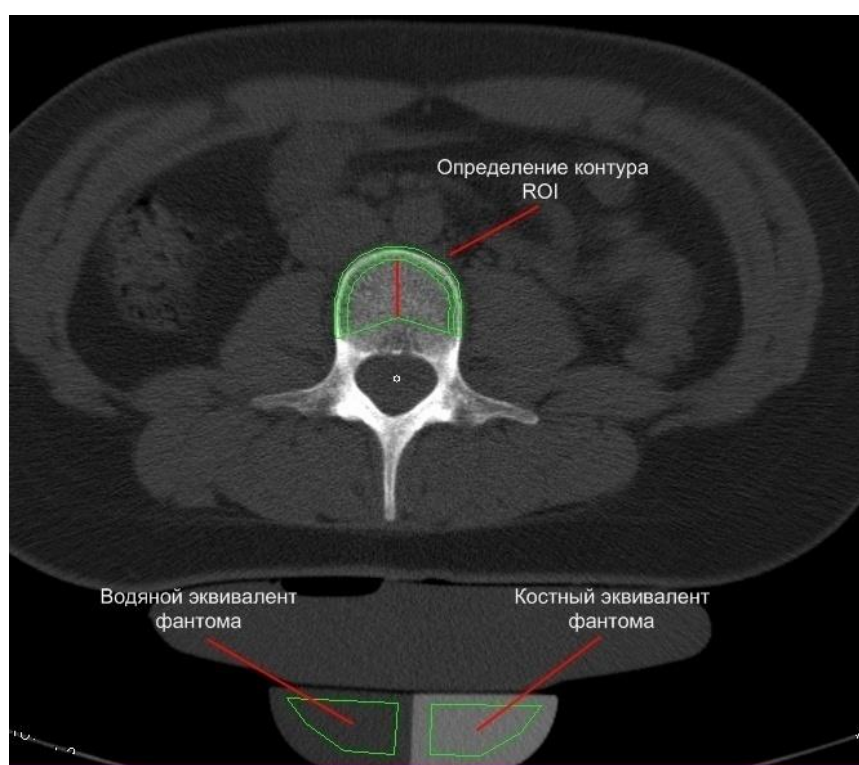


Рисунок 13. – Определение зоны исследования при проведении остеоденситометрии методом количественной компьютерной томографии

Выполняя ККТ, из зоны исследования исключались позвонки, имеющие признаки перелома. После сканирования осуществлялась компьютерная обработка полученных данных.

КТ-остеоденситометрия включала оценку показателей минеральной плотности трабекулярной и кортикальной костной ткани тел позвонков.

МПК трабекулярной кости оценивалась согласно международной классификации [166]:

- норма – МПК более  $120 \text{ mg/cm}^3$ ;
- остеопения – МПК находится в диапазоне  $80\text{--}120 \text{ mg/cm}^3$ ;
- остеопороз – МПК находится ниже уровня  $80 \text{ mg/cm}^3$ .

В отношении интерпретации МПК кортикальной костной ткани подобная классификация отсутствует.

Итоговый протокол исследования включал:

- паспортные данные (ФИО, дата рождения, пол);
- данные производителя и модели аппарата, версии программного обеспечения;
- область интереса;
- результаты исследования, включающие абсолютные показатели минеральной плотности трабекулярной и кортикальной костной ткани;
- распечатку или электронный эквивалент изображений;
- заключение;
- дату исследования;
- данные врача, который проводил исследование.

### 2.3.3 Лабораторные методы

Лабораторная диагностика включала определение уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), эстрадиола, дезоксипиридинолина (DPD), 25(ОН) витамина D, малонового диальдегида (МДА), каталазы, супероксиддисмутазы (СОД).

Количественный анализ ФСГ, эстрадиола, определение концентрации дезоксипиридинолина проведён на анализаторе IMMULITE 2000 методом твёрдофазного хемилюминесцентного иммуноферментного анализа (сэндвич).

Для определения концентрации гормонов использовалась сыворотка крови с применением соответствующих тестов: IMMULITE 2000 FSH, Estradiol. Забор крови для определения ФСГ и эстрадиола осуществлялся утром натощак. Методика исследования состояла из двух фаз: твёрдой и жидкой. В первой фазе сыворотка обследуемой и реагент инкубировались со специальными полистерольными шариками, покрытыми моноклональными антителами к исследуемому агенту, в течение 30 минут. После промывки и центрифугирования в реакционную пробирку с полистерольными шариками добавлялся хемилюминесцентный субстрат, затем осуществлялось считывание сигнала. Результат находился в зависимости от количества связавшегося фермента.

При оценке уровня дезоксипиридинолина с помощью теста Pyrilinks-D анализировалась утренняя моча, собранная до 10 часов утра. Перед проведением исследования следовало выдержать образцы мочи при комнатной температуре, отцентрифугировать, отделить супернатант и осторожно перемешать, вращая пробирку. Для стандартизации показателей определялось соотношение дезоксипиридинолина к концентрации креатинина мочи.

Оценка уровня 25(OH) витамина D проведена с помощью иммуноферментного анализа с применением набора EUROIMMUN. Учитывая сезонные колебания уровня витамина D, с целью стандартизации результатов исследование осуществлялось в летне-осенний период. Использовалась плазма крови, взятая в пробирку с ЭДТА. При проведении анализа для каждой постановки применялись новые образцы разведения и калибраторов. В первую реакционную стадию выполнялось инкубирование в лунках калибраторов и исследуемых образцов, разведённых с 25(OH) витамином D, меченым биотином. С целью анализа связанного меченым биотином 25(OH) витамина D

проводили вторую инкубацию, при использовании стрептавидина, меченого пероксидазой, которая вызывает цветное окрашивание в третьей инкубации с тетраметилбензидином. Интенсивность окрашивания обратно пропорциональна концентрации 25(ОН) витамина D. Оценку делали на основании стандартной калибровочной кривой.

Согласно существующим рекомендациям, принятым в России, для поддержания оптимального общего состояния здоровья достаточными считаются значения 25(ОН) витамина D в плазме крови  $> 30$  нг/мл; уровень витамина в пределах 20–29,9 нг/мл считается недостаточным для поддержания здоровья скелета и удовлетворительного общего состояния, а при показателях 25(ОН)D в плазме крови ниже 20 нг/мл говорят о дефиците витамина D [105, 157, 363].

С целью определения окислительного и антиокислительного статусов организма было проанализировано содержание ТБК-активных продуктов (малонового диальдегида, МДА), супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы. Концентрация МДА в плазме крови изучалась методом спектрофотометрии, основанной на оценке продукта реакции с тиобарбитуровой кислотой в кислой среде в присутствии ионов  $Fe^{2+}$  [6]. Активности СОД и каталазы эритроцитов также оценивались методом спектрофотометрии. Расчёт проводили по формулам: активность СОД и каталазы (в %) =  $((E_k - E_o) / E_k) \times 100$ , где  $E_o$  и  $E_k$  – экстинкции соответственно опытной и контрольной проб [26].

#### 2.3.4 Методы статистической обработки результатов исследования

Статистическая обработка данных исследования была выполнена с использованием программ StatSoft Statistica 6.1 и IBM SPSS Statistics 21 [11, 23, 27, 152]. При формировании первичной базы данных применена программа Microsoft Office Excel 2007.

Оценка нормальности распределения осуществлялась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса (Lilliefors), при малых выборках – критерия Шапиро-Вилка [313]. Количественные показатели, при гауссовом распределении, описывались с использованием средних арифметических значений ( $M$ ) и их стандартных отклонений ( $SD$ ); при отсутствии нормального распределения выборки – медианы ( $Me$ ) и межквартильного интервала (25-й и 75-й процентиля,  $Q_1$ – $Q_3$ ). Качественные признаки описывались с помощью процентных долей и стандартных ошибок долей [28].

Для проверки равенства средних значений в двух выборках (при наличии гауссового распределения) использовался  $t$ -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, Analysis of Variance). Для определения статистической значимости различий между количественными признаками трёх и более независимых групп при отсутствии нормального распределения показателей применялся непараметрический  $H$ -критерий Краскела-Уоллиса [152, 205].

Во избежание ошибки 1-го рода при проведении множественных сравнений использовался метод Холма-Бонферрони [238].

Анализ частотных различий в двух независимых группах выполнялся путём расчёта критерия углового преобразования Фишера и критерия Пирсона  $\chi^2$  с поправкой Йетса [27, 66].

При изучении связи между показателями выборки с нормальным распределением использовался коэффициент корреляции Пирсона. При отсутствии нормального распределения переменных применялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена [28].

Согласованность результатов различных диагностических тестов определялась методом Бленда-Алтмана [183].

Для оценки надёжности внутренней согласованности проводимых тестов с использованием международной менопаузальной шкалы использовался коэффициент альфа Кронбаха, а также метод расщепления (split-half).

Моделирование выполнялось методом бинарной логистической регрессии (Binary Logistic Regression) [151]. Для каждого фактора рассчитывался коэффициент регрессии. Построение модели осуществлялось с помощью регрессивного уравнения – формула 7:

$$y = a + b_1 \times X_1 + b_2 \times X_2 + \dots + b_i \times X_i \quad (7)$$

где  $y$  – зависимая переменная;  $a$  – константа;  $b_i$  – коэффициенты регрессии;  $X_i$  – переменные.

Ранжирование значимости предикторов проводилось на основании статистики Вальда (Wald). Вероятность прогноза наступления события рассчитывалась по формуле 8:

$$P = \frac{1}{(1 + e^{-y})} \quad (8)$$

где  $P$  – прогностическая вероятность,  $e$  – экспонента, приближенное значение которой равно 2,718. Значение вероятности оценивалось в пределах от 0 до 1.

Валидность модели оценивалась на основании процента верно переклассифицированных случаев и критерия Somers'D [291]. Проверка общей согласованности прогностической модели с реальными данными осуществлялось по критерию согласия Хосмера-Лемешова (The Hosmer-Lemeshow Goodness of Fit Test) [241]. Помимо указанных статистических показателей для изучения ценности прогностической модели проводился расчёт следующих операционных характеристик: чувствительности (Sensitivity, Se), специфичности (Specificity, Sp), а также точности (Accuracy, Ac), или эффективности (Diagnostic efficiency, De).



При бинарной классификации расчёт чувствительности и специфичности осуществлялся на основании таблицы сопряжённости (классификационной матрицы) [29] – таблица 6.

Таблица 6. – Классификационная матрица обследованных женщин

Наблюдаемые	Предсказанные	
	есть	нет
есть	TP	FN
нет	FP	TN

Примечание

1. TP (True Positive) – истинно положительный результат
2. TN (True Negative) – истинно отрицательный результат
3. FP (False Positive) – ложноположительный результат
4. FN (False Negative) – ложноотрицательный результат

Чувствительность, специфичность и точность рассчитывались по следующим формулам (9–11):

$$\text{Sensitivity} = \frac{TP}{TP+FN} \quad (9)$$

$$\text{Specificity} = \frac{TN}{TN+FP} \quad (10)$$

$$\text{Accuracy} = \frac{TP+TN}{TP+TN+FP+FN} \times 100\% \quad (11)$$

О качестве созданной модели судили с помощью величины площади под ROC-кривой (AUC, area under curve), которая находится в диапазоне от 0 до 1 [147, 235]. Чем больше величина площади (AUC), находящейся под ROC-кривой, тем более высокое прогностическое качество созданной модели (таблица 7).

Таблица 7. – Качество модели в зависимости от площади под ROC-кривой

Качество модели	Величина площади под ROC-кривой (AUC)
Отличное	0,9–1,0
Очень хорошее	0,8–0,9
Хорошее	0,7–0,8
Среднее	0,6–0,7
Плохое	0,5–0,6

Графически ROC-анализ (Receiver operating characteristics) реализовывался в системе координат ROC-пространства. При этом ценность представляли модели, ROC-кривые которых находились выше диагонали  $Se=1-Sp$  ROC-пространства. С помощью ROC-анализа определялось 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 [295]:  $Youden\ index=Se+Sp-1$ .

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 [66].

### ГЛАВА 3. ПОПУЛЯЦИОННЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТИ У ЖЕНЩИН КЕМЕРОВСКОЙ ОБЛАСТИ В РАЗЛИЧНЫЕ ВОЗРАСТНЫЕ ПЕРИОДЫ

#### 3.1 Показатели минеральной плотности кости поясничных позвонков

Одной из ключевых характеристик, определяющих прочность кости, является минеральная плотность [218, 271]. Изменения уровня МПК происходят в течение всего жизненного периода. При этом они носят неравномерный характер и отличаются популяционными, этническими, географическими, природно-экологическими особенностями. Жители Кемеровской области, находясь в зоне постоянного техногенного воздействия химической и угледобывающей промышленности, имеют высокие показатели заболеваемости, включая патологию костной системы и соединительной ткани [89]. Кроме того, климато-географическое расположение региона формирует низкий уровень инсоляции, что не может не сказываться на метаболических процессах костной ткани.

При изучении результатов остеоденситометрии правильно говорить не о «нормальных» показателях минеральной плотности кости, а о референтных (референсных) значениях [248]. Отсутствие разработанных региональных баз данных референтных показателей МПК может приводить к снижению достоверности получаемых результатов. Напротив, формирование популяционных баз, созданных на основе показателей МПК лиц конкретного региона, способствует более точной оценке результатов остеоденситометрии [230].

Международное общество клинической денситометрии предложило у женщин до 50-летнего возраста проводить интерпретацию результатов двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на основании Z-критерия,

который должен быть рассчитан для каждой популяционной группы. Однако в практической деятельности данная рекомендация трудно осуществима в связи с тем, что во многих регионах России нет популяционных баз референтных значений МПК, а в денситометрические системы заложены показатели, полученные на основании Национального обзорного исследования по здоровью и питанию США (NHANES III). Учитывая отсутствие референтных значений, разработанных для жительниц Кемеровской области, была проведена оценка возрастной динамики МПК поясничных позвонков и шейки бедра.

При создании референтной базы должны быть соблюдены несколько важных моментов:

- определены критерии включения и исключения лиц, которым проводится исследование;
- при оценке данных необходимо учитывать все полученные результаты;
- сформированная выборка требует нормального (гауссового) распределения полученных показателей.

По аналогии с Национальным обзорным исследованием по здоровью и питанию США, женщины Кузбасса, которым проводилась рентгеновская денситометрия, были разделены на несколько возрастных групп с десятилетним интервалом за исключением группы 16–19 лет.

После стратификации обследуемых по вышеописанным критериям включения и исключения осуществлялась оценка МПК методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии.

Согласно существующим рекомендациям [248], зонами интереса при проведении остеоденситометрии методом ДРА явились первый–четвёртый поясничные позвонки ( $L_1$ ,  $L_2$ ,  $L_3$ ,  $L_4$ ) и шейка бедренной кости (Neck).

В сформированных возрастных группах при использовании метода Колмогорова-Смирнова было определено нормальное (гауссово)

распределение показателей двумерной минеральной плотности кости. Гистограммы значений МПК  $L_1$ – $L_4$  продемонстрированы на рисунках 14–20, где ось абсцисс отражает показатели минеральной плотности кости (МПК), ось ординат – количество наблюдений.

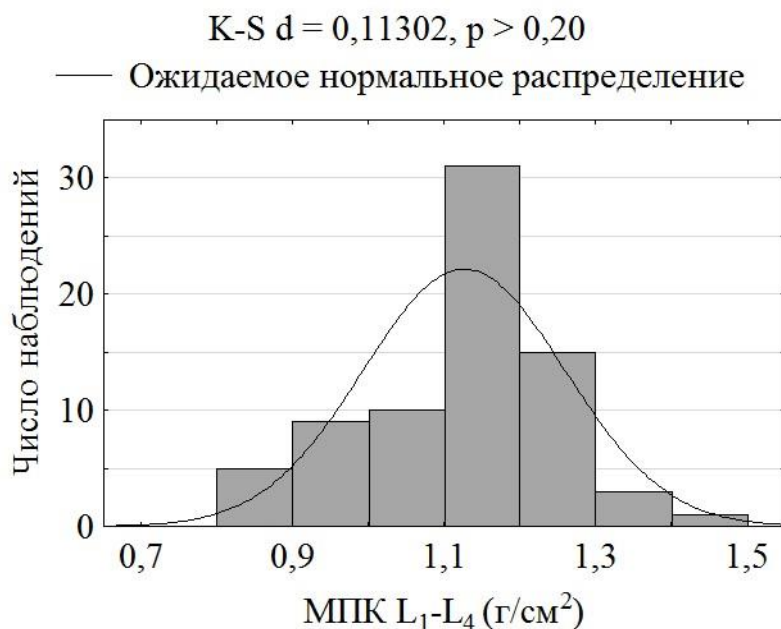


Рисунок 14. – Гистограмма показателей двумерной минеральной плотности кости (МПК) поясничных позвонков  $L_1$ – $L_4$  (16–19 лет)

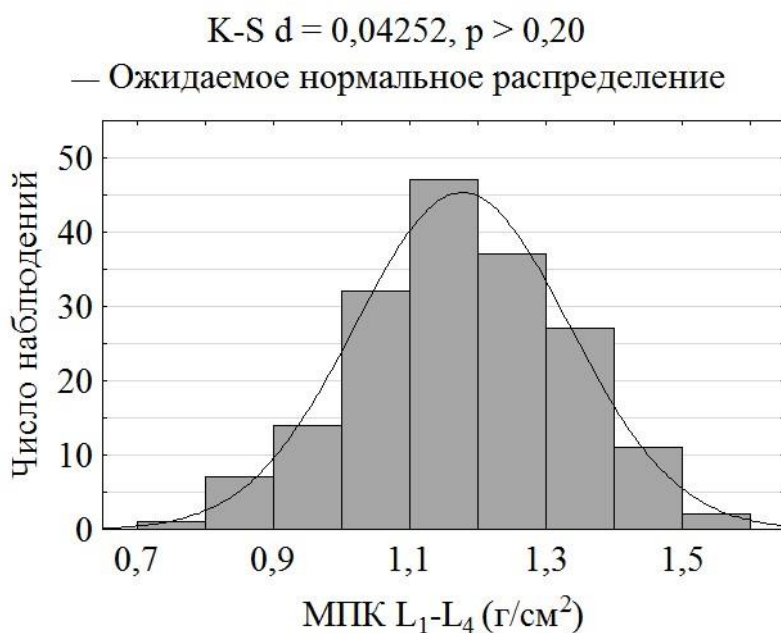


Рисунок 15. – Гистограмма показателей двумерной минеральной плотности кости (МПК) поясничных позвонков  $L_1$ – $L_4$  (20–29 лет)

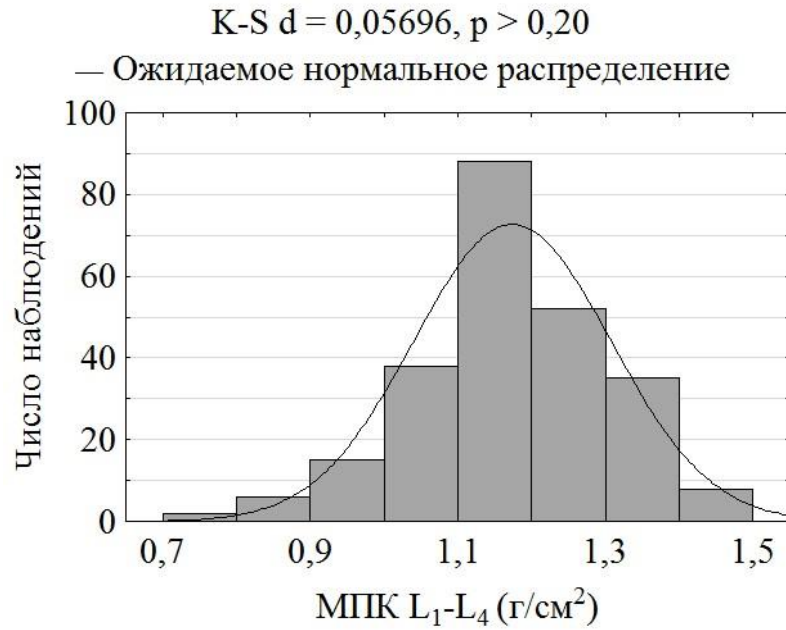


Рисунок 16. – Гистограмма показателей двухмерной минеральной плотности кости (МПК) поясничных позвонков L<sub>1</sub>–L<sub>4</sub> (30–39 лет)

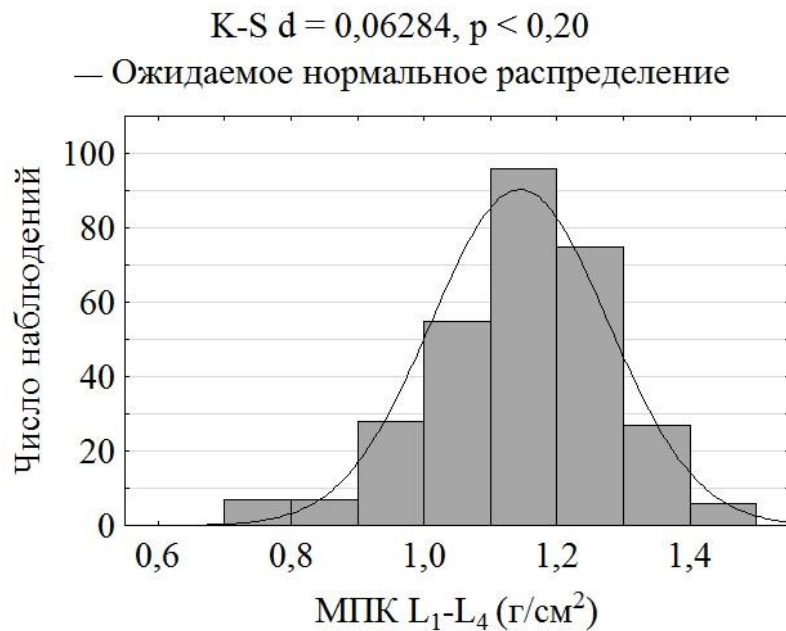


Рисунок 17. – Гистограмма показателей двухмерной минеральной плотности кости (МПК) поясничных позвонков L<sub>1</sub>–L<sub>4</sub> (40–49 лет)

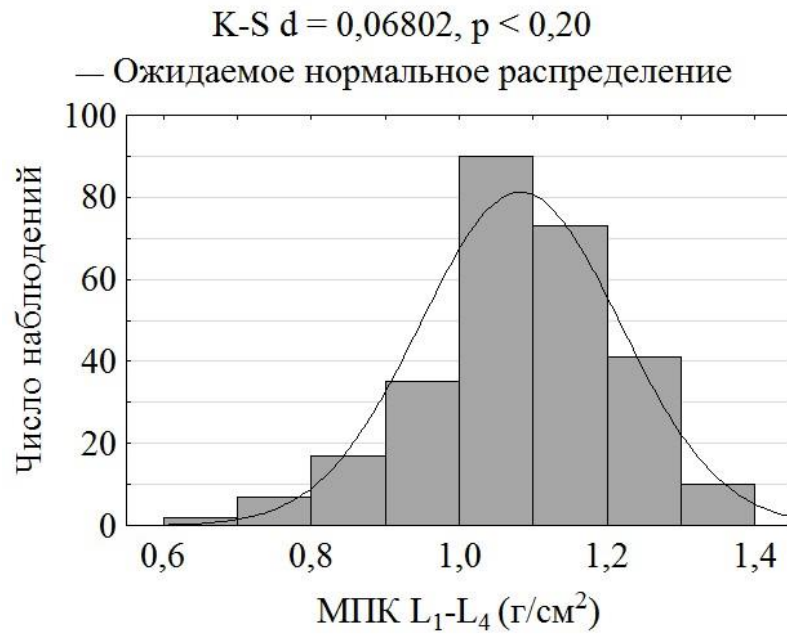


Рисунок 18. – Гистограмма показателей двухмерной минеральной плотности кости (МПК) поясничных позвонков L<sub>1</sub>–L<sub>4</sub> (50–59 лет)

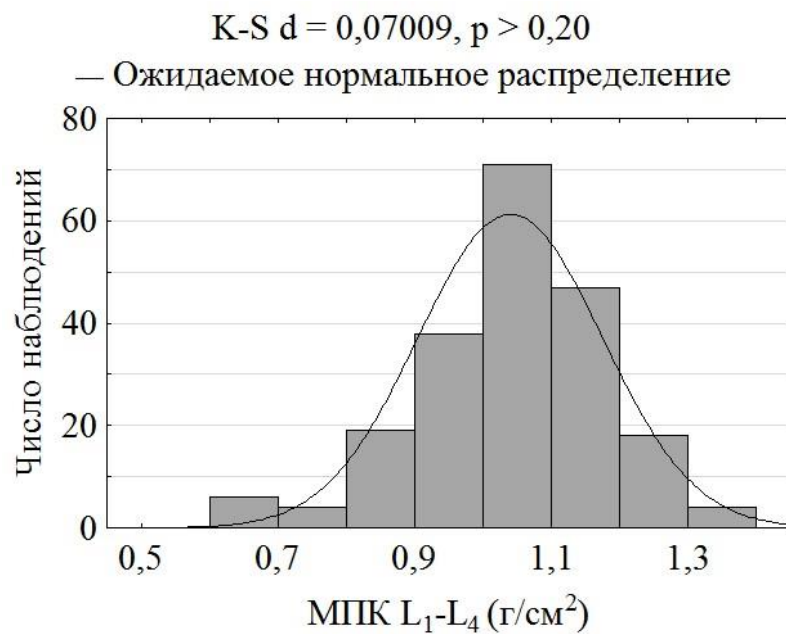


Рисунок 19. – Гистограмма показателей двухмерной минеральной плотности кости (МПК) поясничных позвонков L<sub>1</sub>–L<sub>4</sub> (60–69 лет)

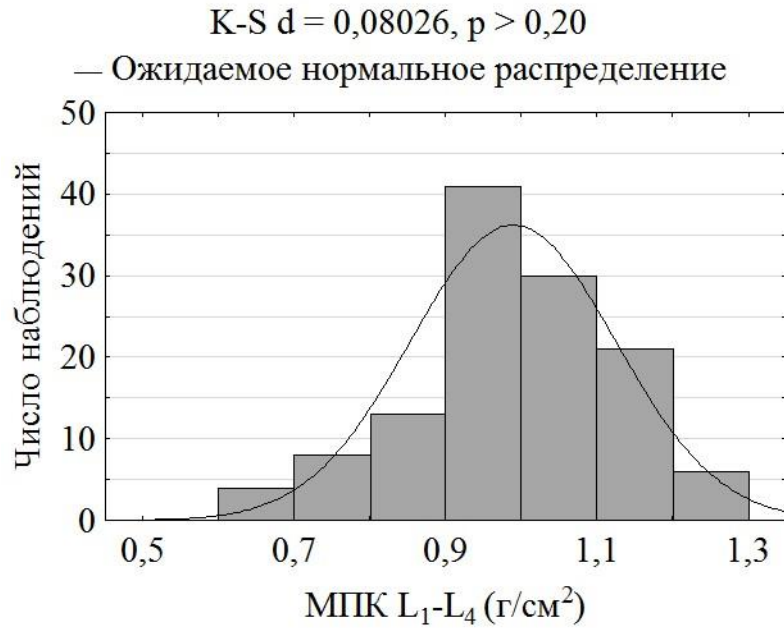


Рисунок 20. – Гистограмма показателей двухмерной минеральной плотности кости (МПК) поясничных позвонков L<sub>1</sub>–L<sub>4</sub> (70–79 лет)

На рисунках 21–27 приведены гистограммы показателей минеральной плотности шейки бедренной кости.

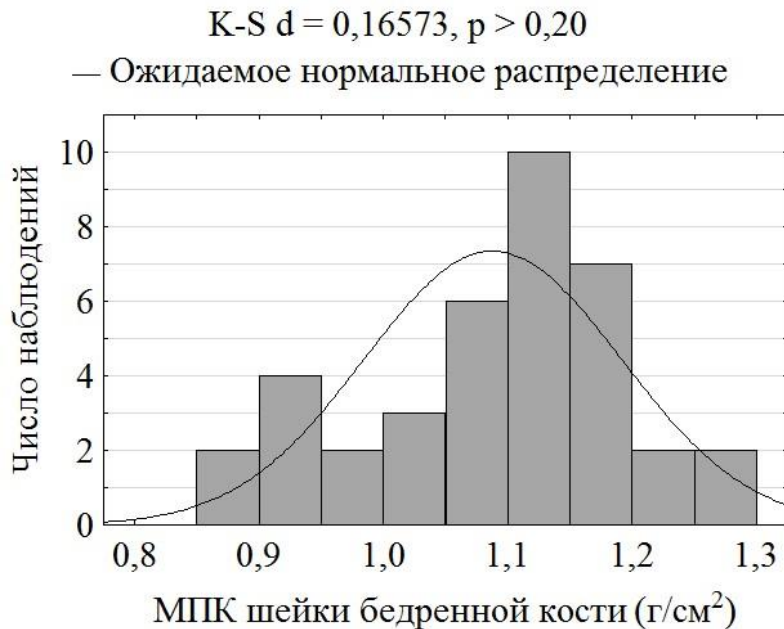


Рисунок 21. – Гистограмма показателей двухмерной минеральной плотности (МПК) шейки бедренной кости (16–19 лет)



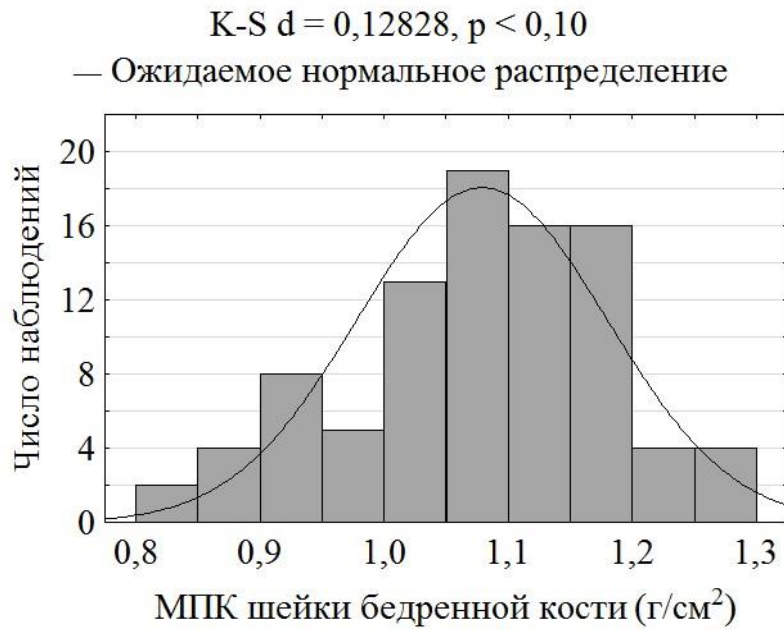


Рисунок 22. – Гистограмма показателей двухмерной минеральной плотности (МПК) шейки бедренной кости (20–29 лет)

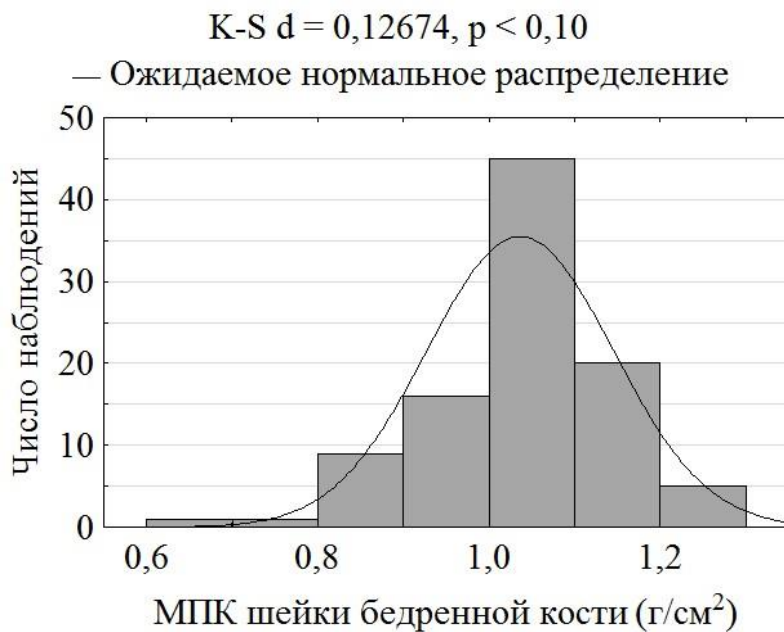


Рисунок 23. – Гистограмма показателей двухмерной минеральной плотности (МПК) шейки бедренной кости (30–39 лет)

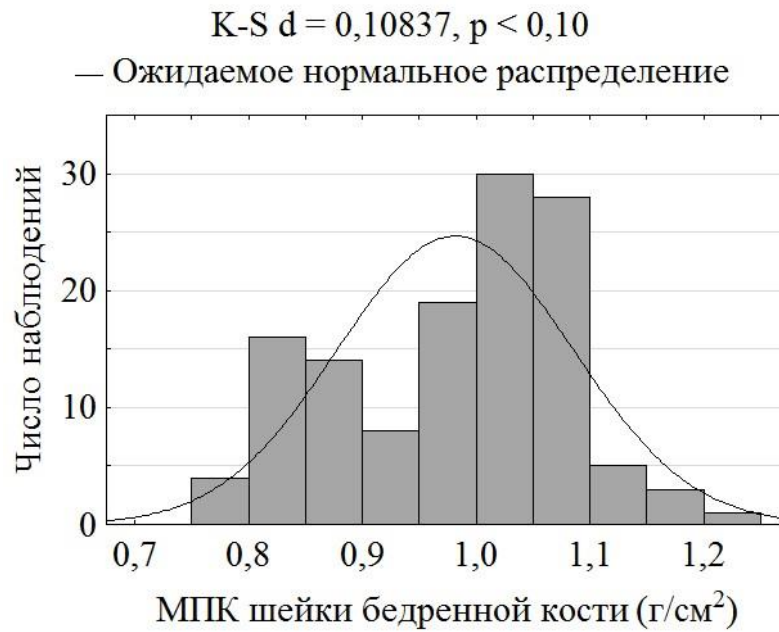


Рисунок 24. – Гистограмма показателей двухмерной минеральной плотности (МПК) шейки бедренной кости (40–49 лет)

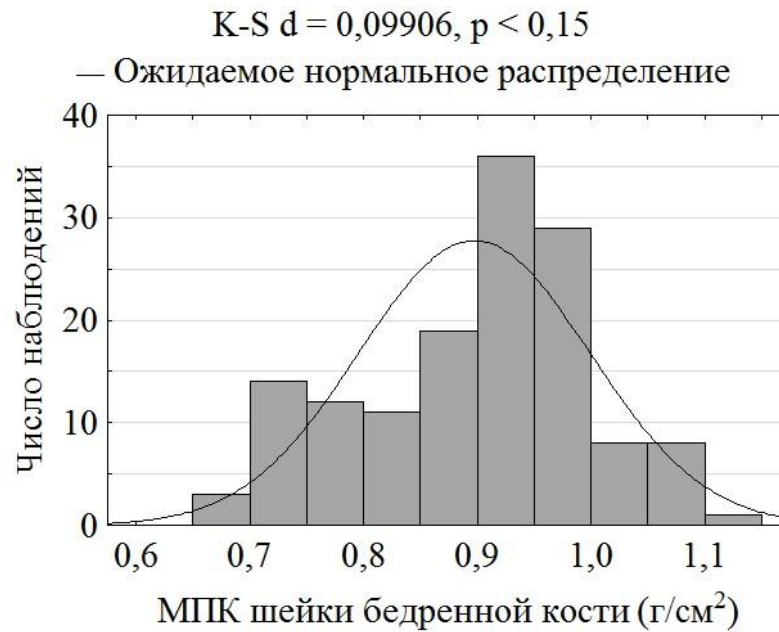


Рисунок 25. – Гистограмма показателей двухмерной минеральной плотности (МПК) шейки бедренной кости (50–59 лет)

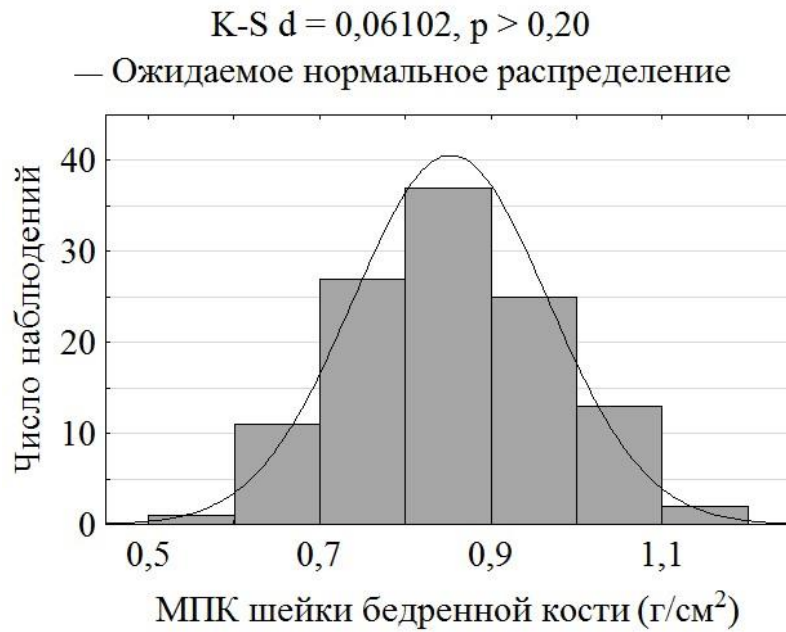


Рисунок 26. – Гистограмма показателей двухмерной минеральной плотности (МПК) шейки бедренной кости (60–69 лет)

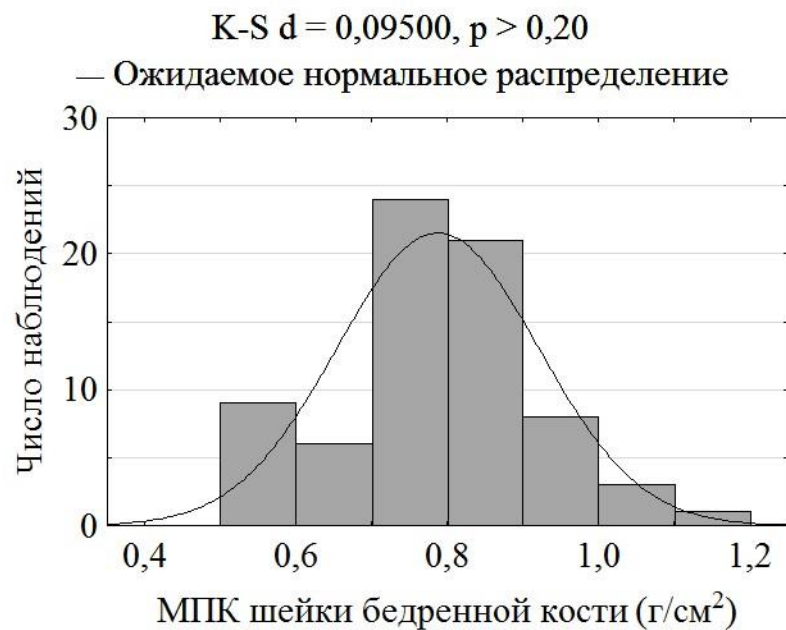


Рисунок 27. – Гистограмма показателей двухмерной минеральной плотности (МПК) шейки бедренной кости (70–79 лет)

Существует разница выходных данных минеральной плотности кости в зависимости от аппаратурно-программных комплексов, представленных различными производителями. Учитывая, что в практической деятельности среди костных денситометрических систем преобладают Lunar<sup>®</sup>, Hologic<sup>®</sup> и Norland<sup>®</sup>, был проведён перерасчёт для всех указанных денситометрических комплексов.

Стандартизация показателей МПК поясничных позвонков проводилась на основании нижеприведённых формул (12–14) [315, 334, 355].

Для денситометрической системы Lunar<sup>®</sup>: (12)

$$- \text{стандартизированная МПК} = 0,9683 \times (\text{МПК}_{\text{Lunar}} - 1,100) + 1,0436$$

Для денситометрической системы Hologic<sup>®</sup>: (13)

$$- \text{стандартизированная МПК} = 1,0550 \times (\text{МПК}_{\text{Hologic}} - 0,972) + 1,0436$$

Для денситометрической системы Norland<sup>®</sup>: (14)

$$- \text{стандартизированная МПК} = 0,9743 \times (\text{МПК}_{\text{Norland}} - 0,969) + 1,0436$$

При расчёте средних значений двухмерной минеральной плотности кости поясничных позвонков ( $L_1$ ,  $L_2$ ,  $L_3$ ,  $L_4$ ) и их стандартных отклонений были получены следующие показатели (таблицы 8–10). На основании результатов исследования была сформирована база данных, прошедшая процедуру государственной регистрации (номер свидетельства о государственной регистрации базы данных: 2014621556; опубликовано 20.12.2014).

Таблица 8. – Популяционные показатели двухмерной МПК поясничных позвонков (L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, L<sub>3</sub>, L<sub>4</sub>) женщин Кемеровской области в различных возрастных группах (Lunar® DXA Systems)

Средние значения МПК (г/см <sup>2</sup> ) и стандартные отклонения (SD)	Возраст, лет						
	16–19	20–29	30–39	40–49	50–59	60–69	70–79
МПК (L <sub>1</sub> )	1,025	1,079	1,078	1,043	0,980	0,923	0,884
SD (L <sub>1</sub> )	0,163	0,172	0,182	0,172	0,188	0,185	0,190
МПК (L <sub>2</sub> )	1,147	1,209	1,193	1,176	1,093	1,046	0,976
SD (L <sub>2</sub> )	0,164	0,182	0,178	0,182	0,185	0,177	0,180
МПК (L <sub>3</sub> )	1,154	1,231	1,219	1,189	1,126	1,087	1,035
SD (L <sub>3</sub> )	0,174	0,180	0,177	0,177	0,179	0,189	0,198
МПК (L <sub>4</sub> )	1,165	1,212	1,205	1,189	1,148	1,111	1,074
SD (L <sub>4</sub> )	0,160	0,163	0,166	0,166	0,163	0,177	0,175

Таблица 9. – Популяционные показатели двухмерной МПК поясничных позвонков (L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, L<sub>3</sub>, L<sub>4</sub>) женщин Кемеровской области в различных возрастных группах (Hologic® DXA Systems)

Средние значения МПК (г/см <sup>2</sup> ) и стандартные отклонения (SD)	Возраст, лет						
	16–19	20–29	30–39	40–49	50–59	60–69	70–79
МПК (L <sub>1</sub> )	0,903	0,953	0,952	0,920	0,862	0,810	0,774
SD (L <sub>1</sub> )	0,112	0,120	0,129	0,120	0,135	0,132	0,137
МПК (L <sub>2</sub> )	1,015	1,072	1,057	1,042	0,966	0,922	0,858
SD (L <sub>2</sub> )	0,113	0,129	0,126	0,129	0,132	0,125	0,128
МПК (L <sub>3</sub> )	1,022	1,092	1,081	1,054	0,996	0,960	0,912
SD (L <sub>3</sub> )	0,122	0,128	0,125	0,125	0,127	0,136	0,144
МПК (L <sub>4</sub> )	1,032	1,075	1,068	1,054	1,016	0,982	0,948
SD (L <sub>4</sub> )	0,109	0,112	0,115	0,115	0,112	0,125	0,123

Таблица 10. – Популяционные показатели двухмерной МПК поясничных позвонков (L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, L<sub>3</sub>, L<sub>4</sub>) женщин Кемеровской области в различных возрастных группах (Norland® DXA Systems)

Средние значения МПК (г/см <sup>2</sup> ) и стандартные отклонения (SD)	Возраст, лет						
	16–19	20–29	30–39	40–49	50–59	60–69	70–79
МПК (L <sub>1</sub> )	0,894	0,949	0,948	0,913	0,850	0,794	0,755
SD (L <sub>1</sub> )	0,125	0,134	0,143	0,134	0,147	0,143	0,147
МПК (L <sub>2</sub> )	1,016	1,077	1,061	1,044	0,962	0,915	0,845
SD (L <sub>2</sub> )	0,128	0,144	0,141	0,144	0,146	0,140	0,142
МПК (L <sub>3</sub> )	1,023	1,099	1,087	1,058	0,995	0,956	0,904
SD (L <sub>3</sub> )	0,137	0,144	0,141	0,140	0,141	0,150	0,157
МПК (L <sub>4</sub> )	1,034	1,080	1,073	1,058	1,017	0,980	0,943
SD (L <sub>4</sub> )	0,124	0,128	0,130	0,130	0,127	0,139	0,137

Регламент костной денситометрии позвоночника предусматривает необходимость оценки минеральной плотности кости не менее двух поясничных позвонков ( $L_1-L_2$ ,  $L_1-L_3$ ,  $L_1-L_4$ ,  $L_2-L_3$ ,  $L_2-L_4$ ,  $L_3-L_4$ ) [85]. Наибольшее распространение нашло использование показателей МПК второго–четвёртого ( $L_2-L_4$ ) или первого–четвёртого ( $L_1-L_4$ ) позвонков. Ниже приведены популяционные показатели МПК  $L_1-L_4$  и  $L_2-L_4$  женщин Кемеровской области (таблицы 11–13).

Таблица 11. – Популяционные показатели МПК поясничных позвонков женщин Кемеровской области  $L_1-L_4$  и  $L_2-L_4$  (Lunar<sup>®</sup> DXA Systems)

Показатель	Возраст, лет						
	16–19	20–29	30–39	40–49	50–59	60–69	70–79
Средние значения МПК $L_1-L_4$ (г/см <sup>2</sup> )	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
Средние значения МПК $L_2-L_4$ (г/см <sup>2</sup> )	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



Таблица 12. – Популяционные показатели МПК поясничных позвонков женщин Кемеровской области L<sub>1</sub>–L<sub>4</sub> и L<sub>2</sub>–L<sub>4</sub> (Hologic® DXA Systems)

Показатель	Возраст, лет						
	16–19	20–29	30–39	40–49	50–59	60–69	70–79
Средние значения МПК L <sub>1</sub> –L <sub>4</sub> (г/см <sup>2</sup> )	0,996	1,043	1,040	1,012	0,956	0,917	0,870
SD, L <sub>1</sub> –L <sub>4</sub>	0,115	0,125	0,124	0,128	0,132	0,131	0,133
Средние значения МПК L <sub>2</sub> –L <sub>4</sub> (г/см <sup>2</sup> )	1,025	1,081	1,068	1,051	0,990	0,955	0,906
SD, L <sub>2</sub> –L <sub>4</sub>	0,115	0,125	0,126	0,127	0,124	0,130	0,132

Таблица 13. – Популяционные показатели МПК поясничных позвонков женщин Кемеровской области L<sub>1</sub>–L<sub>4</sub> и L<sub>2</sub>–L<sub>4</sub> (Norland® DXA Systems)

Показатель	Возраст, лет						
	16–19	20–29	30–39	40–49	50–59	60–69	70–79
Средние значения МПК L <sub>1</sub> –L <sub>4</sub> (г/см <sup>2</sup> )	0,992	1,051	1,042	1,018	0,956	0,911	0,862
SD, L <sub>1</sub> –L <sub>4</sub>	0,129	0,138	0,139	0,137	0,140	0,143	0,146
Средние значения МПК L <sub>2</sub> –L <sub>4</sub> (г/см <sup>2</sup> )	1,024	1,085	1,074	1,053	0,991	0,950	0,897
SD, L <sub>2</sub> –L <sub>4</sub>	0,130	0,139	0,137	0,138	0,138	0,143	0,145

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.

Для детальной оценки возрастного распределения костной массы у женщин 16–39 лет был проведён расчёт медиан показателей МПК с годовыми интервалами (рисунок 28).

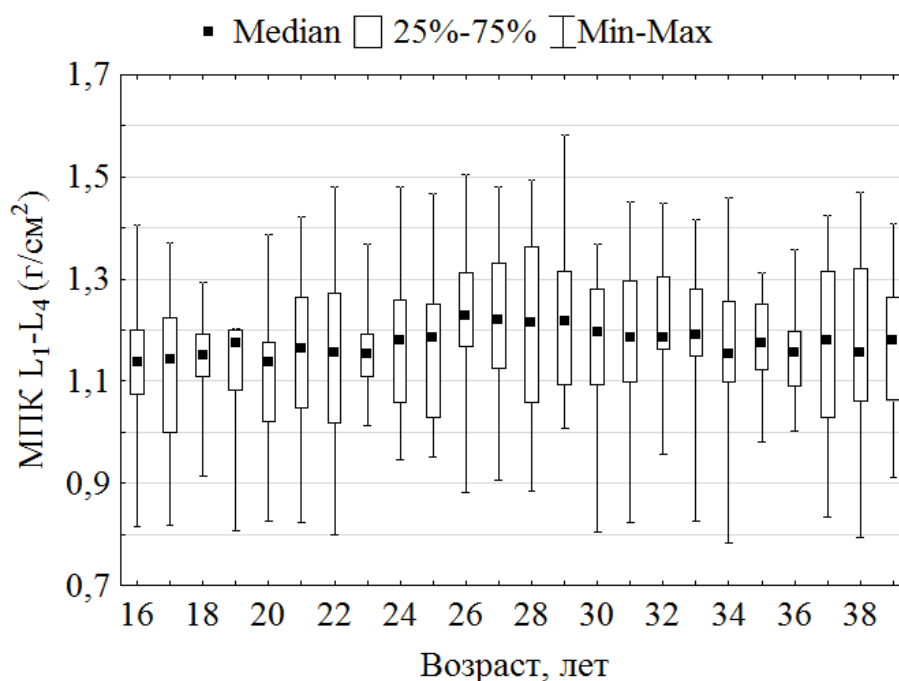


Рисунок 28. – Медианы показателей минеральной плотности кости (МПК) поясничных позвонков L<sub>1</sub>–L<sub>4</sub> у женщин в возрасте от 16 до 39 лет

При изучении динамики МПК L<sub>1</sub>–L<sub>4</sub> в группе 16–19 лет не было выявлено статистически значимых отличий. Критерий Краскела-Уоллиса (H) составил 0,16 (p = 0,9);  $\chi^2 = 1,9$  (p = 0,6).

Оценка динамической картины МПК L<sub>1</sub>–L<sub>4</sub> с 20 до 39 лет также не обнаружила статистически значимых отличий. Критерий Краскела-Уоллиса (H) составил 15,2 (p = 0,7);  $\chi^2 = 19,0$  (p = 0,5). Однако, начиная с периода 40–49 лет, возникает снижение уровня МПК поясничных позвонков. Возрастные изменения МПК L<sub>1</sub>–L<sub>4</sub> у женщин общей выборки представлены в таблице 14.

Таблица 14. – Возрастная динамика двухмерной МПК L<sub>1</sub>–L<sub>4</sub> у женщин Кузбасса

Показатели	Возраст, лет					
	20–29	30–39	40–49	50–59	60–69	70–79
Возрастная динамика МПК L <sub>1</sub> –L <sub>4</sub> (г/см <sup>2</sup> )	+0,051	–0,003	–0,030	–0,061	–0,043	–0,051
% изменения МПК (L <sub>1</sub> –L <sub>4</sub> )	+4,5 %	–0,3 %	–2,6 %	–5,3 %	–4,0 %	–4,9 %
Уровень стат. значимости, р	0,009	0,4	0,02	0,001	0,006	0,008

Примечание – р отражает уровень статистической значимости изменения минеральной плотности кости по отношению к предыдущей возрастной группе

Как видно из приведённой таблицы, после достижения пиковых значений минеральная плотность кости 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 L<sub>1</sub>–L<sub>4</sub>, связанное с постменопаузальной гипоэстрогенией, происходит после 50-летнего возраста.

Полученные результаты динамики МПК поясничных позвонков согласуются с ранее проведёнными исследованиями, в которых значимое падение уровня костной массы также определялось в течение пятого десятилетия жизни [133].

Обращает внимание неравномерность возрастного распределения показателей МПК L<sub>1</sub>–L<sub>4</sub> у женщин Кузбасса в группе 40–49 лет. При относительно стабильных значениях МПК в период 40–44 лет возникает

существенное снижение во второй половине данной декады. Критерий Краскела-Уоллиса (H) составил 20,6 ( $p = 0,01$ );  $\chi^2 = 21,1$  ( $p = 0,01$ ), что свидетельствует о статистически значимых колебаниях показателей костной массы поясничных позвонков в течение периода 40–49 лет.

В группе лиц 50–59 лет выявлено равномерное снижение МПК  $L_1-L_4$  на протяжении всего десятилетнего промежутка (рисунок 29). Критерий Краскела-Уоллиса (H) равен 25,4 ( $p = 0,002$ );  $\chi^2 = 17,5$  ( $p = 0,04$ ).

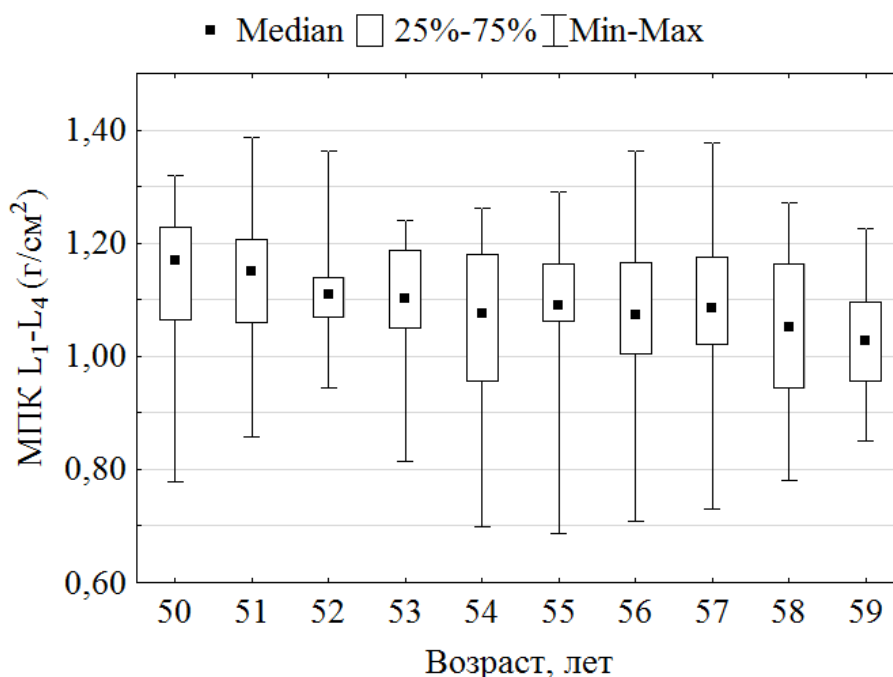


Рисунок 29. – Медианы показателей минеральной плотности кости (МПК) поясничных позвонков  $L_1-L_4$  у женщин в возрастной группе 50–59 лет

Падение уровня МПК поясничных позвонков при достижении периода менопаузы составляет 8 % относительно пиковых значений, соответствующих лицам 20–29-летнего возраста. В первое десятилетие постменопаузального периода средняя скорость снижения МПК  $L_1-L_4$  равна 0,061 г/см<sup>2</sup>. В дальнейшем потеря костной массы незначительно замедляется до 0,043 г/см<sup>2</sup> в период 60–69 лет и 0,051 г/см<sup>2</sup> с 70 до 79 лет. К возрасту 70–79 лет разница показателей минеральной плотности с пиковыми значениями достигает 16 %. Полученные данные согласуются с результатами

других исследований. Так, у женщин Тверской области после 50-летнего возраста уменьшение МПК поясничных позвонков составляет около  $5,6 \pm 2,1$  мг/см<sup>2</sup> в год (то есть 0,056 г/см<sup>2</sup> за десятилетний промежуток времени). При этом у лиц возрастного периода 45–55 лет скорость потери МПК поясничных позвонков особенно высока –  $14,8 \pm 6,2$  мг/см<sup>2</sup> в год [52].

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 [22, 52].

Остеоденситометрия жительниц Уральского региона, так же как и женщин Кемеровской области, осуществлялась системой Lunar®. Пик костной массы поясничных позвонков у жительниц Кузбасса наступает позднее, по сравнению с лицами Уральского региона (рисунок 30).

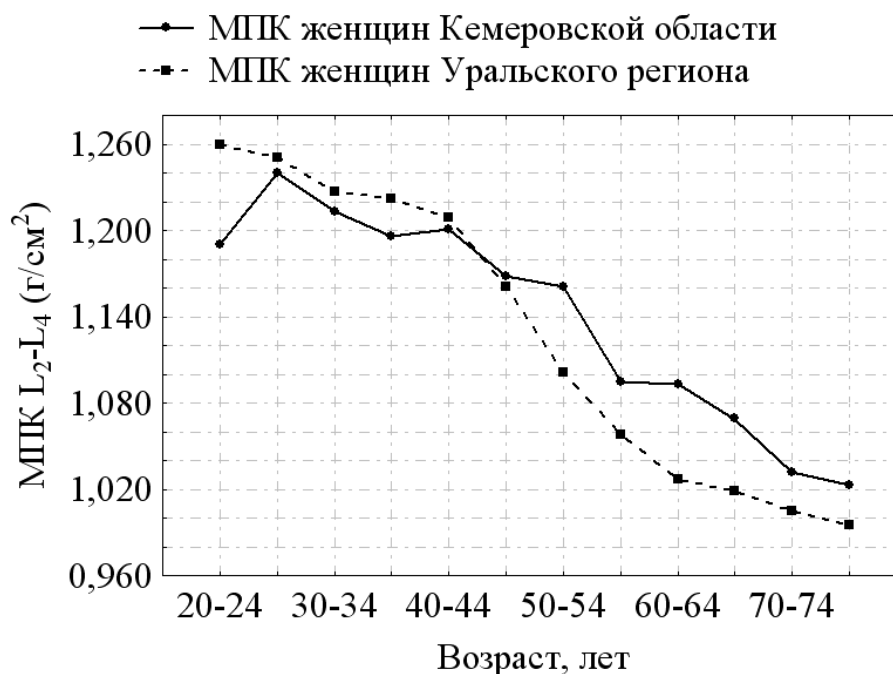


Рисунок 30. – Сравнительная оценка популяционных показателей минеральной плотности кости (МПК) поясничных позвонков женщин Кемеровской области и Уральского региона

В дальнейшем динамика популяционных показателей МПК L<sub>2</sub>–L<sub>4</sub> 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. Уровни статистической значимости различий МПК L<sub>2</sub>–L<sub>4</sub> женщин Кузбасса и Уральского региона представлены в таблице 15.

Таблица 15. – Статистическая значимость (р) различий минеральной плотности кости L<sub>2</sub>–L<sub>4</sub> женщин Кемеровской области и Уральского региона

	Возраст, лет											
	20–24	25–29	30–34	35–39	40–44	45–49	50–54	55–59	60–64	65–69	70–74	75–79
p	0,001	0,1	0,2	0,06	0,2	0,3	0,001	0,01	0,001	0,006	0,1	0,1

Остеоденситометрия у женщин Тверской области осуществлялась системой Norland<sup>®</sup>, в связи с чем для проведения сравнительной оценки МПК выполнялась стандартизация полученных результатов на основании ранее приведённых формул.

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 (рисунок 31).

После 40 лет сравнительная оценка показателей МПК L<sub>2</sub>–L<sub>4</sub> женщин обеих областей имеет неоднородную картину. Так, в возрастных группах 45–49 и 55–59 лет значения МПК жительниц Кузбасса находятся

ниже аналогичных показателей женщин Тверской области, в то время как в возрасте 40–44, 50–54 и после 60 лет достоверные отличия отсутствуют.

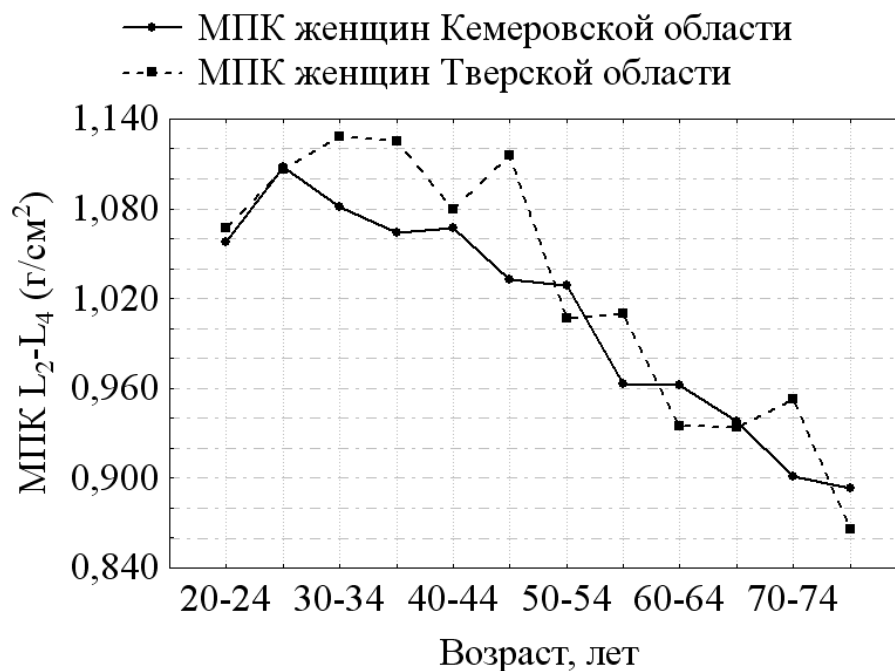


Рисунок 31. – Сравнительная оценка популяционных показателей минеральной плотности кости (МПК) поясничных позвонков женщин Кемеровской и Тверской областей

Уровни статистической значимости различий МПК поясничных позвонков женщин Кузбасса и Тверской области показаны в таблице 16.

Таблица 16. – Статистическая значимость (р) различий минеральной плотности кости L<sub>2</sub>–L<sub>4</sub> у женщин Кемеровской области и Тверской области

	Возраст, лет											
	20–24	25–29	30–34	35–39	40–44	45–49	50–54	55–59	60–64	65–69	70–74	75–79
p	0,3	0,4	0,05	0,03	0,2	0,001	0,2	0,01	0,2	0,4	0,1	0,1

Проведённый сравнительный анализ популяционных показателей минеральной плотности кости жительниц областей России, различных по

своим климато-географическим и экологическим характеристикам, продемонстрировал отличительные региональные особенности возрастной динамики костной массы. Данное обстоятельство подтверждает необходимость формирования популяционных баз данных МПК.

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® [266], сопоставление проводилось на основании показателей денситометрической системы указанного производителя (рисунок 32).

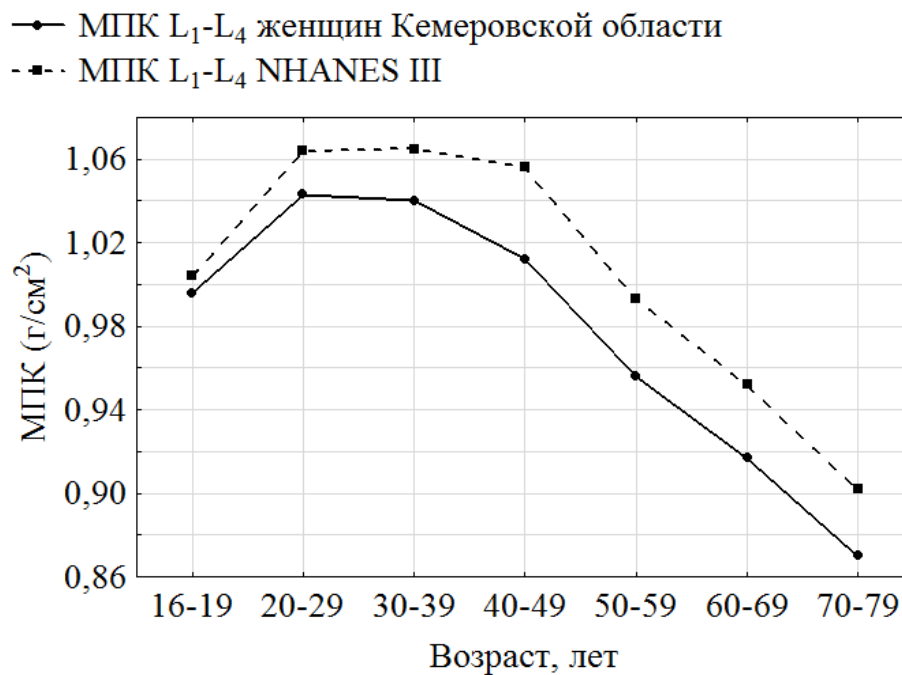


Рисунок 32. – Сравнительная оценка популяционных показателей минеральной плотности кости (МПК) поясничных позвонков женщин Кемеровской области и референтных значений базы данных NHANES III

В группах 16–19 и 20–29 лет не было определено различий уровня МПК поясничных позвонков. Начиная с возраста 30–39 лет, выявлены статистически значимые отличия средних значений МПК L<sub>1</sub>–L<sub>4</sub>, за исключением группы женщин 70–79 лет. Вероятно, отсутствие разницы показателей у лиц данного возраста может быть связано с численным



неравенством двух сравниваемых выборок. Уровни статистической значимости различий МПК L<sub>1</sub>–L<sub>4</sub> женщин Кемеровской области и показателей NHANES III представлены в таблице 17.

Таблица 17. – Статистическая значимость (p) различий минеральной плотности кости L<sub>1</sub>–L<sub>4</sub> женщин Кемеровской области и показателей NHANES III

	Возраст, лет						
	16–19	20–29	30–39	40–49	50–59	60–69	70–79
p	0,5	0,06	0,02	0,001	0,001	0,007	0,07

В связи с тем, что начиная с возраста 30 лет значения МПК поясничных позвонков жительниц Кузбасса разнятся с референтными данными NHANES III, был выполнен расчёт Z-критериев для каждой возрастной группы. В таблице 18 представлены показатели МПК L<sub>1</sub>–L<sub>4</sub>, соответствующие Z-критериям, равным –1 и –2.

Таблица 18. – Сопряжённость Z-критериев и показателей минеральной плотности кости (МПК) L<sub>1</sub>–L<sub>4</sub> у женщин Кузбасса

Показатель	Возраст, лет			
	16–19	20–29	30–39	40–49
Среднее популяционное значение МПК (г/см <sup>2</sup> )	1,126	1,177	1,174	1,144
МПК при Z-критерии = –1	0,960	1,000	0,998	0,964
МПК при Z-критерий = –2	0,794	0,823	0,822	0,784

Учитывая, что значения МПК поясничных позвонков 20–29-летних жительниц Кемеровской области 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.

Используя T-критерий, было выявлено, что средние значения МПК L<sub>1</sub>–L<sub>4</sub> в возрастной группе 50–59 лет находятся на уровне остеопенической границы (T-критерий –1 для системы Lunar® соответствует МПК L<sub>1</sub>–L<sub>4</sub> 1,085 г/см<sup>2</sup>), а начиная с 60-летнего возраста средний уровень МПК L<sub>1</sub>–L<sub>4</sub> соответствует остеопении, что согласуется с результатами других исследований [22].

Важно отметить, что NHANES III не учитывает особенностей переходного периода, предшествующего менопаузе, у женщин возрастной группы 40–49 лет. Первые признаки инволюционных изменений гормонального профиля начинают возникать ещё до менопаузы в позднем репродуктивном периоде [67, 220]. 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 МПК 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 L<sub>1</sub>–L<sub>4</sub> у женщин 40–49 лет выявило статистически значимую обратную связь ( $r = -0,44$ ;  $p = 0,001$ ).

Значения МПК  $L_1-L_4$  на отрезке 40–44 лет были близки к показателям 30–39-летних женщин, составляя  $1,159 \pm 0,124$  г/см<sup>2</sup>. В то же время у лиц 45–49 лет средняя величина МПК  $L_1-L_4$  соответствовала  $1,129 \pm 0,139$  г/см<sup>2</sup>, что приближено к уровню МПК женщин, находящихся в возрастной группе 50–54 года (рисунки 33–34).

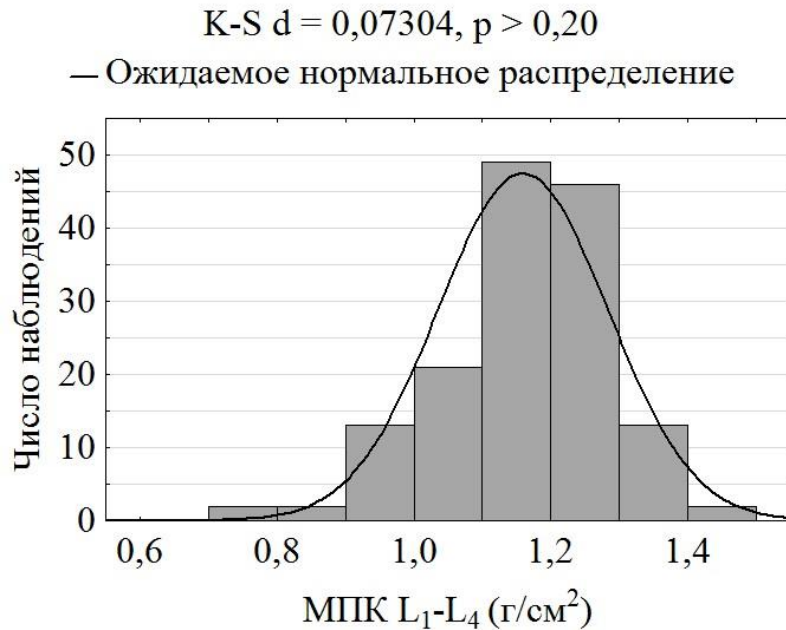


Рисунок 33. – Гистограмма МПК  $L_1-L_4$  у женщин 40–44 лет

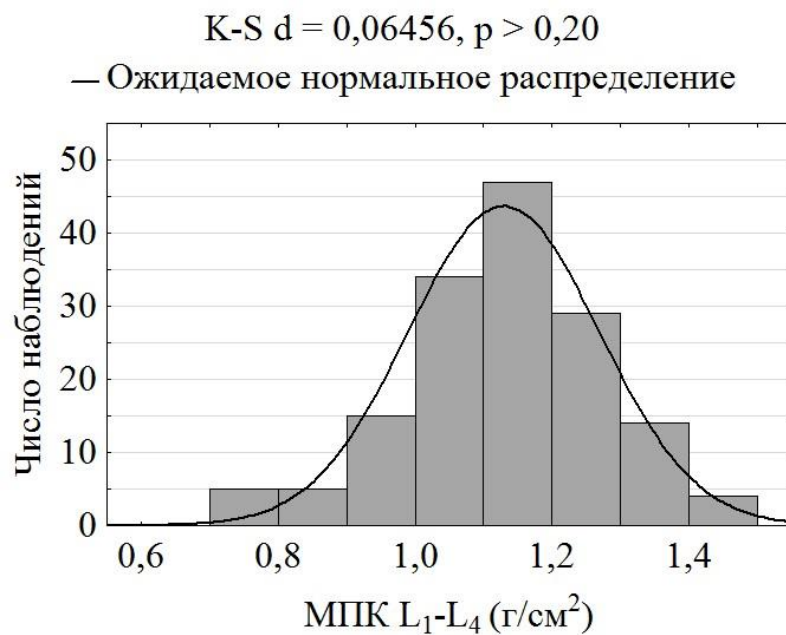


Рисунок 34. – Гистограмма МПК  $L_1-L_4$  у женщин 45–49 лет

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 – рисунки 35–36.

Увеличение ФСГ свидетельствует о вхождении женщины в период менопаузального перехода. В результате МПК у лиц, находящихся в указанном периоде жизненного цикла, близка к уровню МПК женщин постменопаузального периода.

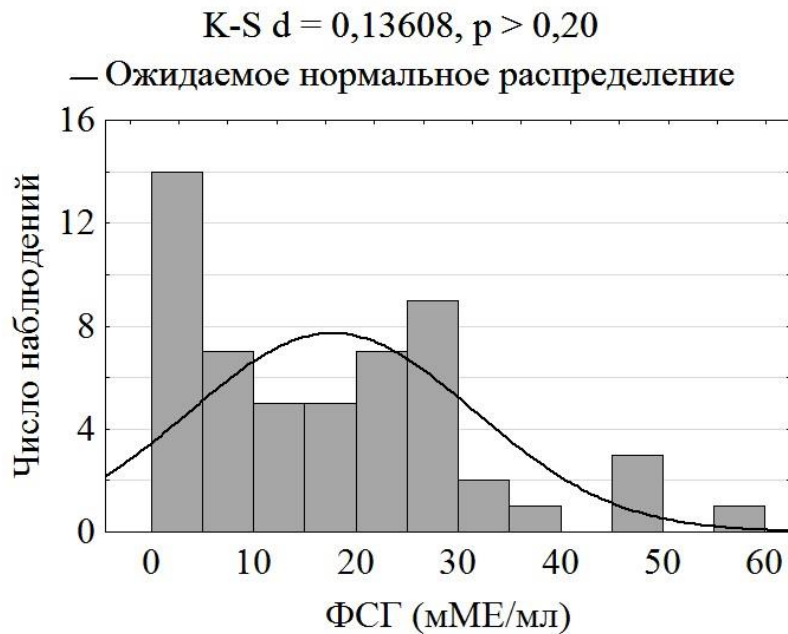


Рисунок 35. – Гистограмма показателей ФСГ у женщин 40–44 лет

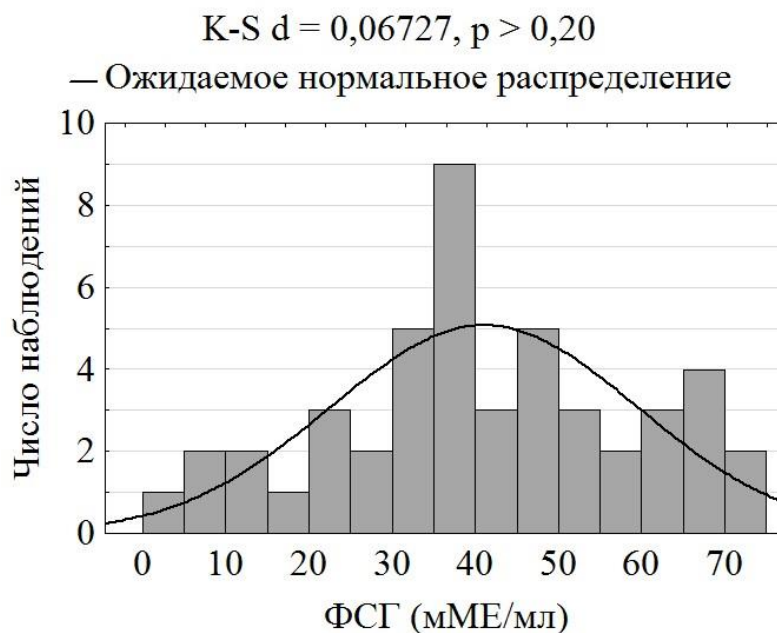


Рисунок 36. – Гистограмма показателей ФСГ у женщин 45–49 лет

Для изучения изменений МПК в зависимости от показателей ФСГ у женщин, находящихся в периоде менопаузального перехода, был использован метод бинарной логистической регрессии с последующим ROC-анализом.

Границей бинарной классификации было выбрано значение МПК поясничных позвонков, соответствующее начальным проявлениям остеопении (Т-критерий  $-1$ ). Статистическая обработка полученных результатов определила оптимальный порог отсечения (cut-off value) для ФСГ, равный 34,7 мМЕ/мл.

Отношение шансов (OR, odds ratio) 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 оценки связи Т-критерия и риска возникновения переломов у женщин в периоде менопаузального перехода в возрасте до 50 лет.

### 3.2 Показатели минеральной плотности шейки бедренной кости

Помимо минеральной плотности костной ткани поясничных позвонков, важной характеристикой, на основании которой оценивают риск переломов, является МПК шейки бедренной кости (Neck). Именно этот показатель используется в прогностической модели FRAX.

При изучении популяционных значений МПК (BMD) данной локализации, как и в случае с остеоденситометрией поясничного отдела позвоночника, проводилась стандартизация полученных результатов на основании нижеприведённых формул (15–16) [315, 334, 355]:

$$BMD_{(Hologic)} = 0,8638 \times BMD_{(Lunar)} - 0,039 \quad (15)$$

$$BMD_{(Norland)} = \frac{0,8638 \times BMD_{(Lunar)} - 0,027}{0,906} \quad (16)$$

Пик минеральной плотности шейки бедренной кости у жительниц Кемеровской области соответствует возрастному периоду 16–19 лет (таблица 19).

Таблица 19. – Популяционные показатели двухмерной минеральной плотности шейки бедренной кости (Neck) женщин Кемеровской области в различных возрастных группах

Тип DXA Systems	Среднее МПК (Neck) и стандартное отклонение (г/см <sup>2</sup> )	Возраст, лет						
		16–19	20–29	30–39	40–49	50–59	60–69	70–79
Lunar®	МПК	1,088	1,079	1,036	0,982	0,898	0,853	0,787
	SD	0,103	0,101	0,109	0,104	0,101	0,114	0,133
Hologic®	МПК	0,901	0,893	0,856	0,809	0,736	0,698	0,641
	SD	0,089	0,087	0,094	0,089	0,087	0,099	0,115
Norland®	МПК	1,007	0,999	0,958	0,906	0,826	0,783	0,721
	SD	0,098	0,096	0,104	0,099	0,097	0,109	0,127

Для детальной оценки распределения МПК шейки бедра в возрастной группе 16–19 лет был проведён расчёт медиан минеральной плотности с годовыми интервалами (рисунок 37).

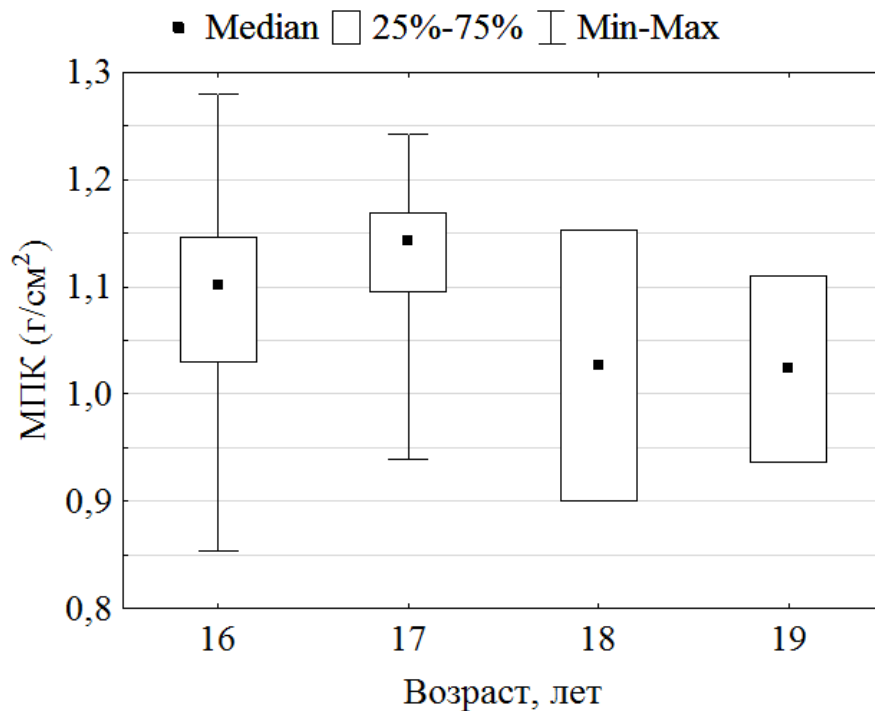


Рисунок 37. – Медианы показателей минеральной плотности (МПК) шейки бедренной кости (16–19 лет)

При изучении динамической картины минеральной плотности шейки бедренной кости в возрастной группе 16–19-летних не было выявлено статистически значимых отличий. Критерий Краскела-Уоллиса (H) составил 1,87 ( $p = 0,6$ );  $\chi^2 = 0,15$  ( $p = 0,9$ ). Пиковые значения костной массы в указанной области скелета соответствуют 16–17 годам. В дальнейшем отмечается неуклонное снижение уровня минеральной плотности костной ткани (рисунок 38).

После достижения пиковых значений МПК шейки бедренной кости в возрасте 16–17 лет до 30-летнего возраста наблюдается плато уровня костной массы. Затем отмечается статистически значимое снижение показателей. При этом максимальная потеря МПК (BMD) в шейке бедра, как и в области поясничных позвонков, приходится на постменопаузальный период.



$F(6, 676) = 91,126, p = 0,0001$   
ДИ 95 %

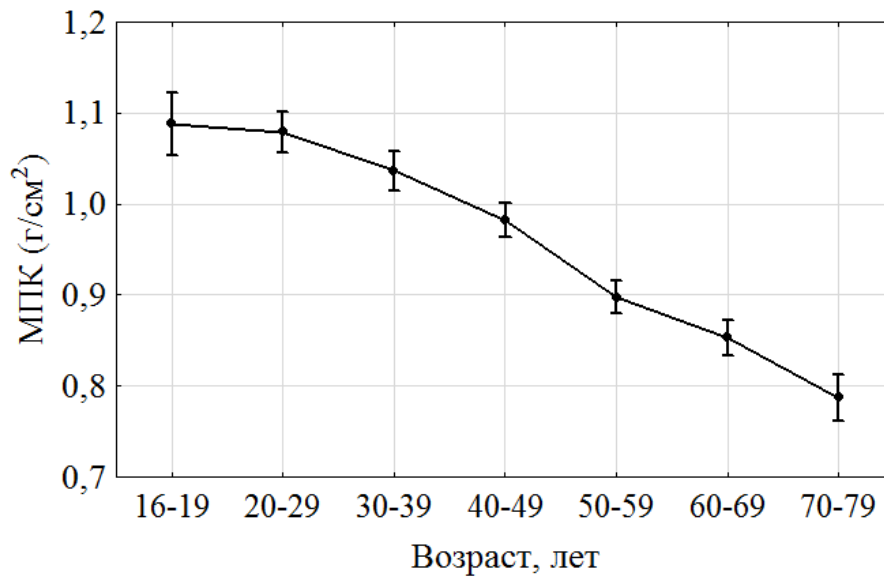


Рисунок 38. – Результаты дисперсионного анализа изменения уровня МПК шейки бедра у женщин Кемеровской области в различные возрастные периоды

Результаты возрастной динамики МПК шейки бедра представлены в таблице 20.

Таблица 20. – Возрастная динамика минеральной плотности (МПК) шейки бедренной кости (Neck) у женщин Кузбасса

Показатель	Возраст, лет					
	20–29	30–39	40–49	50–59	60–69	70–79
Возрастная динамика МПК Neck (г/см²)	–0,009	–0,043	–0,054	–0,084	–0,045	–0,066
% изменения МПК (Neck)	–0,8 %	–4,0 %	–5,2 %	–8,5 %	–5,0 %	–7,7 %
Уровень стат. значимости (p)	0,3	0,003	0,001	0,001	0,001	0,001

Примечание – p отражает уровень статистической значимости изменения минеральной плотности кости (МПК) по отношению к предыдущей возрастной группе

Уменьшение показателей минеральной плотности шейки бедренной кости при наступлении менопаузы составляет 9,9 % относительно пика МПК (возрастная группа 16–19 лет). К 70-летнему возрасту разница достигает 27,6 %.

Сравнение результатов остеоденситометрии шейки бедренной кости женщин Кузбасса и Уральского региона в возрастной группе от 20 до 39 лет не выявило статистически значимых различий. После достижения 40-летнего возраста уровень МПК шейки бедра у представительниц Кемеровской области находится достоверно ниже вплоть до 65-летнего возраста (рисунок 39).

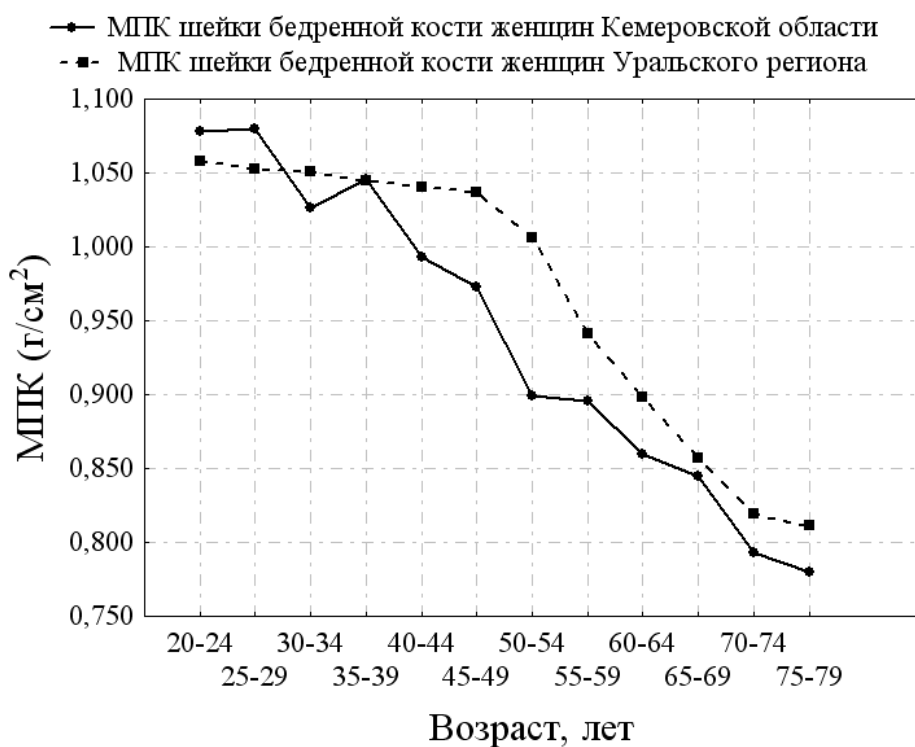


Рисунок 39. – Сравнительная оценка популяционных показателей минеральной плотности (МПК) шейки бедренной кости женщин Кузбасса и Уральского региона

Исследование МПК шейки бедренной кости у лиц обоих регионов осуществлялось системой Lunar<sup>®</sup>. Уровни статистической значимости различий МПК шейки бедра приведены в таблице 21.

Таблица 21. – Статистическая значимость (p) различий минеральной плотности (МПК) шейки бедренной кости у женщин Кузбасса и Уральского региона

	Возраст, лет											
	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75 и старше
p	0,1	0,05	0,1	0,4	0,001	0,001	0,001	0,001	0,005	0,2	0,08	0,08

При сравнении МПК Neck женщин Кемеровской области с данными NHANES III в возрасте с 16 до 49 лет не было выявлено различий ( $p > 0,05$ ) – рисунок 40.

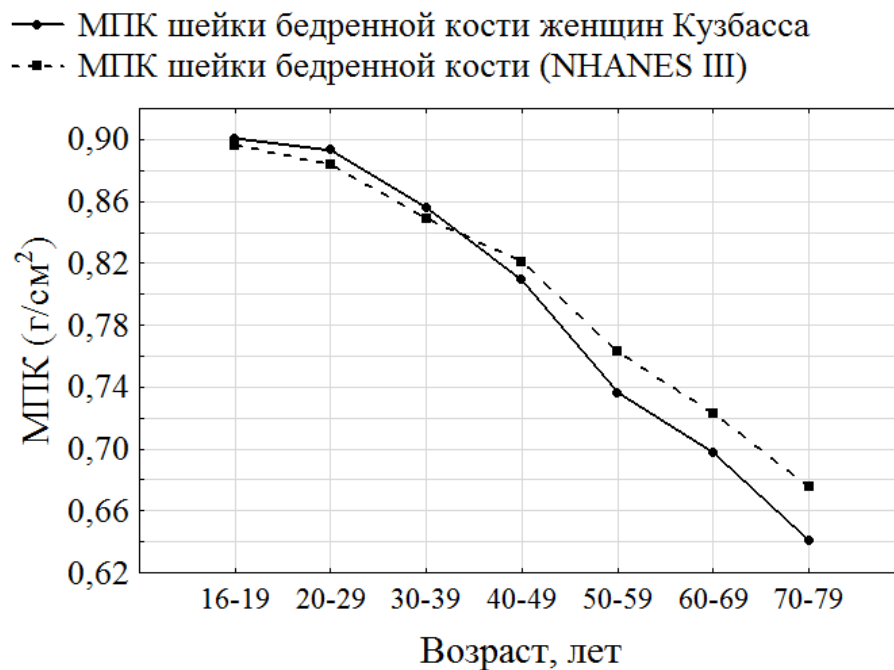


Рисунок 40. – Сравнительная оценка популяционных показателей минеральной плотности (МПК) шейки бедренной кости женщин Кемеровской области и референтных значений базы данных NHANES III

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 ( $p = 0,01$ ). Сравнение в данном случае, как и при оценке МПК позвонков, проводилось на основании результатов, полученных при использовании денситометрической системы Hologic®.

В связи с тем, что значения МПК шейки бедренной кости у жительниц Кемеровской области вплоть до наступления менопаузы совпадают с аналогичными показателями, составляющими базу данных NHANES III, расчёт Z- и T-критериев для шейки бедренной кости должен проводиться на основании референтных данных, заложенных в NHANES III.

### 3.3 Система стандартизации показателей минеральной плотности кости с учётом региональных особенностей

В настоящее время для проведения полноценной диагностики необходимо применять современные компьютерные технологии. Поэтому с целью оценки МПК и расчёта Z-критериев для поясничного отдела позвоночника у женщин Кемеровской области был разработан алгоритм, включающий последовательность нескольких этапов (рисунок 41).

Первый этап. На «входе» системы происходит определение абсолютных показателей минеральной плотности кости методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии с помощью одной из денситометрических систем.

Второй этап. В процессе обработки информации используются стандарты и оценочные таблицы или компьютерная программа для интерпретации полученных абсолютных значений МПК. Обработка введённых показателей осуществляется в зависимости от денситометрической системы и возраста женщины.

Третий этап. На «выходе» выводятся значения Z-критериев, на основании которых делается заключение о соответствии минеральной

плотности кости одному из вариантов: показатели МПК «в пределах ожидания для соответствующего возраста» или показатели МПК «ниже ожидаемого для соответствующего возраста».

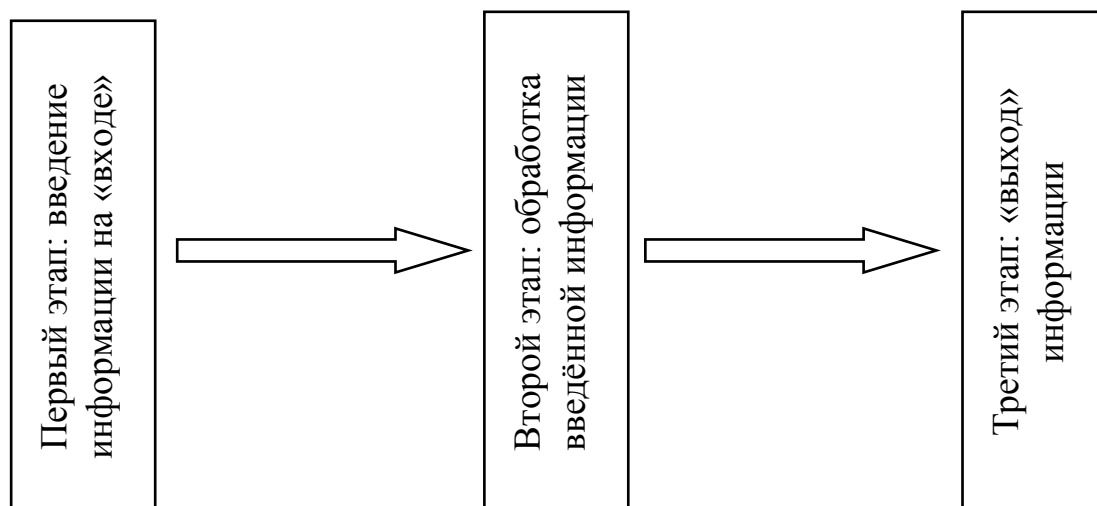


Рисунок 41. – Алгоритм оценки минеральной плотности кости

Представленный алгоритм лёг в основу прикладной компьютерной программы «Standart LS» (Россия), позволяющей стандартизировать и оценивать показатели МПК в зависимости от денситометрической системы (рисунок 42). Выходными данными программы «Standart LS» являются значения Z-критериев, учитывающие региональные особенности.

Программа написана на языке C++ и предназначена для операционных систем Windows Microsoft 9x/NT/2000/Vista/7.0. Объём программы составляет 8,06 Мб. Алгоритм компьютерной программы также состоит из трёх этапов: «на входе» вводятся фамилия, имя, отчество, возраст обследуемой, затем – тип денситометрической системы, которой проводилось сканирование и абсолютные показатели МПК для различных областей исследования (поясничные позвонки:  $L_1$ ,  $L_2$ ,  $L_3$ ,  $L_4$ ,  $L_1-L_4$ ,  $L_2-L_4$ ).

StandartLS

Ф.И.О. ID

Возраст 42

Hologic  Lunar  Norland

L1	1,096
L2	1,141
L3	1,174
L4	1,204
L1-L4	1,154
L2-L4	1,173

Учреждение ККДЦ

Врач Захаров И.С.

Вычислить

Рисунок 42. – Внешний вид программы «Standart LS»

После компьютерной обработки «на выходе» выводятся показатели Z-критериев для каждой области исследования. Дается заключение согласно рекомендациям Международного общества клинической денситометрии (рисунок 43).

Результаты

ККДЦ  
 Ф.И.О. ID  
 Возраст: 42 года  
 Денситометрическая система: Lunar

Показатели Z-критериев:  
 L1: +0,31  
 L2: -0,19  
 L3: -0,08  
 L4: +0,09  
 L1-L4: +0,06  
 L2-L4: -0,07

Заключение: Показатели минеральной плотности кости в пределах ожидания для данного возраста.

03.12.2014  
 Врач: Захаров И.С.

Рисунок 43. – Результаты обработки показателей МПК, проведенной программой «Standart LS»

Представленная компьютерная программа получила государственную регистрацию (номер свидетельства о государственной регистрации программы для ЭВМ: 2014662120; опубликовано 20.12.2014).

### Резюме

Используя рентгеновскую костную денситометрию, были выявлены характерные особенности минеральной плотности кости у женщин Кемеровской области. Максимальные значения МПК поясничных позвонков у жительниц Кузбасса формируются к возрасту 26–29 лет, после чего в течение следующего десятилетнего интервала держатся на относительно постоянном уровне. В период с 40 до 49 лет отмечается потеря костной массы, при этом заметна возрастная неравномерность распределения показателей МПК. При относительно стабильных значениях МПК с 40 до 44 лет возникает её существенное снижение в возрасте 45–49 лет. Выраженное падение уровня МПК указанного отдела скелета происходит после 50-летнего возраста.

Уменьшение МПК поясничных позвонков к возрасту 50 лет составляет 8 % относительно максимальных показателей. К 70-летнему возрасту разница с пиковыми значениями достигает 16 %.

Сравнительный анализ показателей двухмерной МПК поясничного отдела позвоночника женщин Кемеровской области с рядом популяционных баз МПК других регионов России, а также с референтными значениями Национального обзорного исследования по здоровью и питанию США (NHANES III) продемонстрировал отличительные особенности возрастной динамики МПК у женщин Кузбасса. Это привело к необходимости разработки стандартов МПК с целью проведения корректной интерпретации результатов остеоденситометрии с учётом региональных особенностей.

Для оценки МПК и расчёта Z-критериев разработан диагностический алгоритм, на основе которого была написана компьютерная программа, позволяющая стандартизировать и оценивать показатели МПК в зависимости от денситометрической системы с учётом популяционных особенностей.

Пиковые значения минеральной плотности шейки бедренной кости у жительниц Кемеровской области соответствуют возрастному периоду 16–19 лет, после чего отмечается падение уровня костной массы в данном отделе скелета. Снижение показателей МПК шейки бедренной кости при наступлении менопаузы составляет 9,9 % относительно пика МПК. К 70-летнему возрасту разница уровня минеральной плотности с пиковыми значениями достигает 27,6 %. Сравнение МПК шейки бедра женщин Кемеровской области с популяционной базой данных белых жительниц США в возрастных группах с 16 до 49 лет не выявило статистически значимых различий. Однако после наступления менопаузы уровень МПК жительниц Кузбасса имел более низкие значения. В связи с тем, что максимальные уровни двух популяционных баз МПК совпадают, расчёт Z- и T-критериев для указанного отдела должен проводиться на основании референтных значений NHANES III.

У женщин до 50 лет, находящихся в периоде менопаузального перехода с показателями фолликулостимулирующего гормона выше порогового уровня 34,7 мМЕ/мл, имеется статистически значимый риск развития остеопенических изменений.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о популяционных особенностях МПК женщин Кемеровской области, а разработанные региональные стандарты позволят повысить качество проводимой диагностики остеопоротических изменений в различные возрастные периоды.



## ГЛАВА 4. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОЛИЧЕСТВЕННОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ В КОМПЛЕКСНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ОСТЕОПОРОЗА У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

### 4.1 Дополнительные аспекты лучевой семиотики остеопороза

Следствием потери костной массы являются остеопоротические (низкоэнергетические) переломы, в том числе компрессионные переломы тел позвонков, распространённость которых в различных популяциях составляет от 2,9 до 25,3 % [119]. При этом оценка эпидемиологии переломов позвоночника сопряжена с трудностями в связи со скудностью клинических проявлений при невыраженных деформациях позвонков. В то же время повторные переломы данной локализации могут приводить к инвалидизации, что свидетельствует о медицинской, социальной и экономической значимости данного осложнения остеопороза.

Несмотря на существующие методы прогнозирования, проблема увеличения распространённости остеопороза остаётся открытой, а вопросы оценки риска возникновения остеопоротических переломов требуют поиска новых методологических решений.

Прочность кости определяется различными параметрами, среди которых одним из ведущих является минеральная плотность костной ткани. Снижение МПК приводит к возрастанию риска переломов [332].

На начальных этапах формирования остеопороза возникает снижение минеральной плотности трабекулярной (губчатой) кости, затем – кортикальной (компактной). В литературе представлен ряд исследований, посвящённых оценке риска переломов с учётом минеральной плотности трабекулярной костной ткани [178, 196], при этом прочность кости во многом зависит от ее кортикальной части.

Критерии оценки результатов рентгеновской денситометрии регламентированы Международным обществом клинической денситометрии. В то же время отсутствуют общепринятые принципы интерпретации результатов КТ-остеоденситометрии и прогностические критерии при оценке риска остеопоротических переломов. Как правило, в настоящее время руководствуются рекомендациями американских радиологических обществ [166].

В исследовании осуществлён поиск дополнительных лучевых критериев остеопоротических изменений путём проведения КТ-остеоденситометрии – проанализирована диагностическая значимость билатеральной асимметрии МПК тел позвонков.

На основании результатов остеоденситометрии, выполненной у женщин II группы методом количественной компьютерной томографии, были рассчитаны индексы билатеральной асимметрии минеральной плотности кости (ИА МПК) поясничных позвонков. 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 (рисунок 44).

ID: 13.10.07-15:41:36-DST-1.3.12.2.1107.5.1.4.39693  
 \* 05.07.1947  
 Study 1  
 1 IMA

**Osteo - Evaluation Result of L2**

13.10.07-15:41:36-DST-1.3 Female, 66 Years  
 603 IMA 2, 07-Oct-2015; 43:51

Bone Mineral Density of L2 [mg Ca-HA /ml] ( and Pixel Standard

	Left	Right	Total
Trabecular	56.8 (52.8)	77.9 (44.4)	67.6 (49.8)
Cortical	253.2 (131.0)	212.9 (71.4)	233.9 (108.6)

W: 50  
 C: 200

Рисунок 44. – Результаты КТ-остеоденситометрии, используемые при расчёте индекса билатеральной асимметрии МПК

Ниже продемонстрирован расчёт индексов билатеральной асимметрии МПК костной ткани на основании данных, представленных на рисунке 4.1.

ИА МПК трабекулярной кости составил:

$$\frac{77,9}{56,8} = 1,37$$

ИА МПК кортикальной костной ткани был равен:

$$\frac{253,2}{212,9} = 1,19$$

В изучаемых возрастных подгруппах имелось нормальное распределение показателей ККТ. На рисунках 45–48 приведены гистограммы показателей минеральной плотности трабекулярной костной ткани II–IV поясничных позвонков: ось абсцисс отражает значения трёхмерной МПК L<sub>2</sub>–L<sub>4</sub>, ось ординат – число наблюдений.

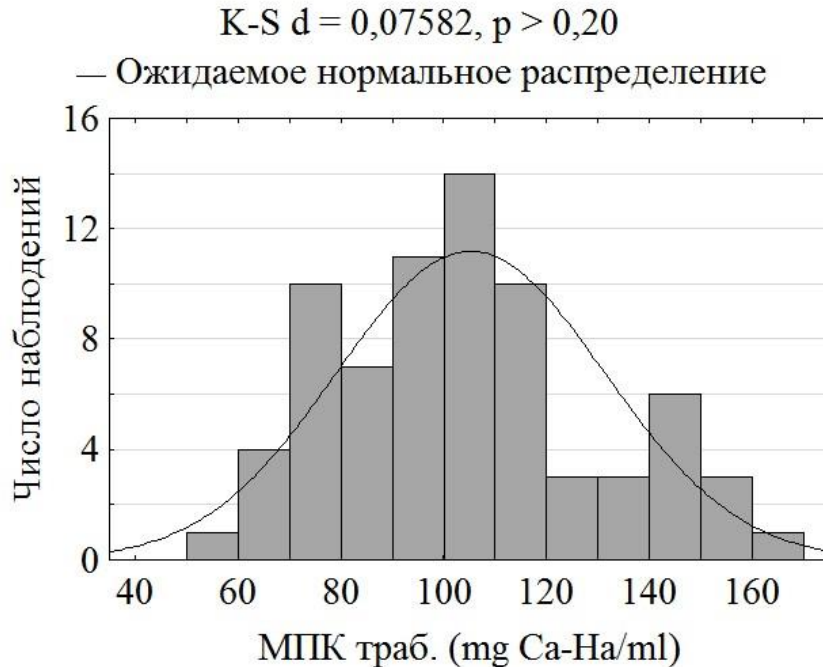


Рисунок 45. – Гистограмма показателей трёхмерной минеральной плотности трабекулярной кости L<sub>2</sub>–L<sub>4</sub> в возрастной группе 50–59 лет

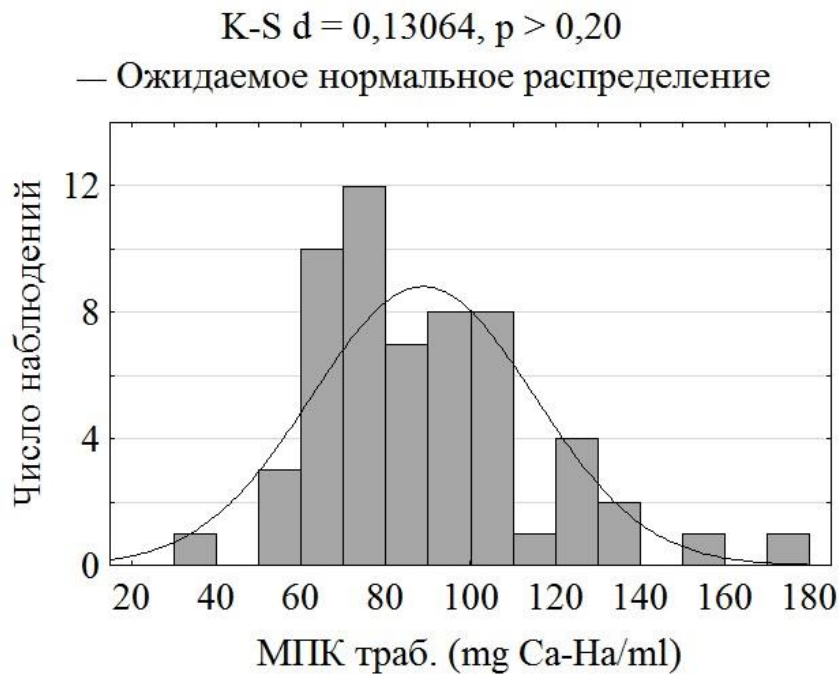


Рисунок 46. – Гистограмма показателей трёхмерной минеральной плотности трабекулярной кости  $L_2$ – $L_4$  в возрастной группе 60–69 лет

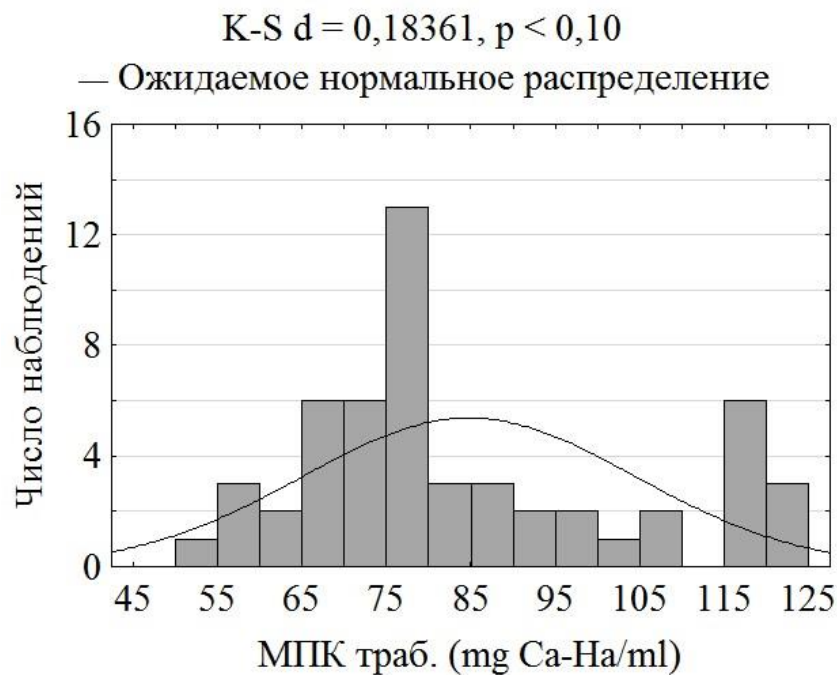


Рисунок 47. – Гистограмма показателей трёхмерной минеральной плотности трабекулярной кости  $L_2$ – $L_4$  в возрастной группе 70–79 лет

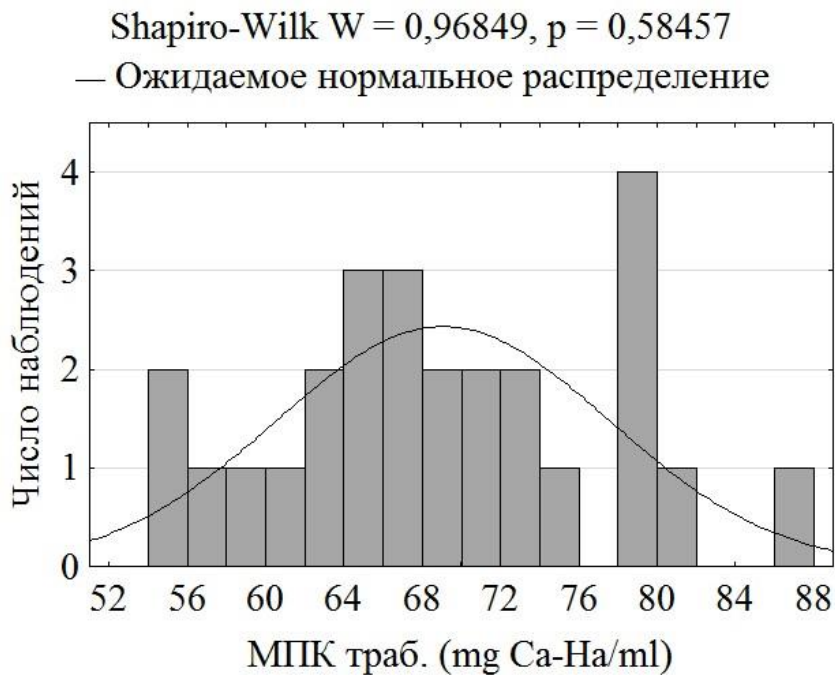


Рисунок 48. – Гистограмма показателей трёхмерной минеральной плотности трабекулярной кости  $L_2$ – $L_4$  в возрастной группе 80 лет и старше

На рисунках 49–52 продемонстрированы гистограммы показателей минеральной плотности кортикальной костной ткани II–IV поясничных позвонков.

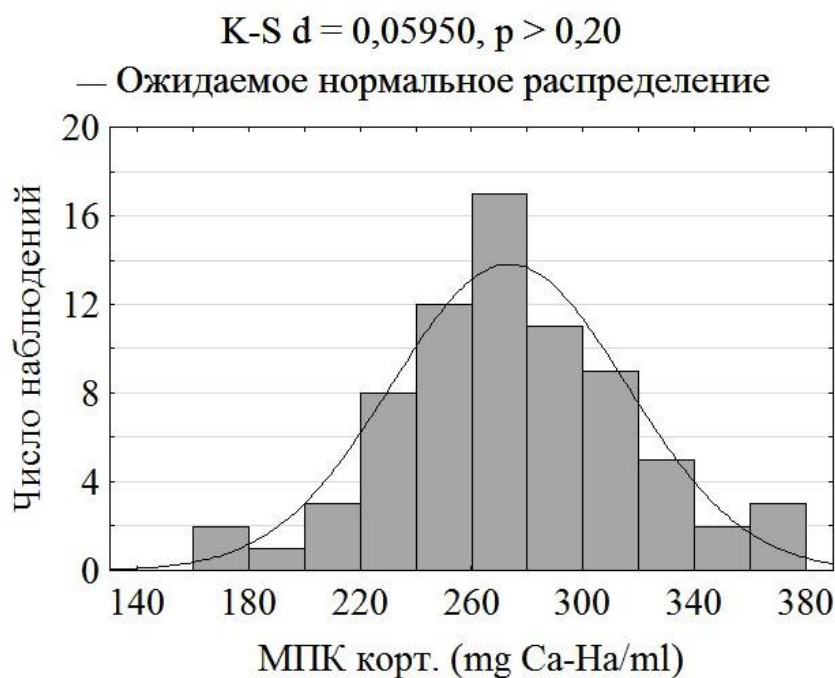


Рисунок 49. – Гистограмма показателей трёхмерной минеральной плотности кортикальной кости  $L_2$ – $L_4$  в возрастной группе 50–59 лет

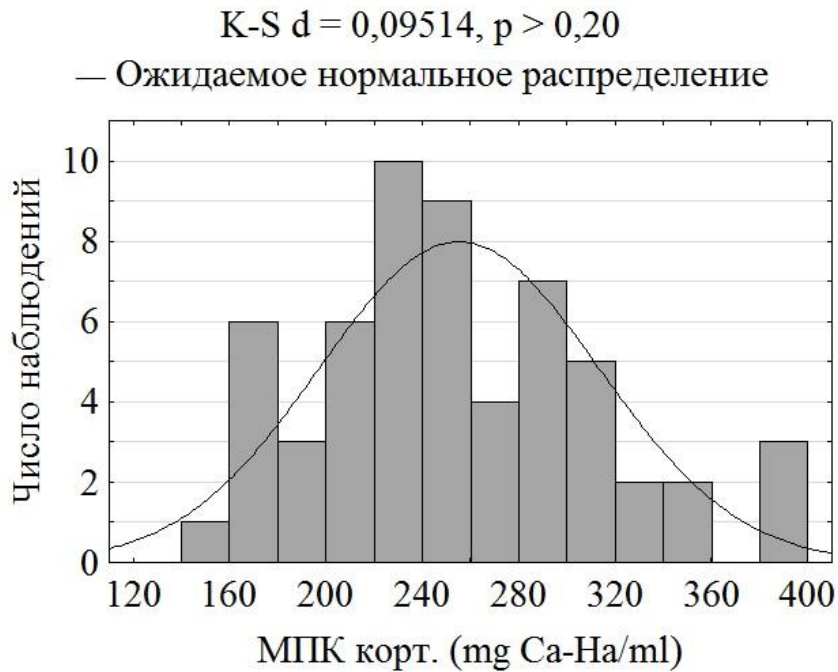


Рисунок 50. – Гистограмма показателей трёхмерной минеральной плотности кортикальной кости  $L_2$ – $L_4$  в возрастной группе 60–69 лет

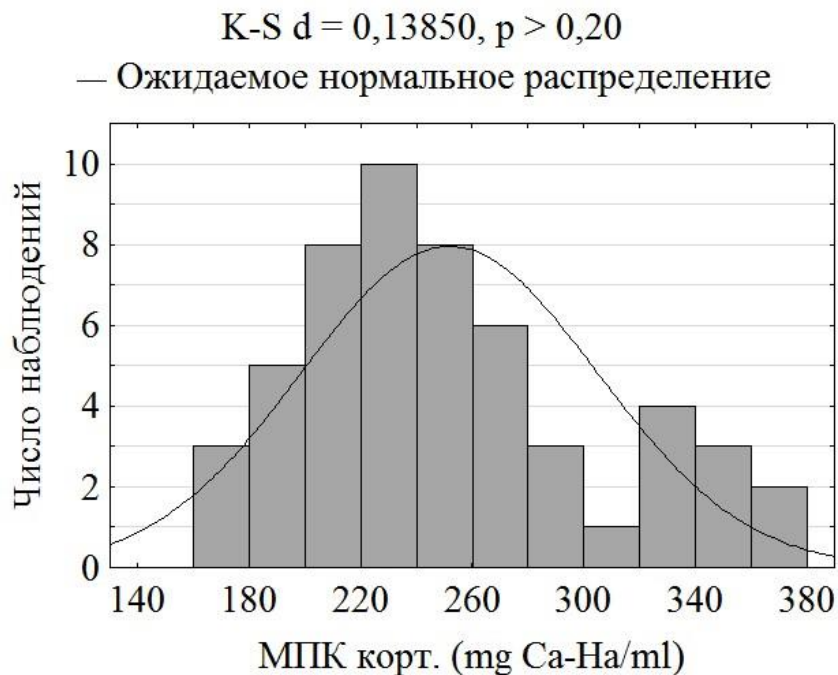


Рисунок 51. – Гистограмма показателей трёхмерной минеральной плотности кортикальной кости  $L_2$ – $L_4$  в возрастной группе 70–79 лет

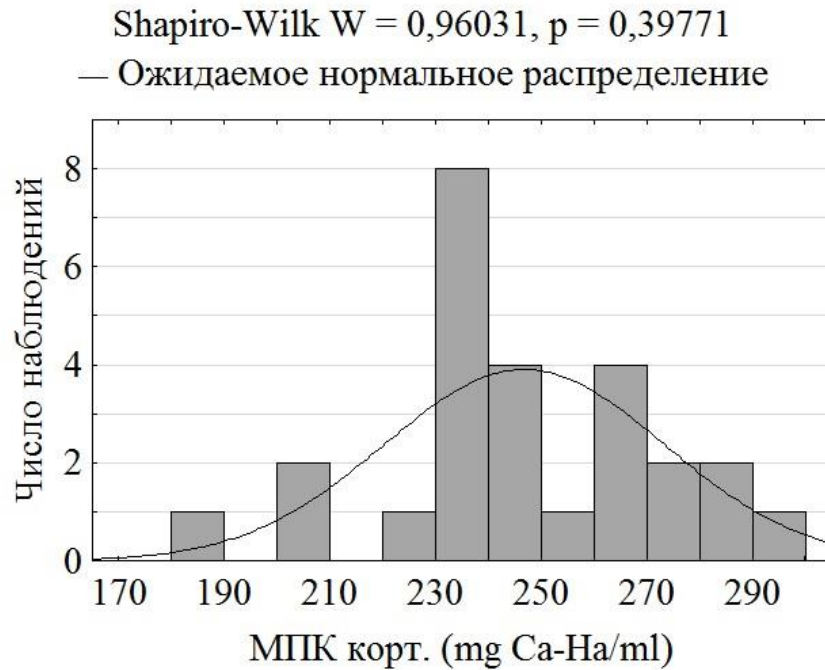


Рисунок 52. – Гистограмма показателей трёхмерной минеральной плотности кортикальной кости  $L_2$ – $L_4$  в возрастной группе 80 лет и старше

При проведении дисперсионного анализа ИА МПК второго, третьего, четвёртого поясничных позвонков не было выявлено статистически значимых отличий,  $p > 0,05$  (рисунки 53–54).

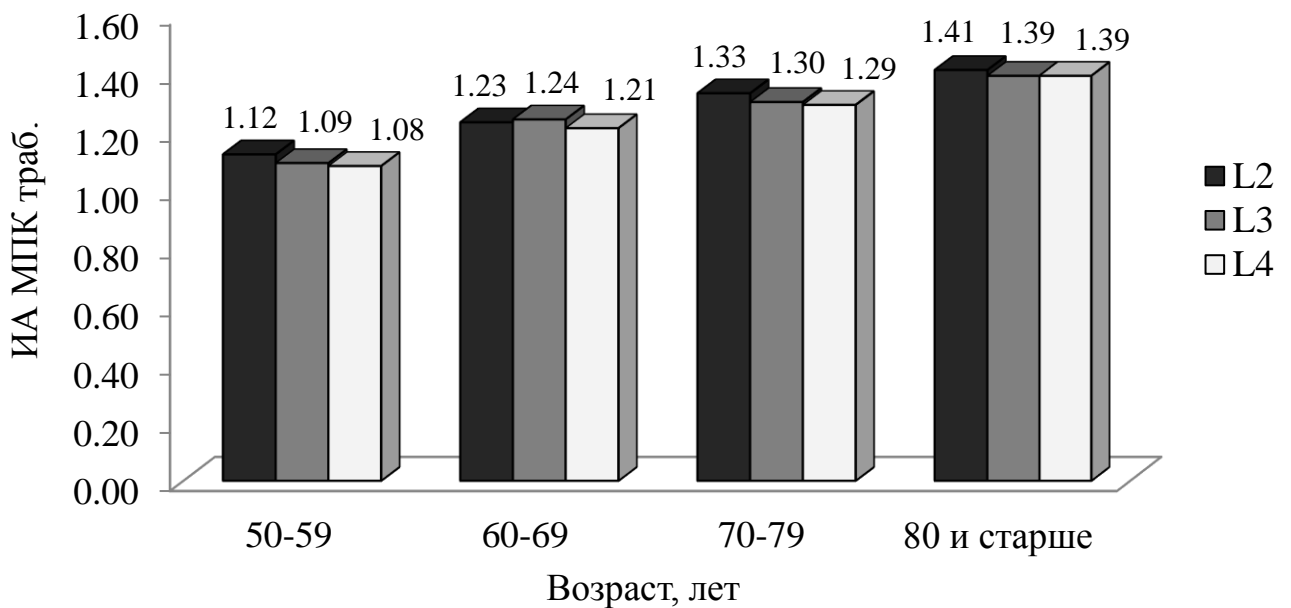


Рисунок 53. – Распределение показателей ИА МПК трабекулярной костной ткани поясничных позвонков у женщин постменопаузального периода

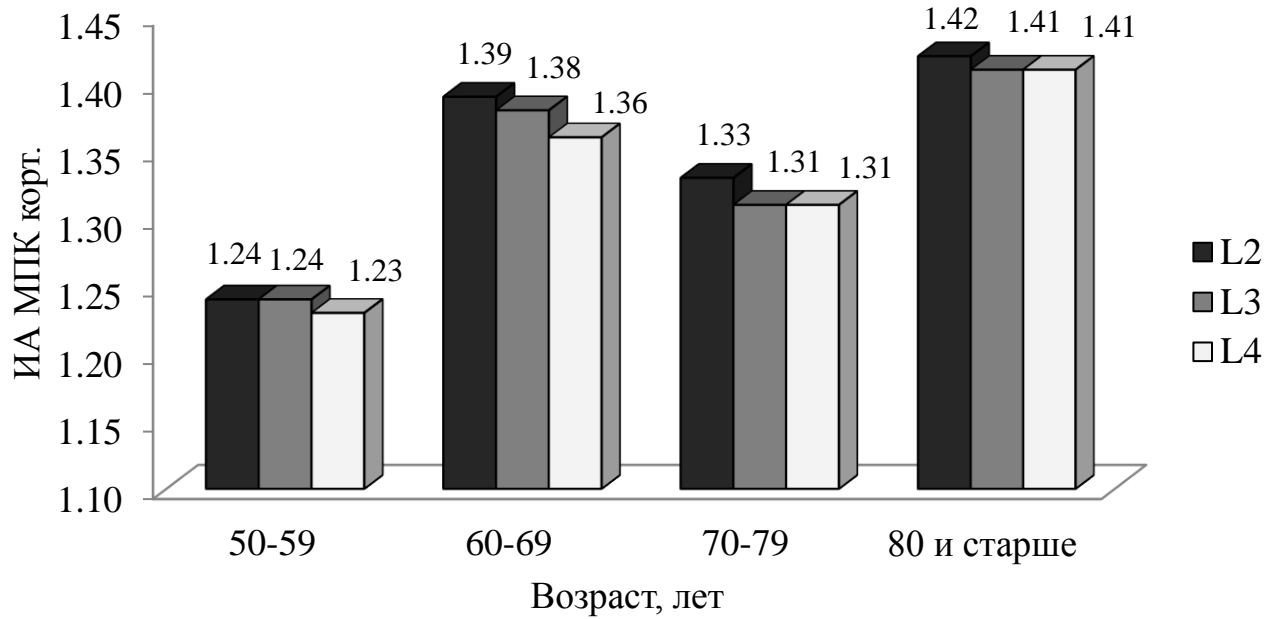


Рисунок 54. – Распределение показателей ИА МПК кортикальной костной ткани поясничных позвонков у женщин постменопаузального периода

Изучение ИА МПК трабекулярной и кортикальной костной ткани в зависимости от возрастной группы продемонстрировало следующие результаты (таблица 22).

Таблица 22. – Значения ИА МПК у женщин постменопаузального периода в различных возрастных группах ( $M \pm SD$ )

Показатель	Возраст, лет			
	50–59 (n = 73)	60–69 (n = 58)	70–79 (n = 53)	80 и старше (n = 26)
ИА МПК траб.	1,10±0,05	1,22±0,09	1,30±0,12	1,39±0,12
ИА МПК корт.	1,24±0,13	1,38±0,2	1,32±0,16	1,41±0,11



Выявлен статистически значимый рост показателей индексов билатеральной асимметрии МПК как для трабекулярной, так и для кортикальной кости поясничных позвонков с увеличением возраста (рисунок 55). Поправка Бонферрони не повлияла на оценку результата.

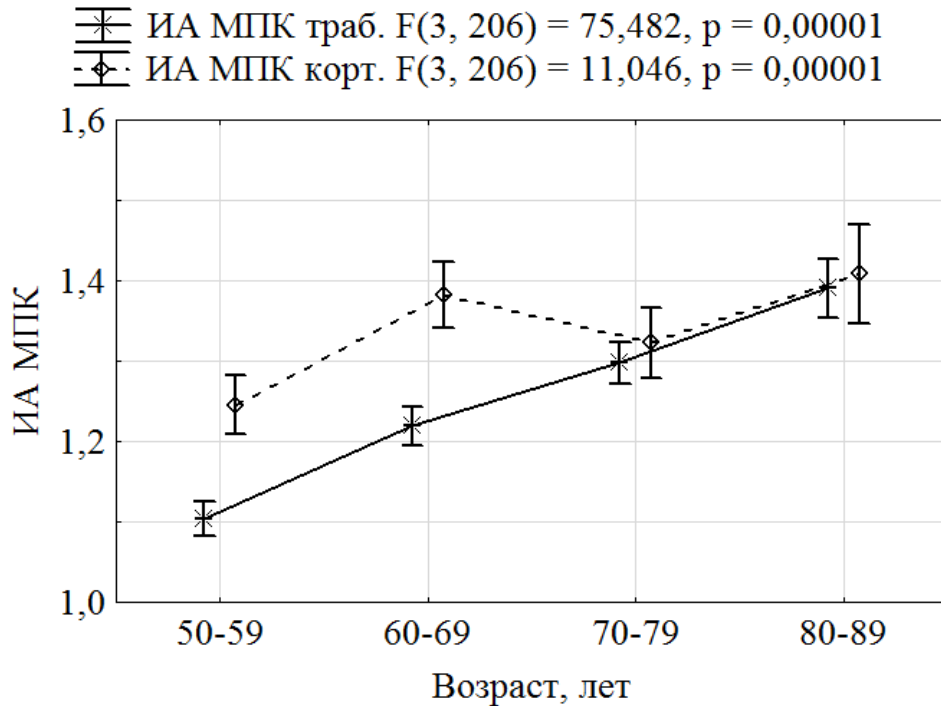


Рисунок 55. – Дисперсионный анализ возрастной динамики индексов билатеральной асимметрии минеральной плотности (ИА МПК) трабекулярной и кортикальной костной ткани поясничных позвонков

Поскольку ключевой характеристикой остеопороза является снижение минеральной плотности кости, была изучена связь между показателями МПК и ИА МПК в общей выборке. Проведённый анализ продемонстрировал статистически значимую отрицательную корреляцию умеренной силы (рисунки 56–57).

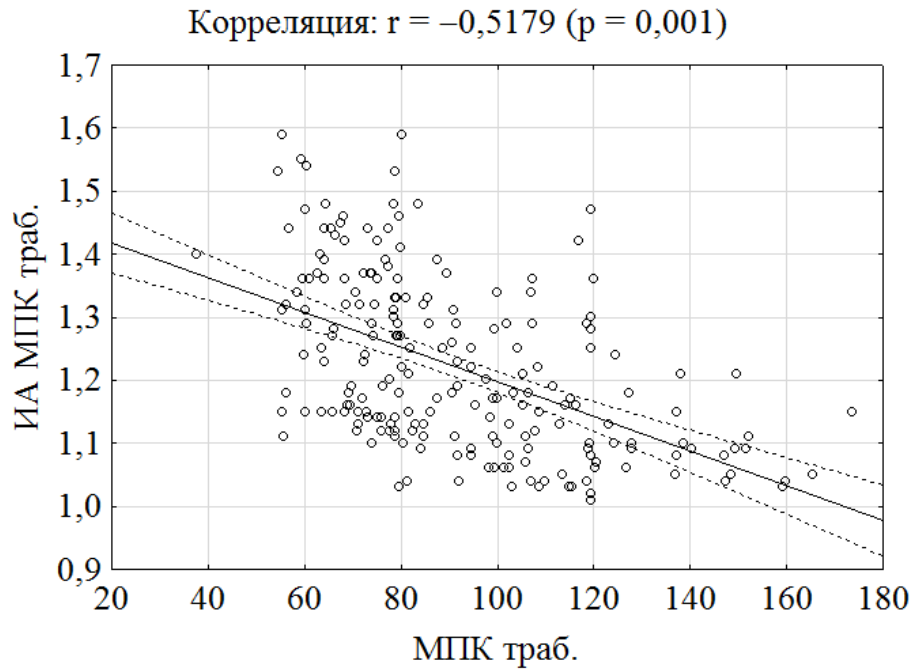


Рисунок 56. – Корреляция между ИА МПК и минеральной плотностью трабекулярной кости

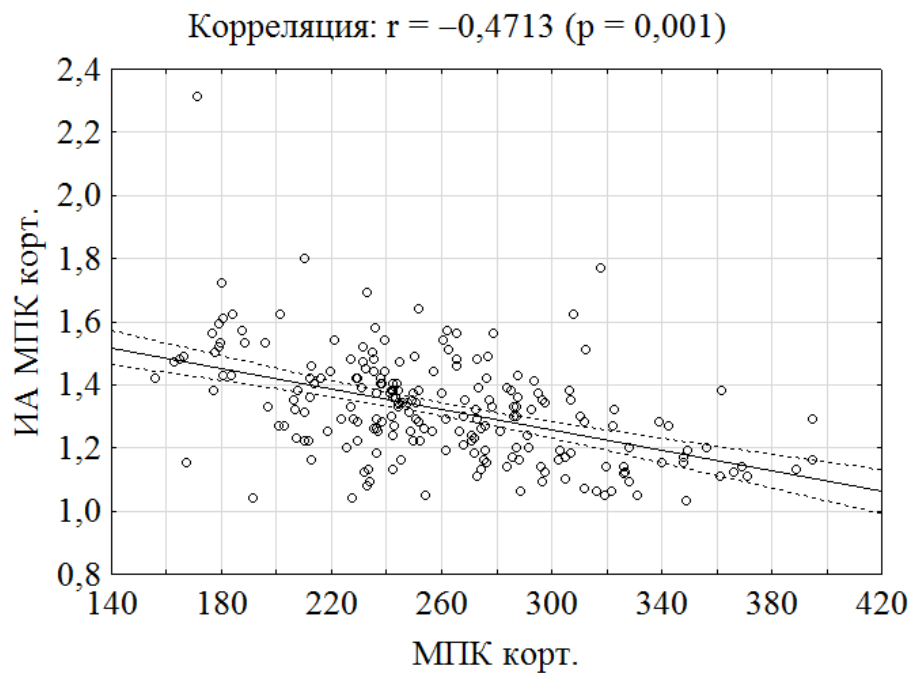


Рисунок 57. – Корреляция между ИА МПК и минеральной плотностью кортикальной кости

Приведённые данные демонстрируют увеличение ИА МПК при снижении МПК поясничных позвонков.

Оценка корреляции в различных возрастных группах выявила усиление связи между изучаемыми показателями с увеличением возраста (таблицы 23–24).

Таблица 23. – Показатели корреляции (r) между МПК и индексами билатеральной асимметрии минеральной плотности трабекулярной кости поясничных позвонков у женщин постменопаузального периода в различных возрастных группах

Возраст, лет	50–59	60–69	70–79	80 и старше
Показатели	Индекс билатеральной асимметрии МПК траб.			
МПК траб.	$r = -0,33$	$r = -0,40$	$r = -0,41$	$r = -0,48$
Уровень значимости, p	0,004	0,002	0,002	0,01

Таблица 24. – Показатели корреляции (r) между МПК и индексами билатеральной асимметрии минеральной плотности кортикальной кости поясничных позвонков у женщин постменопаузального периода в различных возрастных группах

Возраст, лет	50–59	60–69	70–79	80 и старше
Показатели	Индекс билатеральной асимметрии МПК корт.			
МПК корт.	$r = -0,35$	$r = -0,45$	$r = -0,50$	$r = -0,52$
Уровень значимости, p	0,002	0,001	0,001	0,006

#### 4.2 Показатели индексов билатеральной асимметрии минеральной плотности кости тел позвонков у женщин постменопаузального периода

После изучения возрастной динамики ИА МПК поясничных позвонков у женщин, находящихся в постменопаузальном периоде (II группа), осуществлялась оценка ИА МПК в зависимости от наличия или отсутствия остеопороза (подгруппы IIa и IIb). Верификация остеопороза проводилась методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии поясничных позвонков (L<sub>2</sub>–L<sub>4</sub>).

Предварительно, перед исследованием ИА МПК был выполнен сравнительный анализ результатов ДРА и ККТ у женщин II группы.

При оценке МПК методом ДРА в возрастной группе 50–59 лет остеопороз отмечался у 15,1±4,2 %, остеопения – у 47,9±5,8 % обследованных; в группе 60–69 лет – у 24,1±5,6 % и 44,8±6,5 %, в группе 70–79 лет – у 41,5±6,8 % и 47,2±6,8 %, у лиц 80 лет и старше – у 46,2±9,7 % и 30,8±9,0 % соответственно (рисунок 58).

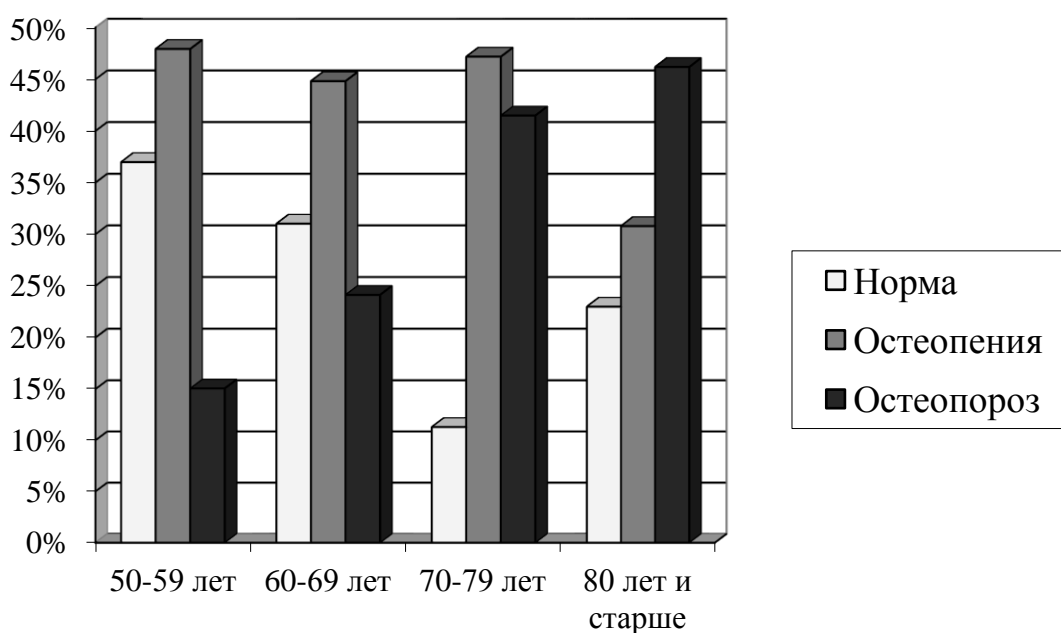


Рисунок 58. – Структура результатов двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии L<sub>2</sub>–L<sub>4</sub> у женщин в постменопаузальном периоде

Наряду с рентгеновской денситометрией лицам II группы, как уже отмечалось, проводилась КТ-остеоденситометрия поясничных позвонков.

При исследовании минеральной плотности кости методом количественной компьютерной томографии у женщин различных возрастных групп были получены следующие результаты: у лиц 50–59 лет остеопороз диагностировался у  $20,5 \pm 4,7$  %, остеопения – у  $57,5 \pm 5,8$  %; в группе 60–69-летних – у  $44,8 \pm 6,5$  % и  $41,4 \pm 6,5$  %, в группе 70–79-летних – у  $58,5 \pm 6,7$  % и  $35,8 \pm 6,6$  %, в группе женщин 80 лет и старше – у  $76,9 \pm 8,2$  % и  $23,1 \pm 8,3$  % (рисунок 59).

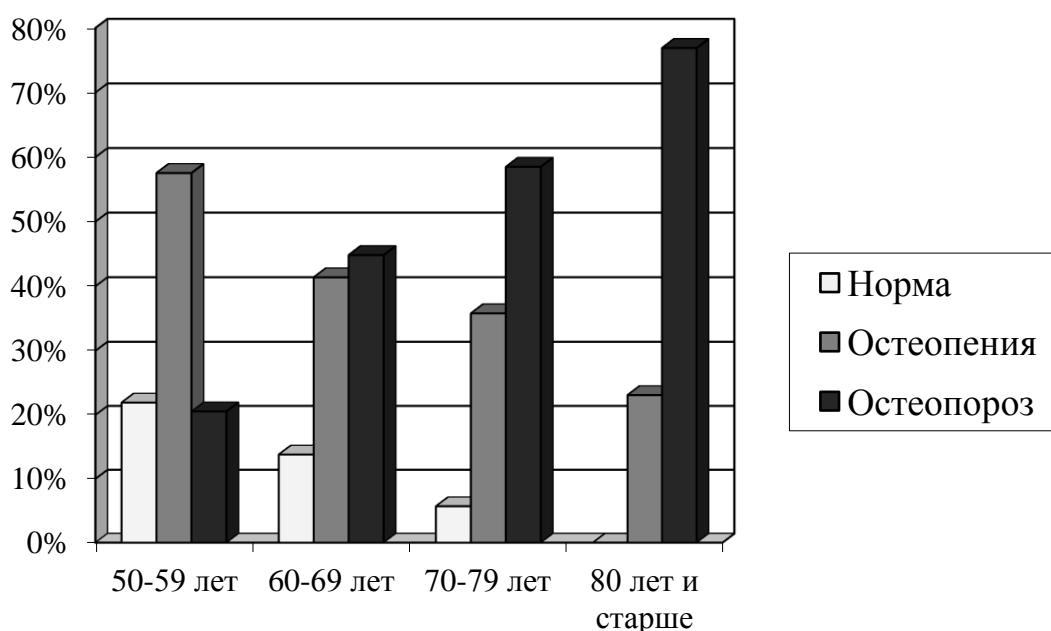


Рисунок 59. – Структура результатов количественной компьютерной томографии L<sub>2</sub>–L<sub>4</sub> у женщин в постменопаузальном периоде

При сравнении количества случаев выявленного остеопороза методами ДРА и ККТ у женщин в группе 50–59 лет не было определено статистически значимых отличий; начиная с возраста 60 лет результаты ДРА и ККТ различались (таблица 25).

Таблица 25. – Сравнение количества выявленных случаев остеопороза при проведении ДРА и ККТ у женщин 50 лет и старше

Возраст, лет	50–59	60–69	70–79	80 и старше
ДРА	15,1±4,2 %	24,1±5,6 %	41,5±6,8 %	46,2±9,7 %
ККТ	20,5±4,7 %	44,8±6,5 %	58,5±6,7 %	76,9±8,2 %
Уровень стат. значимости, p	0,1	0,001	0,03	0,01

С целью оценки согласованности результатов рентгеновской денситометрии и КТ-остеоденситометрии применялся метод Бленда-Алтмана. Данные, полученные при проведении ДРА и ККТ, находились в пределах двух стандартных отклонений (2 SD) разности этих показателей. Это свидетельствует о согласованности между собой результатов указанных методов лучевой диагностики. Однако изучение корреляции данных ДРА и ККТ в различных возрастных группах показало тенденцию к уменьшению силы связи с увеличением возраста (таблица 26). Подобные результаты были продемонстрированы зарубежными исследователями [196].

Таблица 26. – Распределение коэффициентов корреляции между результатами ДРА и ККТ в различных возрастных группах

Возраст, лет	50–59	60–69	70–79	80 и старше
Методы оценки МПК	ККТ			
ДРА	r = 0,68	r = 0,57	r = 0,40	r = 0,40
Уровень значимости, p	0,001	0,001	0,003	0,04

При сравнительной оценке ИА МПК поясничных позвонков у женщин IIa и IIb подгрупп были выявлены статистически значимые различия в зависимости от наличия или отсутствия остеопоротических изменений. Значения индексов билатеральной асимметрии минеральной плотности трабекулярной и кортикальной костной ткани поясничных позвонков у женщин с остеопоротическими изменениями были выше, чем у женщин без признаков остеопороза (рисунки 60–61).

Медианы и межквартильные интервалы ИА МПК трабекулярной кости в IIa и IIb 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.

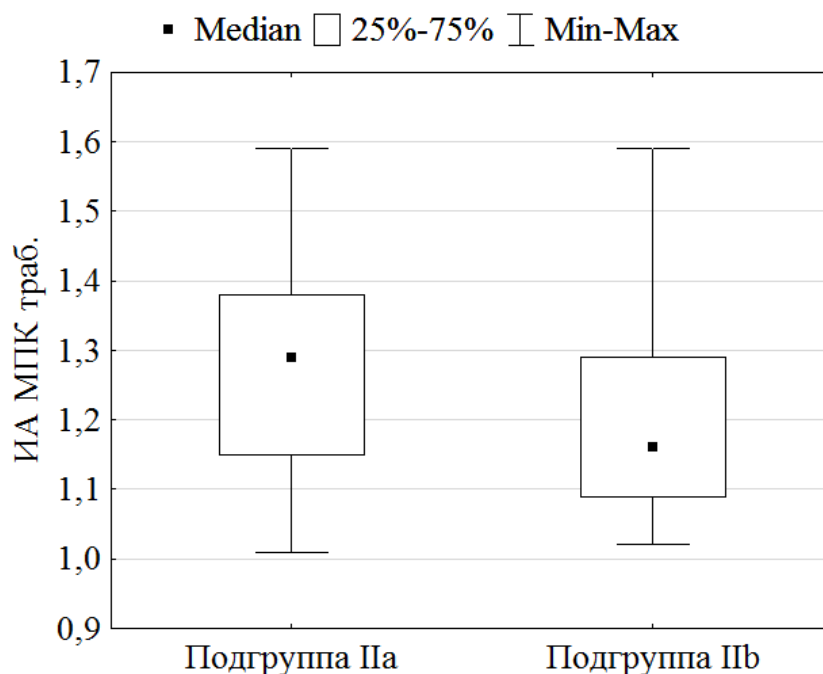


Рисунок 60. – Медианы показателей индексов билатеральной асимметрии минеральной плотности (ИА МПК) трабекулярной кости у женщин II группы

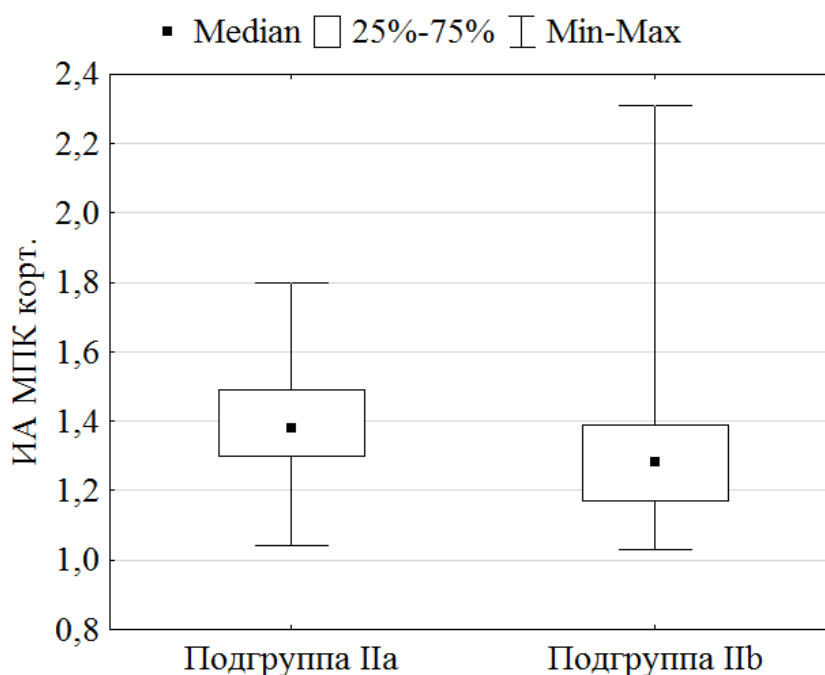


Рисунок 61. – Медианы показателей индексов билатеральной асимметрии минеральной плотности (ИА МПК) кортикальной кости у женщин II группы

Для изучения предикторной роли уровня билатеральной асимметрии МПК в возникновении остеопоротических переломов позвонков был проведён сравнительный анализ данных показателей КТ-остеоденситометрии пациенток, имеющих переломы указанной локализации (III группа), с показателями женщин без переломов (II группа) – рисунки 62–63.

На приведённых рисунках видно, что медиана ИА МПК трабекулярной костной ткани поясничных позвонков у женщин с компрессионными переломами выше и составляет 1,41 (1,31–1,50), значимо превышая аналогичный показатель позвонков 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),  $p = 0,001$ .



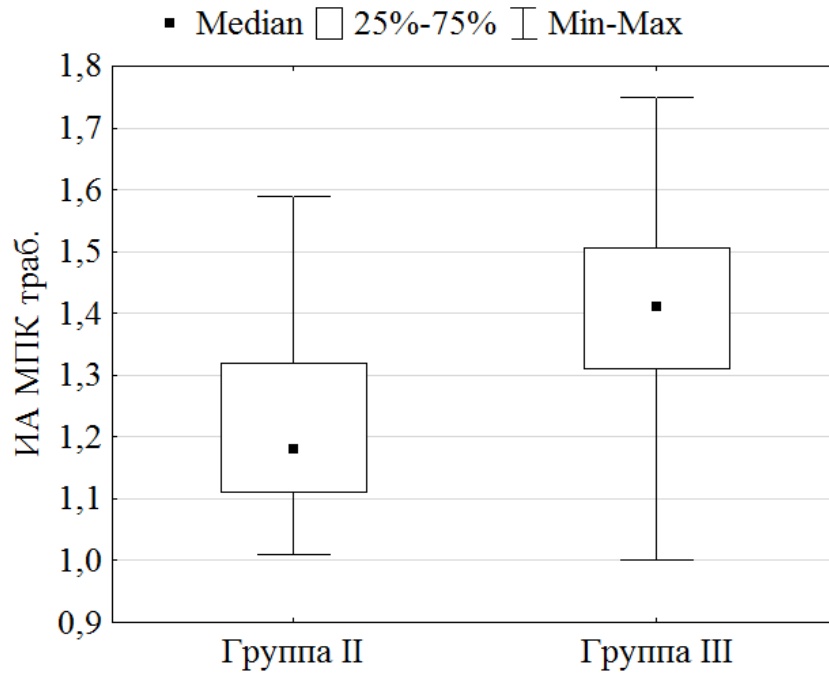


Рисунок 62. – Медианы показателей индексов билатеральной асимметрии минеральной плотности (ИА МПК) трабекулярной кости у женщин II и III групп

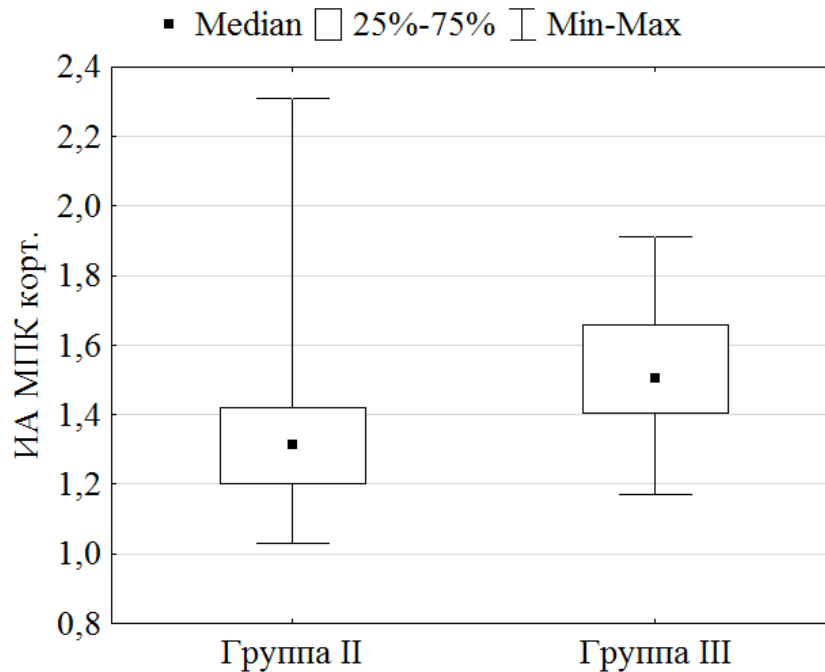


Рисунок 63. – Медианы показателей индексов билатеральной асимметрии минеральной плотности (ИА МПК) кортикальной кости у женщин II и III групп

Учитывая полученные данные о диагностической информативности индексов билатеральной асимметрии минеральной плотности кости, была сформирована модель прогнозирования риска возникновения остеопоротических переломов позвонков.

#### 4.3 Прогностическая модель оценки риска остеопоротических переломов позвонков у женщин постменопаузального периода с использованием результатов количественной компьютерной томографии

Выявленные в процессе исследования дополнительные аспекты лучевой семиотики остеопоротических изменений позвонков явились основой для создания модели прогнозирования риска переломов. При моделировании использовался пошаговый метод бинарной логистической регрессии, который позволяет оценивать вероятность наступления события в зависимости от сочетания ряда факторов (предикторов). Первоначально для оценки прогностической вероятности остеопоротических переломов позвонков были выбраны следующие предикторы: возраст обследуемой, индекс массы тела, длительность постменопаузального периода и показатели остеоденситометрии, проведённой методом количественной компьютерной томографии – минеральная плотность трабекулярной, кортикальной костной ткани и индексы билатеральной асимметрии МПК. Для каждого из предикторов вычислялись коэффициенты регрессии.

Первый шаг заключался в оценке уровня статистической значимости влияния на результат первоначально включённых в модель предикторов. При статистической обработке результатов наименьшим уровнем значимости обладал ИМТ, имеющий статистику Вальда 0,174 ( $p = 0,67$ ), в связи с чем данный фактор был исключён из формирующейся модели. После повторного

расчёта коэффициентов были исключены возраст ( $Wald = 0,898$ ;  $p = 0,34$ ) и длительность постменопаузального периода ( $Wald = 0,830$ ;  $p = 0,36$ ).

В итоговой модели остались четыре статистически значимых предиктора: МПК трабекулярной, кортикальной костной ткани и ИА МПК, регрессионные показатели которых представлены в таблице 27.

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

Таблица 27. – Показатели бинарной логистической регрессии

Показатели бинарной логистической регрессии	Показатели КТ-остеоденситометрии				
	МПК траб. ( $X_1$ )	МПК корт. ( $X_2$ )	ИА МПК траб. ( $X_3$ )	ИА МПК корт. ( $X_4$ )	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

Примечание

1. МПК траб. и МПК корт. – минеральная плотность трабекулярной и кортикальной костной ткани
2. ИА МПК траб. и ИА МПК корт. – индексы билатеральной асимметрии минеральной плотности трабекулярной и кортикальной костной ткани поясничных позвонков

При ранжировании представленных предикторов на основании статистики Вальда были получены следующие данные: наиболее значимым является индекс билатеральной асимметрии МПК трабекулярной кости, затем по значимости следуют показатели МПК трабекулярной кости, МПК

кортикальной кости и индекс билатеральной асимметрии МПК кортикальной кости (таблица 28).

Таблица 28. – Показатели статистики Вальда

Статистические показатели	Показатели КТ-остеоденситометрии				
	МПК траб. (X <sub>1</sub> )	МПК корт. (X <sub>2</sub> )	ИА МПК траб. (X <sub>3</sub> )	ИА МПК корт. (X <sub>4</sub> )	Константа
Статистика Вальда (Wald)	4,571	4,502	6,401	4,072	0,584
p, уровень значимости	0,033	0,034	0,011	0,044	0,445

На основании рассчитанных по формуле 17 коэффициентов регрессии определялась прогностическая вероятность возникновения перелома:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-(-2,551 - 0,044 \times X_1 - 0,014 \times X_2 + 3,443 \times X_3 + 2,395 \times X_4)}} \quad (17)$$

где P – прогностическая вероятность переломов; X<sub>1</sub> и X<sub>2</sub> – показатели МПК трабекулярной и кортикальной костной ткани II–IV поясничных позвонков, выраженные в мг/см<sup>3</sup>; X<sub>3</sub> и X<sub>4</sub> – показатели индексов билатеральной асимметрии минеральной плотности трабекулярной и кортикальной костной ткани.

Одним из критериев качества модели является классификационная матрица, оценивающая процент правильно классифицированных обследованных по группам с наличием и отсутствием переломов позвонков (таблица 29).

Таблица 29. – Классификационная матрица обследованных женщин

Наблюдаемые		Предсказанные		
		Перелом (предсказанный)		Процент правильной классификации
		нет	есть	
Перелом (наблюдаемый)	нет	194	16	92,4
	есть	28	44	61,1

При оценке валидности модели анализ результатов, представленных в таблице, показывает, что из 210 обследованных женщин, не имеющих в анамнезе переломов, модель правильно классифицировала 194 человека, а из 72 пациенток с переломами модель правильно классифицировала 44 человека. 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 выполнялось на основании критерия согласия Хосмера-Лемешова ( $\chi^2 = 0,61$ ,  $p = 0,644$ ). Приведённые показатели демонстрируют высокую валидность модели.

Влиять на прогностические качества созданной модели можно путём изменения порога классификации, используя данные ROC-анализа. ROC-кривая показывает зависимость процента верно классифицированных пациенток с наличием переломов от процента верно классифицированных обследованных без переломов. График ROC-кривой представлен на рисунке 64.

В разработанной прогностической модели площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,894 (0,855–0,932), что свидетельствует о высокой прогностической способности.

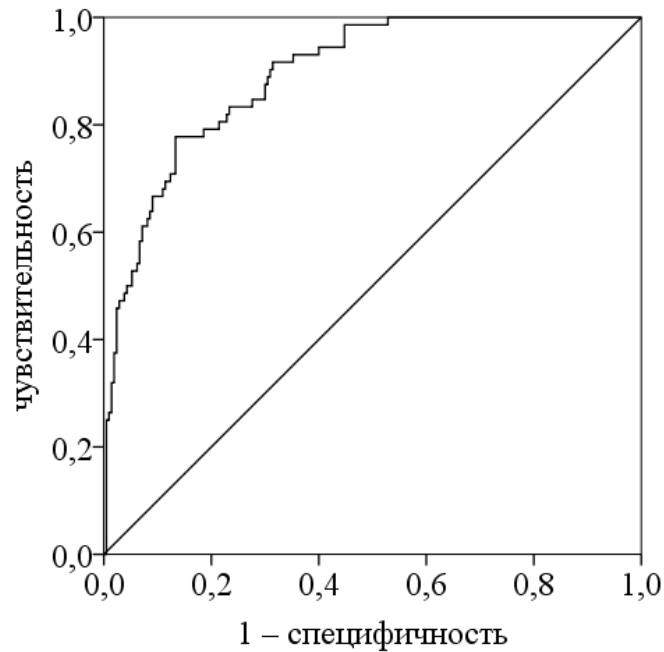


Рисунок 64. – ROC-кривая прогностической модели

AUC оцениваемых предикторов переломов позвонков составила (рисунки 65–66): для МПК трабекулярной кости – 0,862 (0,819–0,905); для МПК кортикальной кости – 0,848 (0,799–0,896); для ИА МПК трабекулярной кости – 0,802 (0,741–0,864); для ИА МПК кортикальной кости – 0,807 (0,752–0,862).

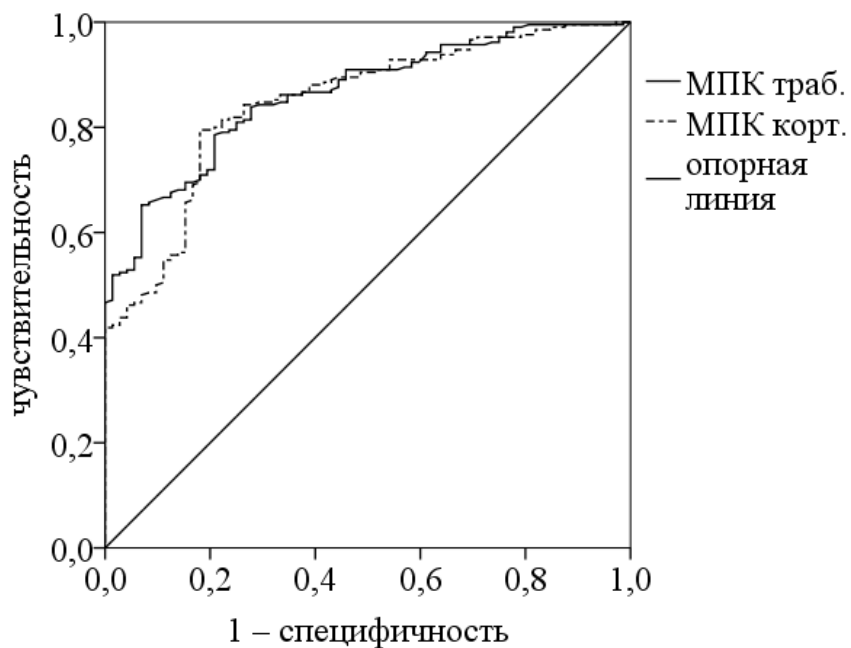


Рисунок 65. – ROC-кривые минеральной плотности трабекулярной и кортикальной костной ткани поясничных позвонков в созданной модели

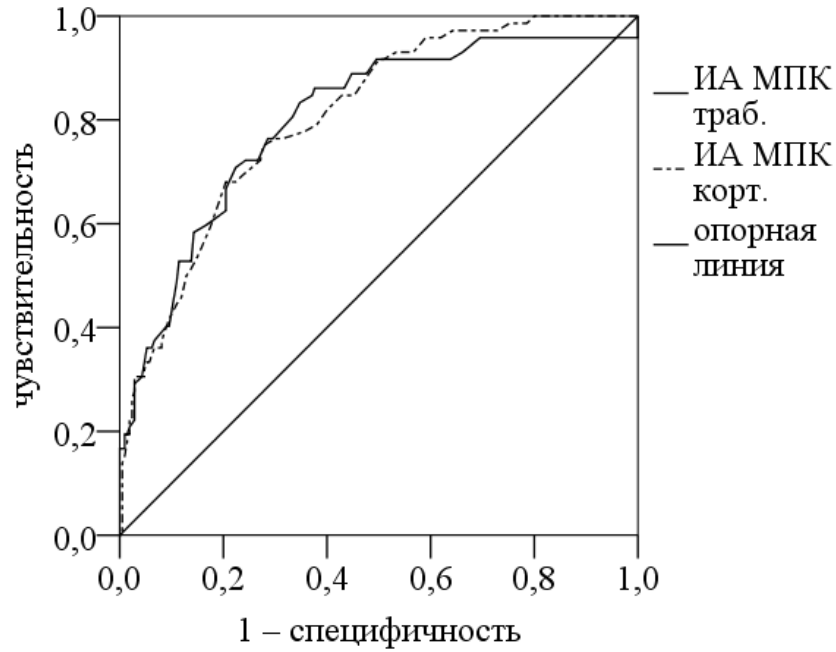


Рисунок 66. – ROC-кривые индексов билатеральной асимметрии минеральной плотности трабекулярной и кортикальной костной ткани поясничных позвонков в созданной модели

Используя ROC-анализ, был рассчитан индекс Йодена (Youden index) и выбран порог классификации как для отдельных предикторов, так и для обобщённой модели. Пороги отсечения для значений МПК и ИА МПК поясничных позвонков представлены в таблицах 30–33.

Таблица 30. – Показатели порога отсечения МПК трабекулярной костной ткани поясничных позвонков при оценке риска перелома

МПК <sub>траб. кости</sub> , мг/см <sup>3</sup>	Чувствительность	Специфичность	Индекс Йодена
70,3	0,795	0,764	0,559
70,8	0,790	0,764	0,554
70,9	0,790	0,778	0,568
71,1	0,786	0,792	0,578
71,3	0,781	0,792	0,573
71,7	0,771	0,792	0,563
72,2	0,767	0,792	0,559

Таблица 31. – Показатели порога отсечения МПК кортикальной костной ткани поясничных позвонков при оценке риска перелома

МПК <sub>корт. кости</sub> , мг/см <sup>3</sup>	Чувствительность	Специфичность	Индекс Йодена
210,6	0,848	0,681	0,521
211,1	0,848	0,694	0,542
211,7	0,848	0,708	0,556
211,9	0,843	0,722	0,565
212,0	0,843	0,736	0,579
212,1	0,838	0,736	0,574
212,4	0,833	0,736	0,569

Таблица 32. – Показатели порога отсечения ИА МПК трабекулярной костной ткани поясничных позвонков при оценке риска перелома

ИА МПК <sub>траб. кости</sub>	Чувствительность	Специфичность	Индекс Йодена
1,24	0,861	0,595	0,456
1,25	0,861	0,624	0,485
1,26	0,847	0,629	0,476
1,27	0,833	0,652	0,485
1,28	0,806	0,667	0,473
1,29	0,764	0,705	0,469
1,30	0,764	0,714	0,478

Таблица 33. – Показатели порога отсечения ИА МПК кортикальной костной ткани поясничных позвонков при оценке риска перелома

ИА МПК <sub>корт. кости</sub>	Чувствительность	Специфичность	Индекс Йодена
1,41	0,722	0,729	0,451
1,42	0,694	0,762	0,456
1,43	0,681	0,776	0,457
1,44	0,681	0,795	0,476
1,45	0,667	0,800	0,467
1,46	0,639	0,810	0,449
1,47	0,597	0,824	0,421



Из приведённых таблиц видно, что высокий риск остеопоротических переломов позвонков, при оптимальных качественных характеристиках созданной модели, возникает при значениях МПК трабекулярной костной ткани ниже  $71 \text{ мг/см}^3$ , МПК кортикальной костной ткани ниже  $212 \text{ мг/см}^3$ , ИА МПК трабекулярной кости выше 1,27 и ИА МПК кортикальной костной ткани позвонка выше 1,44. Данные показатели свидетельствуют лишь о вероятности события, поэтому необходима комплексная оценка всех предикторов, включённых в модель.

Полученные показатели пороговых значений минеральной плотности трабекулярной костной ткани близки к результатам ранее проведённого исследования (К. У. Abdalla, 2012), в котором классификационный порог МПК соответствовал уровню  $75 \text{ мг/см}^3$ .

Общий оптимальный порог отсечения в созданной модели при проведении ROC-анализа составил 0,371 (таблица 34).

Таблица 34. – Фрагмент таблицы результатов ROC-анализа (зависимость чувствительности и специфичности от порога классификации)

Порог классификации	Чувствительность	Специфичность	Индекс Йодена
0,000	1,000	0,000	0,000
0,000	1,000	0,005	0,005
...	...	...	...
0,360	0,778	0,857	0,635
0,365	0,778	0,862	0,640
0,371	0,778	0,867	0,645
0,372	0,764	0,867	0,631
0,381	0,750	0,867	0,617
...	...	...	...
0,491	0,625	0,919	0,544
0,497	0,611	0,919	0,530
...	...	..	...
1,000	0,000	1,000	0,000

При указанном пороге классификации чувствительность сформированной модели равна 77,8 % (Sensitivity = 0,778), специфичность – 86,7 % (Specificity = 0,867). Необходимо отметить, что в зависимости от возрастного периода имелись колебания указанных операционных характеристик. Увеличение возраста приводило к повышению чувствительности с одновременным снижением специфичности.

Были сформированы диапазоны качественной оценки риска наступления 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 (таблица 35).

Таблица 35. – Диапазоны изменения прогностической вероятности возникновения переломов позвонков

Диапазон изменения прогностической вероятности	Качественная оценка риска наступления перелома
менее 0,371	низкий
0,371–0,5	средний
более 0,5	высокий

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.

В таблице 36 представлены статистические показатели предикторов, выраженных в номинальной шкале, которые используются для построения модели FRAX.

Таблица 36. – Сравнительная оценка номинальных предикторов переломов, входящих в модель FRAX

Фактор	Группа с ОП (n = 72)		Группа без ОП (n = 210)		(ОШ) 95 % ДИ
	абс.	%	абс.	%	
ОП в анамнезе	21	29,2±5,4	38	18,1±2,7	1,86* (1,01–3,34)
ОП бедра у родителей пациентки	22	30,6±5,4	41	19,5±2,7	1,93* (1,06–3,53)
Ревматоидный артрит	8	11,1±3,7	6	2,9±1,2	2,15 (0,72–6,53)
Глюкокортикоидная терапия	7	9,7±3,5	6	2,9±1,2	1,86 (0,60–5,80)
Заболевания, приводящие к вторичному остеопорозу	8	11,1±3,7	17	8,1±1,9	0,68 (0,28–1,68)
Злоупотребление алкоголем	13	18,1±4,5	34	16,2±2,5	1,14 (0,56–2,30)
Курение	8	12,5±3,9	10	4,81±1,5	2,50 (0,95–6,60)

Примечание

1. ОП – остеопоротический перелом

2. ОШ – отношение шансов

3. ДИ – доверительный интервал

\* – значимая связь между фактором и возникновением ОП

Согласно выполненному расчёту отношения шансов, значимая связь между возникновением перелома и предиктором установлена для двух факторов: наличия перелома в анамнезе и перелома бедренной кости у родителей.

Площадь под ROC-кривой (AUC) модели FRAX составила 0,779 (0,716–0,841) при доверительном интервале 95 %, что ниже площади под ROC-кривой модели, разработанной на основе показателей КТ-остеоденситометрии (рисунок 67).

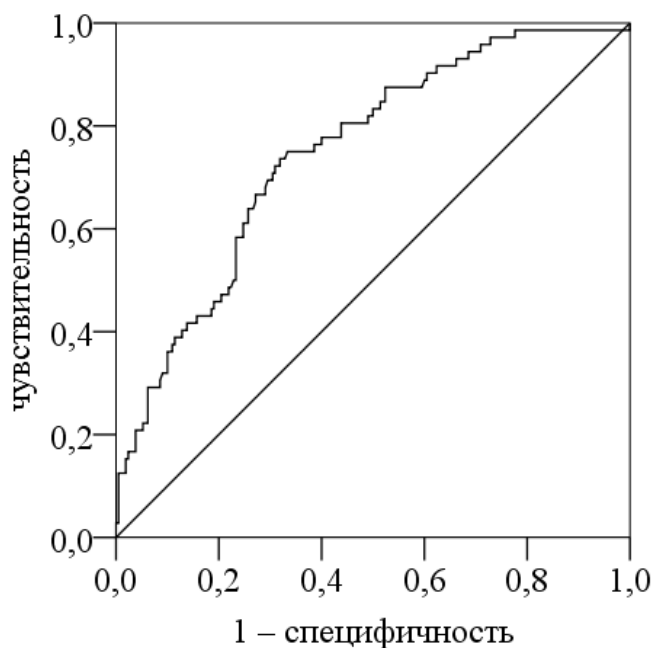


Рисунок 67. – ROC-кривая модели FRAX

Сравнительная оценка качественных характеристик двух моделей отражена в таблице 37.

Чувствительность инструмента FRAX при оптимальном пороге классификации (максимальном значении индекса Йодена) составила 62,5 % (Sensitivity = 0,625); специфичность – 79,0 % (Specificity = 0,790), что ниже, чем у модели, сформированной на основании результатов КТ-остеоденситометрии.

Таблица 37. – Сравнительная оценка чувствительности и специфичности моделей в зависимости от порога классификации

Модель на основе КТ-остеоденситометрии				FRAX				p (Se)	p (Sp)
Порог отсе- чения	Se	Sp	Youden index	Порог отсе- чения	Se	Sp	Youden index		
0,10	0,944	0,576	0,520	0,10	0,931	0,314	0,245	0,3	0,001
0,15	0,899	0,690	0,589	0,15	0,889	0,471	0,360	0,4	0,001
0,20	0,847	0,724	0,571	0,20	0,764	0,629	0,392	0,1	0,02
0,25	0,819	0,771	0,590	0,25	0,667	0,743	0,410	0,01	0,2
0,30	0,792	0,800	0,592	0,30	0,625	0,790	0,415	0,01	0,4
0,35	0,778	0,852	0,630	0,35	0,514	0,843	0,357	0,001	0,4
0,40	0,722	0,867	0,589	0,40	0,444	0,886	0,330	0,001	0,3
0,45	0,667	0,900	0,567	0,45	0,431	0,919	0,350	0,002	0,2
0,50	0,611	0,924	0,535	0,51	0,361	0,933	0,294	0,001	0,3

Примечание

1. Se – чувствительность
2. Sp – специфичность

При оптимальных порогах классификации уровень статистической значимости различий (p) 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).

Полученные данные близки к результатам другого исследования российской версии инструмента FRAX: при ретроспективной оценке риска переломов за десятилетний период чувствительность модели составила 42 %, специфичность – 74 % [76].

Созданная модель, основанная на показателях трёхмерной МПК и индексов билатеральной асимметрии МПК, наряду с другими существующими методами позволяет проводить комплексное прогнозирование риска остеопоротических переломов. Важным преимуществом сформированной модели является высокое качество прогнозирования остеопоротических переломов позвонков у женщин с отсутствием ключевого прогностического фактора – анамнестических низкоэнергетических переломов.

Получено решение Роспатента о выдаче патента на изобретение «Способ прогнозирования риска остеопоротических переломов позвонков у женщин постменопаузального периода» от 15.09.2016; заявка № 2015116979/14(026400) от 05.05.2015.

Для оптимизации работы практического врача на основе разработанной прогностической модели была создана прикладная программа для ЭВМ «Прогнозирование риска переломов позвонков» (номер свидетельства о государственной регистрации программы для ЭВМ: 2015618028; опубликовано 20.08.2015).

При использовании компьютерной программы «на входе» вводится фамилия, имя, отчество, возраст обследуемой, затем показатели КТ-остеоденситометрии: минеральная плотность кости, индексы билатеральной асимметрии МПК для трабекулярной и кортикальной костной ткани второго–четвёртого поясничных позвонков.

«На выходе» выдаётся прогностическая вероятность, выраженная в количественном и качественном эквивалентах. Делается заключение о степени риска возникновения остеопоротических переломов позвонков.

Ниже приведены клинические примеры, демонстрирующие применение созданной модели прогнозирования и её компьютерной версии.

### Клинический пример № 1

Пациентке А., 69-ти лет была проведена оценка МПК поясничных позвонков методом количественной компьютерной томографии. Получены следующие результаты КТ-остеоденситометрии (рисунок 68): МПК трабекулярной костной ткани L<sub>2</sub> – 57,1; L<sub>3</sub> – 62,8; L<sub>4</sub> – 63,4 mg/cm<sup>3</sup> (средний показатель МПК траб. – 61,1 mg/cm<sup>3</sup>); МПК кортикальной костной ткани L<sub>2</sub> – 234,9; L<sub>3</sub> – 243,5; L<sub>4</sub> – 246,8 mg/cm<sup>3</sup> (средний показатель МПК корт. – 241,7 mg/cm<sup>3</sup>); ИА МПК траб. – 1,57; ИА МПК корт. – 1,54.

При использовании модели был рассчитан показатель прогностической вероятности переломов – формула 18:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-(-2,551 - 0,044 \times 61,1 - 0,014 \times 241,7 + 3,443 \times 1,57 + 2,395 \times 1,54)}} = 0,615 \quad (18)$$

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.
<b>Вычислить</b>	

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

Рисунок 68. – Иллюстрация клинического примера № 1

(Пациентка А., 69 лет)

В результате прогностическая вероятность составила 0,615. Риск остеопоротических переломов позвонков оценивается как высокий.

### Клинический пример № 2

При КТ-остеоденситометрии поясничных позвонков у пациентки М., 52-х лет получены следующие результаты (рисунок 69): МПК трабекулярной костной ткани L<sub>2</sub> – 64,1; L<sub>3</sub> – 68,4; L<sub>4</sub> – 71,7 mg/cm<sup>3</sup> (средний показатель МПК траб. – 68,1 mg/cm<sup>3</sup>); МПК кортикальной костной ткани L<sub>2</sub> – 271,0; L<sub>3</sub> – 272,3; L<sub>4</sub> – 275,1 mg/cm<sup>3</sup> (средний показатель МПК корт. – 272,8 mg/cm<sup>3</sup>); ИА МПК траб. – 1,52; ИА МПК корт. – 1,53.

При использовании модели был вычислен показатель прогностической вероятности переломов – формула 19:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-(-2,551 - 0,044 \times 68,1 - 0,014 \times 272,8 + 3,443 \times 1,52 + 2,395 \times 1,53)}} = 0,385 \quad (19)$$

Прогностическая вероятность переломов	
Ф.И.О.	
Возраст	52 лет
L2 (МПК трабекулярной кости)	64,1
L3 (МПК трабекулярной кости)	68,4
L4 (МПК трабекулярной кости)	71,7
Индекс билатеральной асимметрии минеральной плотности трабекулярной кости	1,52
L2 (МПК кортикальной кости)	271,0
L3 (МПК кортикальной кости)	272,3
L4 (МПК кортикальной кости)	275,1
Индекс билатеральной асимметрии минеральной плотности кортикальной кости	1,53
Учреждение	ККДЦ
Врач	Захаров И.С.
<b>Вычислить</b>	

Результаты	
ККДЦ	
Возраст: 52 лет	
P= 0,38523	
Качественная оценка риска наступления перелома: средняя.	
24.01.2012	
Врач: Захаров И.С.	

Рисунок 69. – Иллюстрация клинического примера № 2  
(Пациентка М., 52 года)

В результате прогностическая вероятность составила 0,385. Риск остеопоротических переломов позвонков оценивается как средний.



### Клинический случай № 3

У женщины К., 55-ти лет получены следующие результаты КТ-остеоденситометрии (рисунок 70): МПК трабекулярной костной ткани  $L_2 - 74,9$ ;  $L_3 - 78,2$ ;  $L_4 - 79,8 \text{ mg/cm}^3$  (средний показатель МПК траб. –  $77,6 \text{ mg/cm}^3$ ); МПК кортикальной костной ткани  $L_2 - 273,1$ ;  $L_3 - 275,3$ ;  $L_4 - 278,0 \text{ mg/cm}^3$  (средний показатель МПК корт. –  $275,5 \text{ mg/cm}^3$ ); ИА МПК траб. –  $1,32$ ; ИА МПК корт. –  $1,38$ .

При использовании модели был определён показатель прогностической вероятности переломов – формула 20:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-(-2,551 - 0,044 \times 77,6 - 0,014 \times 275,5 + 3,443 \times 1,32 + 2,395 \times 1,38)}} = 0,122 \quad (20)$$

Прогностическая вероятность переломов	
Ф.И.О.	
Возраст	55 лет
L2 (МПК трабекулярной кости)	74,9
L3 (МПК трабекулярной кости)	78,2
L4 (МПК трабекулярной кости)	79,8
Индекс билатеральной асимметрии минеральной плотности трабекулярной кости	1,32
L2 (МПК кортикальной кости)	273,1
L3 (МПК кортикальной кости)	275,3
L4 (МПК кортикальной кости)	278,0
Индекс билатеральной асимметрии минеральной плотности кортикальной кости	1,38
Учреждение	ККДЦ
Врач	Захаров И.С.
<b>Вычислить</b>	

Результаты	
ККДЦ	
Возраст: 55 лет	
P= 0,12201	
Качественная оценка риска наступления перелома: низкая.	
16.04.2014	
Врач: Захаров И.С.	

Рисунок 70. – Иллюстрация клинического примера № 3  
(Пациентка К., 55 лет)

В результате прогностическая вероятность составила 0,122. Риск остеопоротических переломов позвонков оценивается как низкий.

### Резюме

Путём остеоденситометрии, проведённой методом ККТ, выполнена оценка асимметрии распределения МПК в теле позвонков. Была определена связь индекса билатеральной асимметрии минеральной плотности трабекулярной и кортикальной костной ткани с уровнем снижения МПК. Также выявлена закономерность изменения ИА МПК в зависимости от возрастной группы: с увеличением возраста значения индексов асимметрии возрастают. Показатели ИА МПК можно применять как дополнительные критерии оценки остеопоротических изменений позвонков при проведении КТ-остеоденситометрии.

Используя полученные данные, с помощью статистического метода пошаговой бинарной логистической регрессии была разработана прогностическая модель оценки риска остеопоротических переломов позвонков у женщин постменопаузального периода. Модель продемонстрировала высокие операционные характеристики: чувствительность составила 77,8 %, специфичность – 86,7 %, площадь под ROC-кривой – 0,894 (0,855–0,932).

Сравнение разработанной модели с инструментом FRAX выявило статистически значимое преимущество при максимальных значениях порога классификации. Уровень статистической значимости различий чувствительности сравниваемых моделей составил 0,02; специфичности – 0,04.

С целью оптимизации работы практического врача была написана программа для ЭВМ, позволяющая осуществлять расчёт риска возникновения остеопоротических переломов позвонков.

## ГЛАВА 5. РЕГИОНАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗА

### 5.1 Оценка минеральной плотности кости у женщин с различной выраженностью менопаузальных расстройств в контексте прогнозирования остеопороза

В нозологической структуре остеопоротических изменений у женщин ведущее место занимает первичный остеопороз пострепродуктивного возраста, а именно постменопаузальный (согласно международной классификации болезней). Данному заболеванию подвержено значительное число женщин, перешагнувших менопаузальный рубеж.

Постменопаузальный остеопороз является патологией, которая заключается не в изолированном поражении скелета, а в системном нарушении метаболических процессов, связанных с наступлением менопаузы. Несмотря на многофакторность патогенеза климактерических расстройств, ключевую роль в механизме их формирования играет гипоэстрогенное состояние, ведущее к различным морфо-функциональным изменениям женского организма, формируя так называемый менопаузальный синдром.

Учитывая этиологическую общность постменопаузального остеопороза и прочих нарушений, являющихся следствием наступления менопаузы, в исследовании проведена оценка минеральной плотности кости у лиц с различной выраженностью климактерических расстройств.

Система диагностики женщин на предмет выявления постменопаузального остеопороза должна выходить за рамки простой оценки факторов риска низкоэнергетических переломов и проведения остеоденситометрии. Врачу амбулаторно-поликлинической службы, имея возможность наблюдать пациентку в течение различных возрастных периодов, необходимо уделять значительное внимание вопросам прогнозирования

и раннего выявления остеопоротических изменений, связанных с инволюционными процессами, происходящими в организме.

У представительниц IV группы изучение МПК проводилось путём рентгеновской остеоденситометрии поясничного отдела позвоночника (L<sub>2</sub>–L<sub>4</sub>). Указанная зона интереса выбрана в связи с тем, что поясничные позвонки в значительной мере представлены метаболически активной трабекулярной костной тканью. Было обследовано 96 женщин, находящихся согласно классификации STRAW+10 [220] в раннем постменопаузальном периоде. Клиническая оценка расстройств, связанных с менопаузой, выполнена на основании международной менопаузальной шкалы (Menopause Rating Scale, MRS) [236]. Ретест осуществлялся спустя 2–3 недели после проведения первого исследования.

В таблице 38 представлены средние значения баллов для каждой из характеристик менопаузальной шкалы у женщин, находящихся в раннем постменопаузальном периоде.

Таблица 38. – Показатели характеристик менопаузальной шкалы

Характеристики менопаузальной шкалы	Среднее	Дисперсия	Min. балл	Max. балл
MRS <sub>1</sub>	0,82	1,79	0	5
MRS <sub>2</sub>	0,85	0,84	0	3
MRS <sub>3</sub>	1,16	1,56	0	5
MRS <sub>4</sub>	0,94	1,09	0	4
MRS <sub>5</sub>	1,00	1,39	0	5
MRS <sub>6</sub>	1,06	1,03	0	4
MRS <sub>7</sub>	1,04	2,02	0	5
MRS <sub>8</sub>	1,07	1,33	0	5
MRS <sub>9</sub>	0,81	0,87	0	3
MRS <sub>10</sub>	0,91	1,20	0	4
MRS <sub>11</sub>	1,16	1,29	0	4

При оценке надёжности проводимых тестов коэффициент альфа Кронбаха составил 0,80; ретестовая корреляция – 0,98. Данные показатели свидетельствуют о внутренней согласованности результатов проведённого шкалирования климактерических нарушений у женщин в указанной выборке.

Изучение распространённости различных степеней тяжести менопаузальных расстройств определило следующую структуру: отсутствие или минимальные проявления менопаузального синдрома (0–4 балла) отмечались у  $20,8 \pm 4,1$  %, лёгкая степень (5–8 баллов) – у  $22,9 \pm 4,3$  %, умеренная (9–15 баллов) – у  $31,3 \pm 4,7$  % и тяжёлая (16 баллов и выше) – у  $25,0 \pm 4,3$  % женщин раннего постменопаузального периода (рисунок 71).

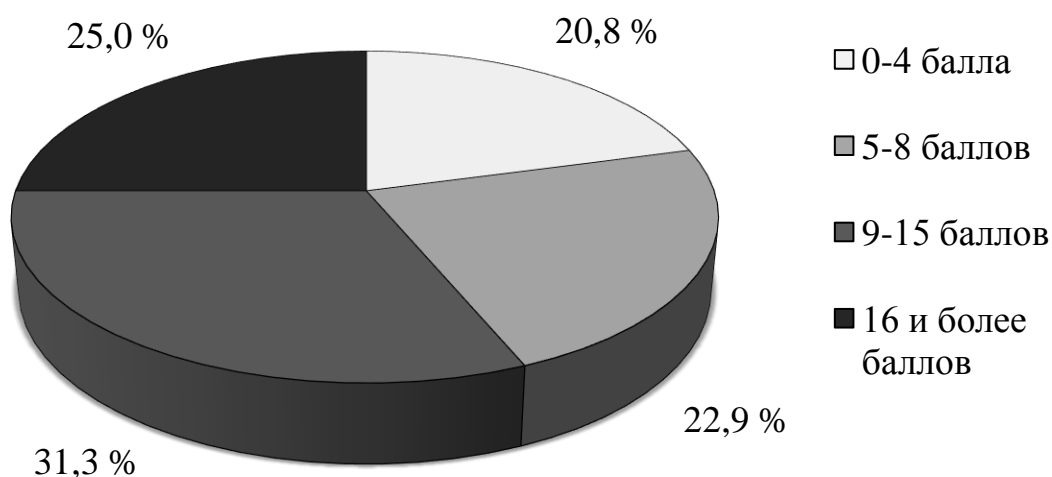


Рисунок 71. – Структура частоты менопаузальных расстройств у женщин раннего постменопаузального периода

Из приведённых данных видно, что у четырёх из пяти обследованных в раннем постменопаузальном периоде имелись проявления климактерических расстройств той или иной степени выраженности.

Результаты изучения связи между значениями суммарных показателей характеристик менопаузальной шкалы и уровнем минеральной плотности кости продемонстрированы на рисунке 72, из которого видна статистически значимая отрицательная корреляция ( $p = 0,001$ ).

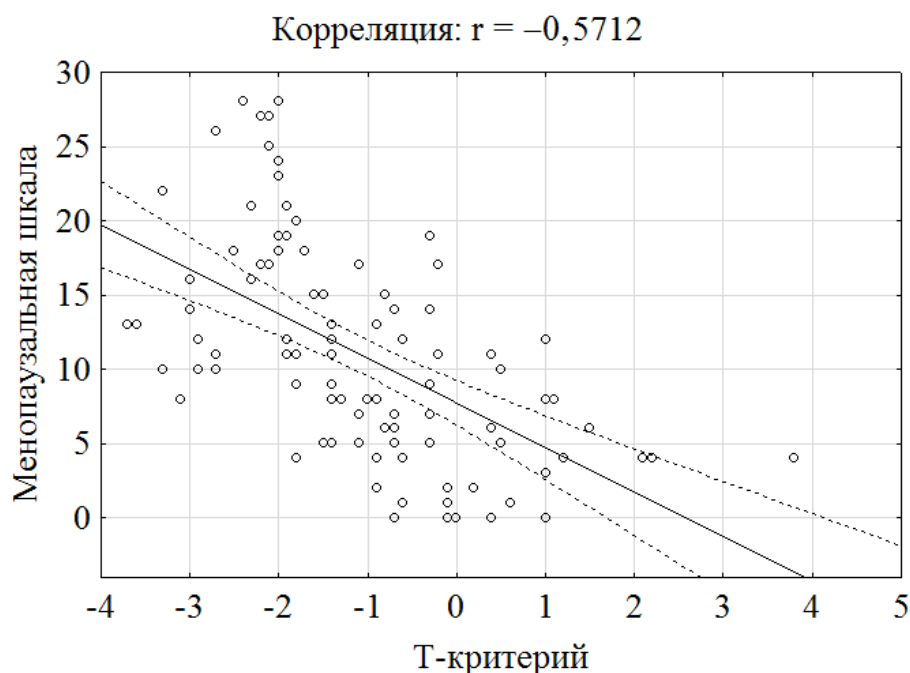


Рисунок 72. – Оценка корреляции между суммарными показателями менопаузальных расстройств и Т-критерием  $L_2-L_4$

Женщины с более выраженными проявлениями менопаузальных расстройств в раннем постменопаузальном периоде имеют достоверно более низкие значения МПК (Т-критерия) поясничных позвонков.

При оценке характеристик менопаузальной шкалы выявлено преобладание интенсивности изучаемых параметров у пациенток с наличием остеопоротических изменений (рисунок 73).

Медиана суммарных балльных оценок климактерических расстройств была статистически значимо выше у лиц, имеющих Т-критерии  $-2,5$  и ниже, составляя  $13,0$  ( $10,0-16,0$ ); у женщин со значениями Т-критерия поясничных позвонков, находящихся выше  $-2,5$ , медиана суммарных оценок менопаузальных нарушений составила  $9,0$  ( $5,0-15,0$ ). Уровень статистической значимости различий –  $0,04$ .

Полученные данные косвенно согласуются с результатами опубликованных ранее исследований [200, 206, 278, 306].

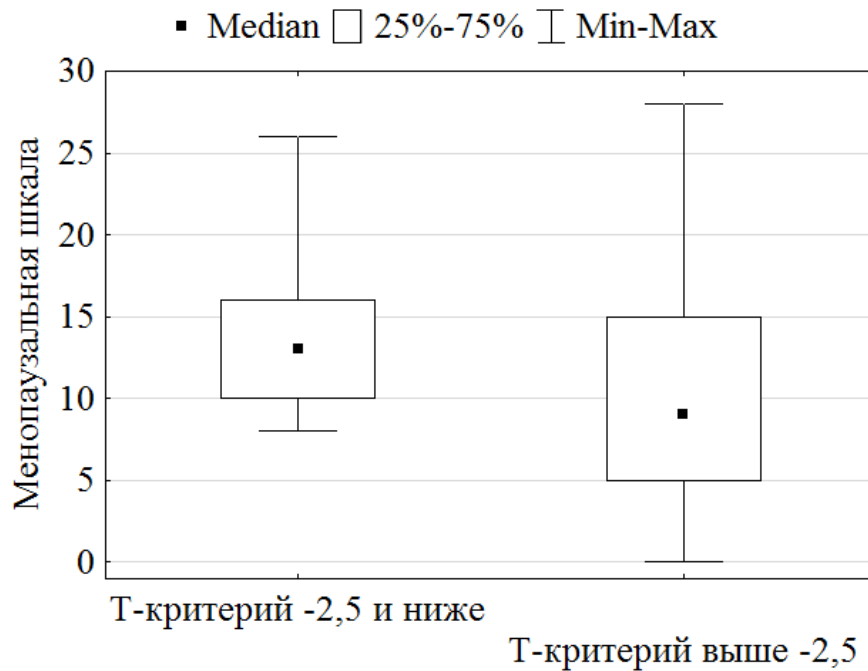


Рисунок 73. – Сравнительная оценка медиан суммарных показателей менопаузальных расстройств у женщин с различным уровнем МПК

При изучении показателей МПК у женщин с различной интенсивностью менопаузальных нарушений отмечено снижение костной массы при утяжелении менопаузального синдрома. У лиц, набравших по результатам оценки менопаузальной шкалы 0–4 балла, медиана Т-критерия для поясничных позвонков составила  $-0,05$  ( $-0,6$ ;  $1,0$ ), у пациенток, получивших по результатам тестирования MRS 5–8 баллов, медиана Т-критерия соответствовала  $-0,7$  ( $-1,1$ ;  $0,4$ ), при 9–15 баллах данный показатель был равен  $-1,5$  ( $-2,7$ ;  $-0,6$ ) и при балльной оценке 16 и выше медиана составляла  $-2,1$  ( $-2,3$ ;  $-1,9$ ). Критерий Краскела-Уоллиса (H) –  $41,4$  ( $p = 0,001$ );  $\chi^2 = 37,8$  ( $p = 0,001$ ), что свидетельствует о статистически значимых различиях МПК в представленных подгруппах (рисунок 74).

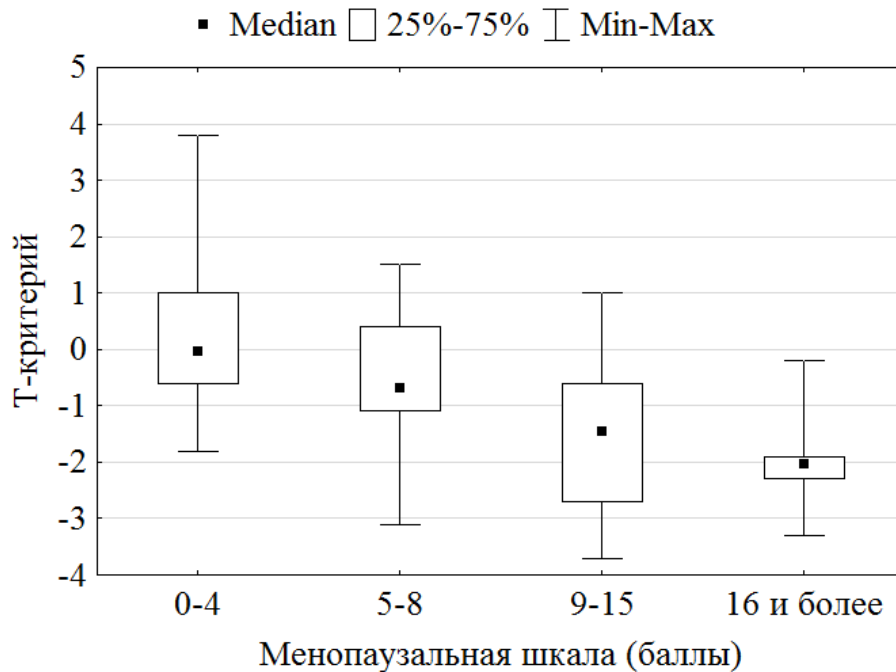


Рисунок 74. – Сравнительная оценка медиан МПК поясничных позвонков у пациенток с различной тяжестью менопаузального синдрома

Согласно существующим рекомендациям [85], о прогрессировании остеопоротических изменений свидетельствует снижение МПК более чем на 3 % в год. Проводя оценку среднегодовой динамики МПК в раннем постменопаузальном периоде, представляется возможным оценить вероятность возникновения постменопаузального остеопороза и необходимую периодичность проведения остеоденситометрии.

Учитывая полученные данные о связи интенсивности менопаузальных расстройств с уровнем минеральной плотности кости, была изучена корреляция между результатами тестирования с использованием менопаузальной шкалы и процентом годовой потери МПК. Коэффициент корреляции, отражающий связь выраженности среднегодового снижения МПК с суммарной балльной оценкой, характеризующей менопаузальный синдром, был равен 0,53, что свидетельствует о статистически значимой связи указанных характеристик у женщин в ранней постменопаузе (рисунок 75).

В итоге суммирования полученных баллов медианы результатов шкалирования по MRS составили 11,0 (7,0–17,0) и 6,0 (4,0–9,0),



со статистически значимым преобладанием показателей у женщин с уровнем снижения МПК более 3 % в год ( $p = 0,001$ ) – рисунок 76.

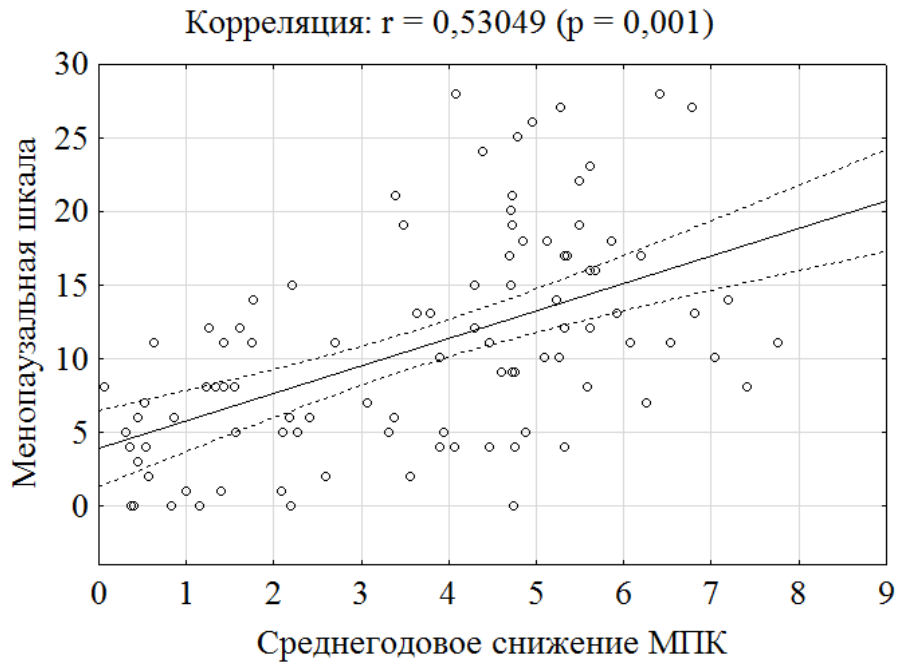


Рисунок 75. – Оценка корреляции между суммарными показателями менопаузальных расстройств и выраженностью среднегодового снижения минеральной плотности кости

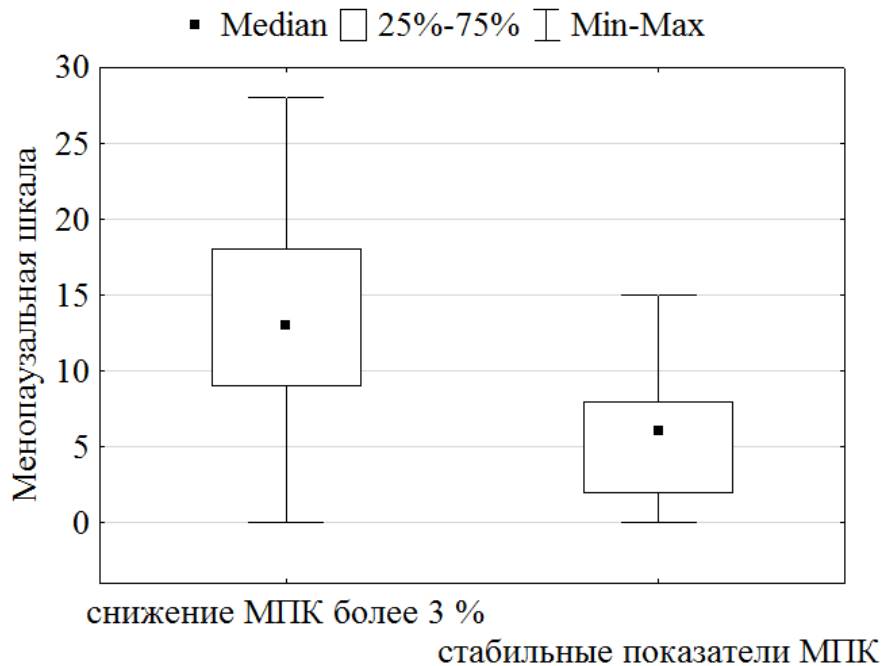


Рисунок 76. – Сравнительная оценка медиан суммарных показателей менопаузальных расстройств у женщин с различной интенсивностью среднегодового снижения минеральной плотности кости поясничных позвонков

Процесс резорбции кости зависит от активности остеокластов. Учитывая важное значение дисбаланса между окислительной и антиокислительной системами в стимулировании резорбтивных процессов, была проведена оценка уровня малонового диальдегида (МДА) плазмы крови, а также супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы эритроцитов.

Получена прямая статистически значимая связь между показателями МДА и интенсивностью менопаузальных расстройств ( $r = 0,44$ ,  $p = 0,001$ ). Также отмечена положительная корреляция концентрации МДА и маркера резорбции костной ткани – дезоксипиридинолина мочи ( $r = 0,39$ ,  $p = 0,001$ ). Учитывая увеличение интенсивности резорбтивных процессов, происходящих в костной ткани при высоком уровне проокислительной активности, закономерным является изменение показателей МПК в зависимости от концентрации МДА – была выявлена статистически значимая обратная связь между МДА и значениями МПК поясничных позвонков у женщин раннего постменопаузального периода (рисунок 77).

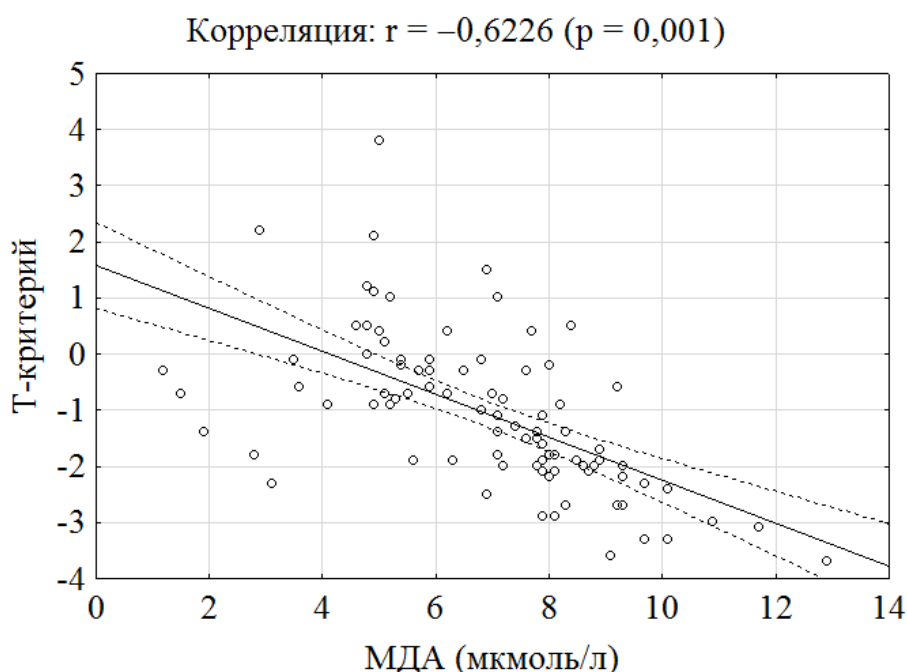


Рисунок 77. – Корреляция показателей МДА плазмы крови и значений Т-критерия  $L_2-L_4$  у женщин в раннем постменопаузальном периоде

При проведении комплексной оценки связи минеральной плотности кости поясничных позвонков с концентрацией МДА плазмы крови и интенсивностью климактерических нарушений, было выявлено, что взаимное увеличение суммарной оценки по менопаузальной шкале и уровня МДА ассоциировано со снижением костной массы.

С целью изучения антиокислительной функциональной способности организма женщин в раннем постменопаузальном периоде, её связи с интенсивностью менопаузальных нарушений и уровнем МПК проводилась оценка активности СОД и каталазы эритроцитов. Отмечена статистически значимая обратная связь активности СОД и интенсивности климактерических расстройств ( $r = -0,45$ ,  $p = 0,001$ ), а также прямая связь между активностью СОД и уровнем МПК (Т-критерием) поясничных позвонков (рисунок 78).

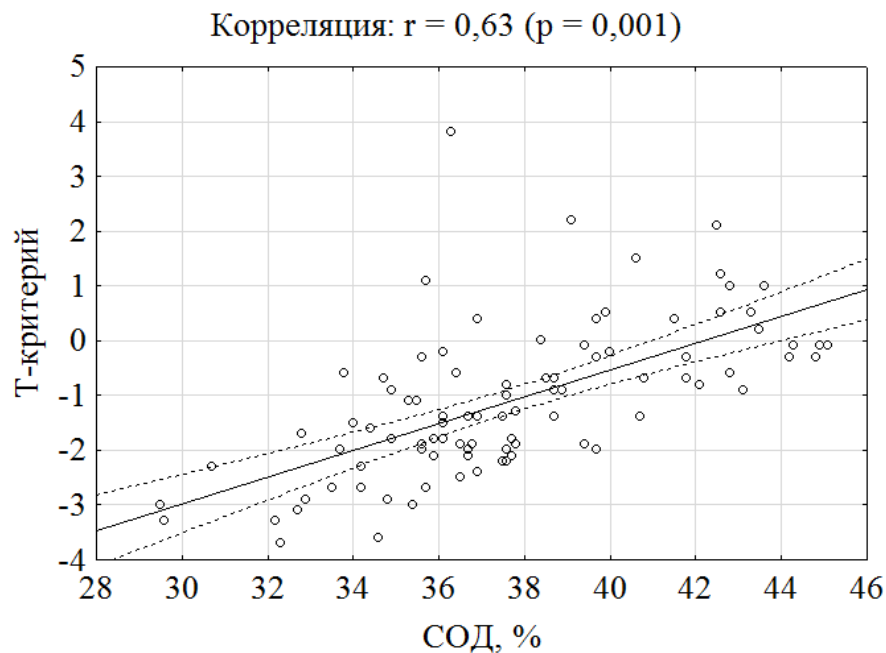


Рисунок 78. – Оценка корреляции между уровнем СОД и значениями Т-критерия  $L_2-L_4$  у женщин в раннем постменопаузальном периоде

Изучение активности каталазы также определило статистически значимую отрицательную корреляцию с интенсивностью менопаузальных нарушений

( $r = -0,39$ ,  $p = 0,001$ ) и положительную корреляцию между указанным ферментом и уровнем МПК (Т-критерием) поясничных позвонков (рисунки 79).

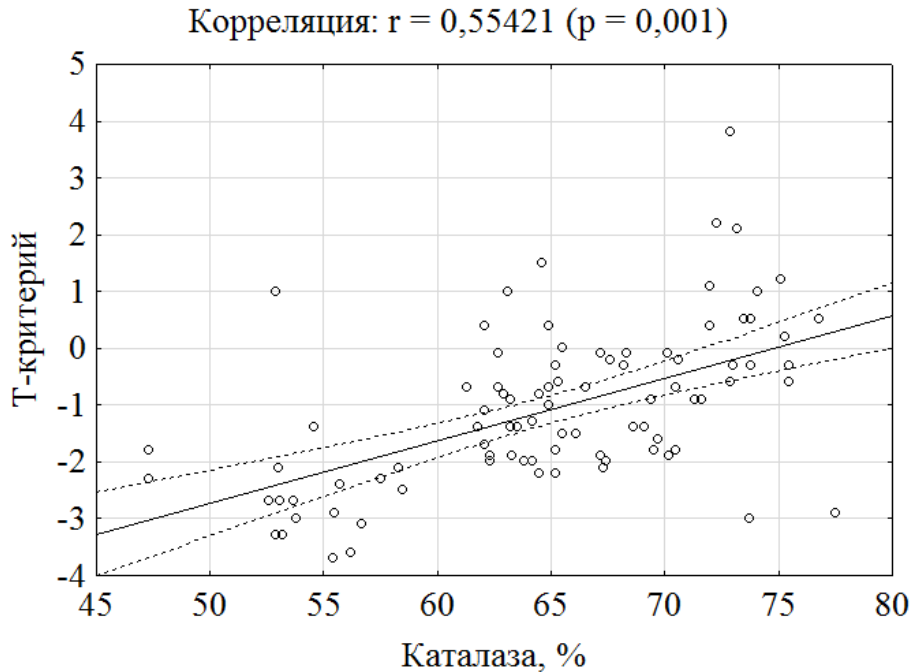


Рисунок 79. – Оценка корреляции между значениями Т-критерия  $L_2-L_4$  и уровнем каталазы у женщин в раннем постменопаузальном периоде

Учитывая выявленную связь рассмотренных показателей, была выполнена сравнительная оценка медиан уровня МПК поясничных позвонков и маркёров окислительного стресса у женщин раннего постменопаузального периода в зависимости от тяжести климактерических расстройств.

При проведении исследования определены различия концентрации МДА плазмы крови у лиц в зависимости от интенсивности менопаузальных нарушений. При минимальных проявлениях менопаузального синдрома медиана концентрации МДА составила 5,2 (4,8–5,9), при лёгкой степени – 7,1 (5,0–7,7), при умеренной – 7,1 (5,6–8,1) и при тяжёлой – 8,5 (7,5–9,3) мкмоль/л. При сравнении медиан критерий Краскела-Уоллиса (H) был равен 24,8 ( $p = 0,001$ );  $\chi^2 = 19,1$  ( $p = 0,001$ ).

Анализ активности СОД эритроцитов также определил достоверные отличия у женщин с разной выраженностью менопаузального синдрома.

У лиц с показателями балльной оценки по менопаузальной шкале 0–4 балла медиана СОД составила 42,1 (38,4–43,5), у пациенток с результатом тестирования по MRS 5–8 баллов медиана СОД соответствовала 38,1 (36,1–40,7), при 9–15 баллах данный показатель был равен 36,5 (34,4–38,9) и при балльной оценке 16 и выше – 36,3 (34,7–37,6) %. Критерий Краскела-Уоллиса (H) для СОД – 20,2 ( $p = 0,001$ );  $\chi^2 = 14,2$  ( $p = 0,002$ ).

Исследование активности каталазы эритроцитов определило, что при отсутствии и минимальных проявлениях климактерических нарушений медиана указанного показателя соответствовала 70,8 (65,2–73,2), при лёгкой степени – 65,6 (63,1–71,6), при умеренной – 64,5 (55,5–69,7) и при тяжёлой – 62,3 (55,7–67,2) %. Критерий Краскела-Уоллиса (H) для каталазы составил 15,7 ( $p = 0,001$ );  $\chi^2 = 9,6$  ( $p = 0,02$ ).

Результаты проведённого исследования продемонстрировали связь маркёров окислительного стресса, интенсивности менопаузальных расстройств с уровнем минеральной плотности кости у женщин раннего постменопаузального периода. Полученные данные были использованы при разработке модели определения риска развития постменопаузального остеопороза.

## 5.2 Модель оценки риска развития постменопаузального остеопороза

Патогенез формирования постменопаузального остеопороза сочетает в себе влияние большого количества предикторов, ряд из которых отражён в инструменте прогнозирования переломов FRAX и инструментах, изучающих риск развития остеопороза SCORE (Simple Calculated Osteoporosis Risk Assessment Estimation), ORAI (Osteoporosis Risk Assessment Instrument) и OST (Osteoporosis Self-Assessment Tool). В то же время указанные модели не включают в себя оценку некоторых факторов, неизбежно приводящих

к потере костной массы, таких как дефицит витамина D, недостаточность потребления кальция, влияние агентов, стимулирующих инволюционные процессы. К тому же в модели FRAX большое внимание уделено вторичным остеопоротическим изменениям, в то время как в структуре данной патологии преобладает первичный (постменопаузальный) остеопороз. Кроме этого, говоря о данной проблеме, необходимо учитывать не только предотвращение низкоэнергетических переломов, но и снижение риска формирования постменопаузального остеопороза как такового – следствия метаболических изменений, связанных с возрастными процессами, происходящими в организме женщины. Инструменты SCORE, ORAI и OST способны оценивать гипотетическую вероятность наступления остеопороза у женщин после наступления менопаузы. Однако данные модели не предназначены для прогнозирования интенсивности снижения уровня минеральной плотности кости, что позволило бы определять необходимую периодичность проведения остеоденситометрии и хроновероятность наступления остеопороза.

Таким образом, имеет важное значение разработка модели, прогнозирующей интенсивность снижения уровня минеральной плотности кости у женщин, находящихся в раннем постменопаузальном периоде, с целью проведения своевременной диагностики и обоснованной профилактики.

Как уже отмечалось, важную роль в возникновении постменопаузальных остеопоротических изменений играют региональные условия, в которых проживает женщина. Пылевое промышленное загрязнение Кемеровской области ведёт к снижению прозрачности атмосферы и, как следствие, к дефициту ультрафиолетового солнечного излучения. Кроме того, областной центр Кузбасса находится на уровне 55° северной широты, что само по себе способствует низкой инсоляции в течение года и недостаточности витамина D. В результате чего, жительницы региона, безусловно, находятся в зоне риска по недостаточности витамина D.

Проведённый анализ показателей 25(OH) витамина D в плазме крови в выборке женщин Кузбасса, находящихся в раннем постменопаузальном

периоде, более чем у половины обследованных выявил дефицит данного витамина (показатели 25(ОН) D ниже 20 нг/мл); у  $\frac{1}{3}$  отмечалась недостаточность кальцидиола (20–29,9 нг/мл) и лишь у  $15,5 \pm 3,7$  % лиц наблюдались нормальные значения витамина D (более 30 нг/мл) – рисунок 80.

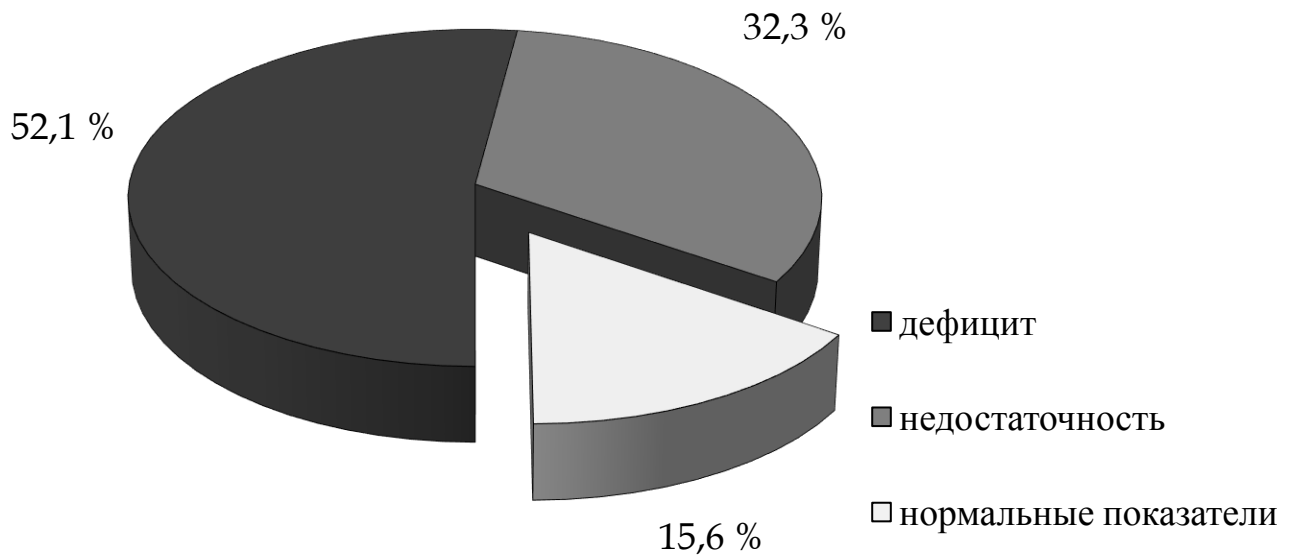


Рисунок 80. – Уровень 25(ОН) витамина D в плазме крови у женщин раннего постменопаузального периода, проживающих в Кемеровской области

Наряду с изучением уровня витамина D у женщин в раннем постменопаузальном периоде проводилась оценка потребления кальция, учёт поступления в организм которого осуществлялся на основании анкеты, включающей перечень продуктов питания с описанием содержания указанного элемента.

Обработка полученных результатов анкетирования определила недостаток потребления кальция у  $72,9 \pm 4,5$  % женщин раннего постменопаузального периода, и только у  $27,1 \pm 4,5$  % обследованных уровень поступления кальция имел адекватный уровень.

Формированию прогностической модели предшествовала среднегодовая оценка снижения МПК у женщин, находящихся в раннем постменопаузальном периоде, выполненная на основании результатов ДРА L<sub>2</sub>–L<sub>4</sub>.

Осуществлялось изучение связи между среднегодовой потерей костной массы у лиц раннего постменопаузального периода и показателями, не вошедшими в модель FRAX, такими как: уровень потребления кальция, содержание в плазме крови витамина D, общая выраженность менопаузальных расстройств, возраст наступления менопаузы, также оценивалась роль маркёров окислительного стресса.

Обращает на себя внимание, что у женщин с естественно наступившей менопаузой, находящихся в раннем постменопаузальном периоде, не было выявлено статистически значимых различий среднегодовой потери МПК поясничных позвонков в зависимости от возраста наступления менопаузы (рисунок 81). Критерий Краскела-Уоллиса (H) – 6,4 (p = 0,6);  $\chi^2 = 6,4$  (p = 0,7).

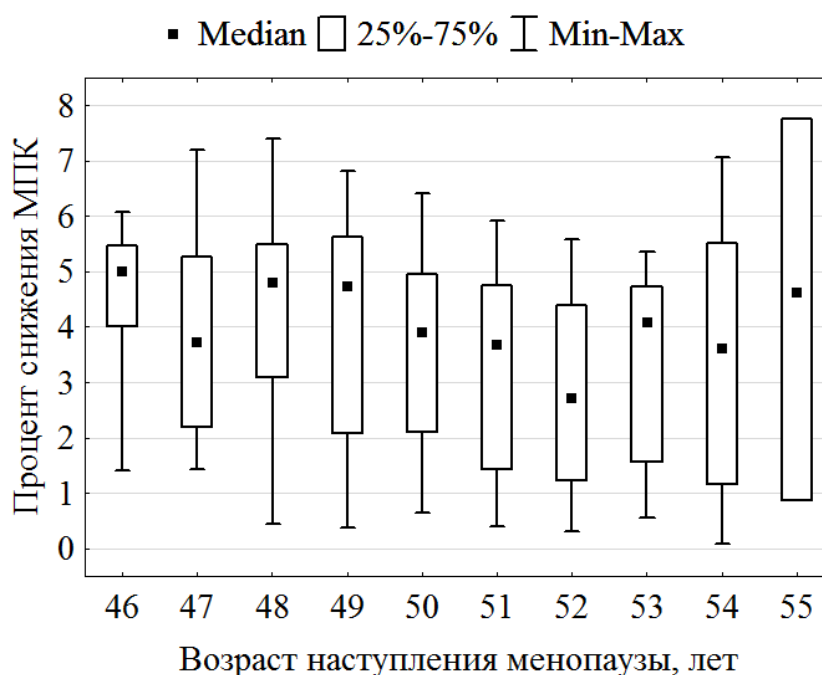


Рисунок 81. – Показатели среднегодового снижения МПК у женщин в раннем постменопаузальном периоде в зависимости от возраста наступления менопаузы

При оценке связи между уровнем потребления кальция, содержанием 25(ОН) витамина D в плазме крови и среднегодовым процентом потери



костной массы была выявлена отрицательная корреляция умеренной силы. Результаты представлены на рисунках 82–83.

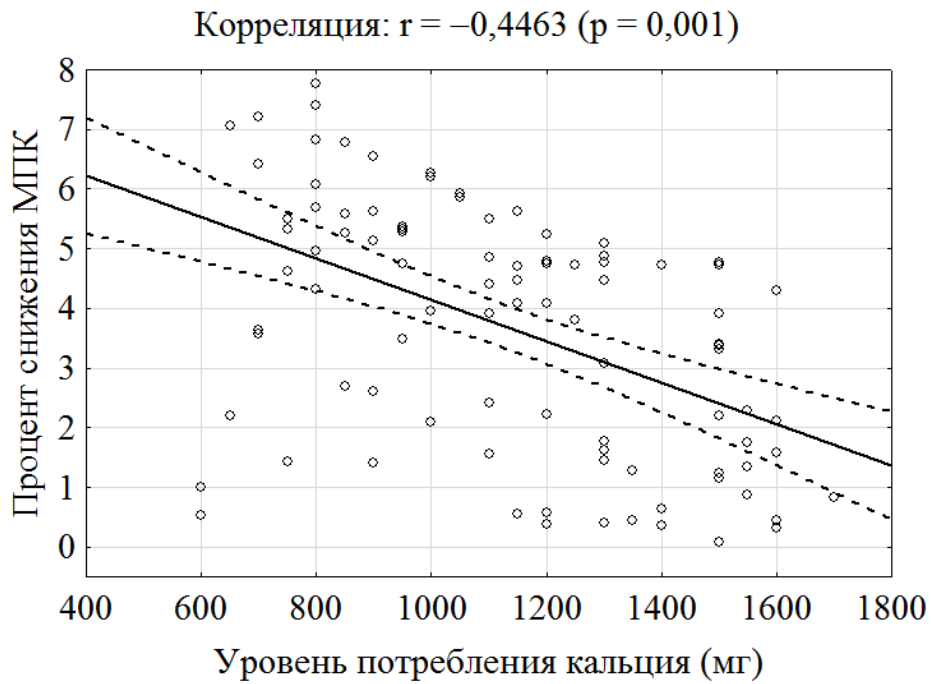


Рисунок 82. – Корреляция уровня потребления кальция и интенсивности потери МПК у женщин в раннем постменопаузальном периоде

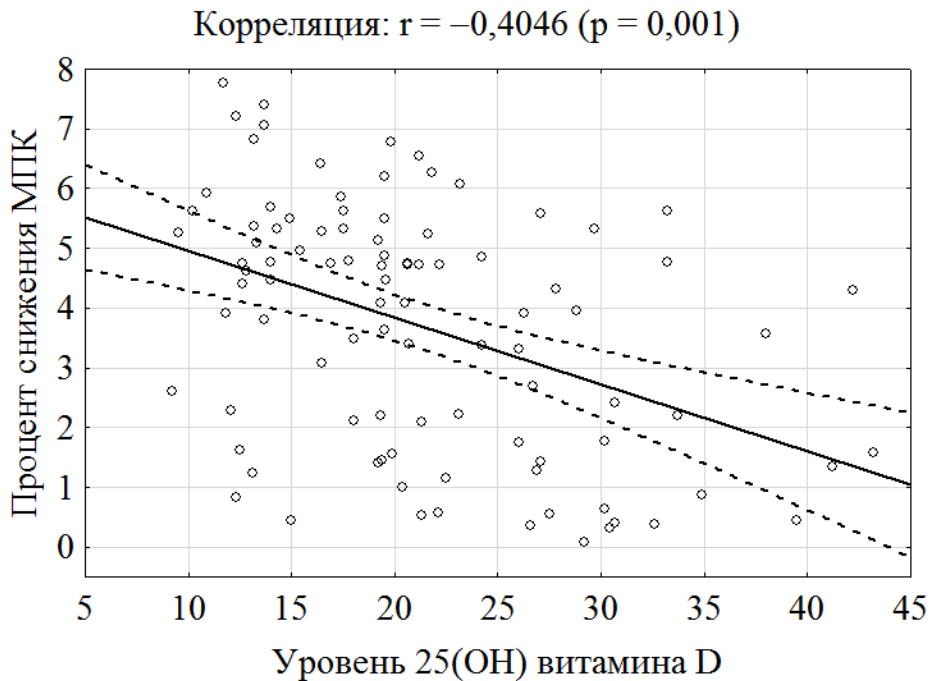


Рисунок 83. – Корреляция уровня 25(ОН) витамина D плазмы крови и выраженности потери МПК у женщин в раннем постменопаузальном периоде

Наряду с изучением прогностического значения потребления кальция и уровня витамина D в плазме крови осуществлялась оценка влияния МДА на интенсивность потери костной массы. При нарастании концентрации МДА в плазме крови увеличивалась среднегодовая скорость потери минеральной плотности кости поясничных позвонков. При этом коэффициент корреляции концентрации МДА с выраженностью снижения МПК составил 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. При моделировании использовался метод бинарной логистической регрессии. Результатом применения данной модели явилась оценка вероятной среднегодовой убыли МПК поясничных позвонков у женщин, находящихся в раннем постменопаузальном периоде.

В итоговую прогностическую модель были включены следующие предикторы, относящиеся к развитию постменопаузальных остеопоротических изменений: уровень потребления кальция, содержание в плазме крови 25(ОН) витамина D, общая выраженность менопаузальных расстройств и концентрация МДА. Указанные факторы были использованы с учётом их информативности при оценке интенсивности снижения МПК и доступности практического применения.

Возраст наступления менопаузы был исключён из формирования модели в связи с ранее полученными данными об отсутствии статистически значимой зависимости среднегодового процента снижения МПК поясничных позвонков от данного критерия. Изучение влияния индекса массы тела на среднегодовую потерю МПК у женщин раннего постменопаузального периода также не продемонстрировало статистически значимой прогностической роли ( $Wald = 0,007$ ).

При изучении сопряжённости было выявлено наличие статистически значимой связи ( $\chi^2 = 39,57$ ;  $p = 0,001$ ). Для включённых в модель предикторов

рассчитывались коэффициенты регрессии. Коэффициент регрессии для уровня потребления кальция составил  $-0,002$ ; для содержания 25(ОН) витамина D в плазме крови он был равен  $-0,047$ ; для суммарной балльной оценки выраженности менопаузальных расстройств —  $0,180$  и для концентрации МДА плазмы крови —  $0,129$ ; при этом константа была равна  $1,831$ .

При анализе полученных коэффициентов регрессии сделано заключение об увеличении среднегодовой потери МПК у женщин раннего постменопаузального периода при уменьшении уровня потребления кальция, недостаточности или дефиците витамина D и более высоких значениях суммарной балльной оценки менопаузальных расстройств, а также при повышении концентрации МДА в плазме крови.

Согласно рассчитанным коэффициентам регрессии определялась прогностическая вероятность прогрессирования остеопоротических изменений – формула 21:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-(1,831 - 0,002 \times X_1 - 0,047 \times X_2 + 0,180 \times X_3 + 0,129 \times X_4)}} \quad (21)$$

где P – прогностическая вероятность прогрессирования остеопоротических изменений;  $X_1$  – показатель уровня потребления кальция;  $X_2$  – показатель содержания 25(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.

График ROC-кривой представлен на рисунке 84. ROC-кривая демонстрирует зависимость процента верно классифицированных женщин со среднегодовой потерей МПК более 3 % (то есть с прогрессированием остеопороза) от процента верно классифицированных обследованных без прогрессирования остеопоротических изменений.

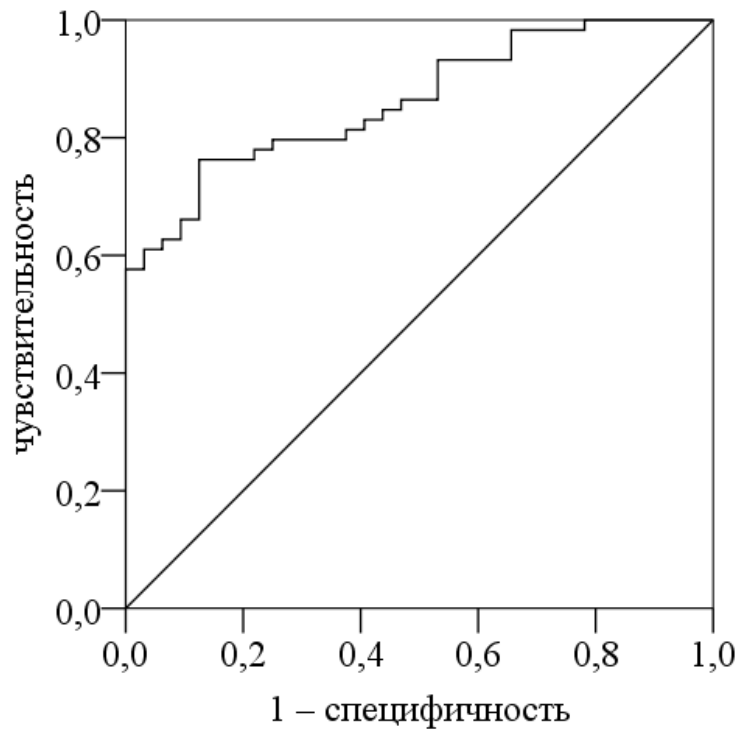


Рисунок 84. – ROC-кривая прогностической модели

В разработанной прогностической модели площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,863 (0,791–0,935), что свидетельствует о высокой прогностической способности. Ниже приведены значения площадей под ROC-кривыми для факторов, включённых в созданную модель (рисунки 85–88).

Площади под ROC-кривыми оцениваемых предикторов модели составили: для уровня потребления кальция – 0,713 (0,597–0,829); для содержания 25(OH) витамина D в плазме крови – 0,700 (0,585–0,816); для результатов тестирования с использованием MRS – 0,813 (0,730–0,897); для концентрации МДА в плазме крови – 0,743 (0,643–0,844).

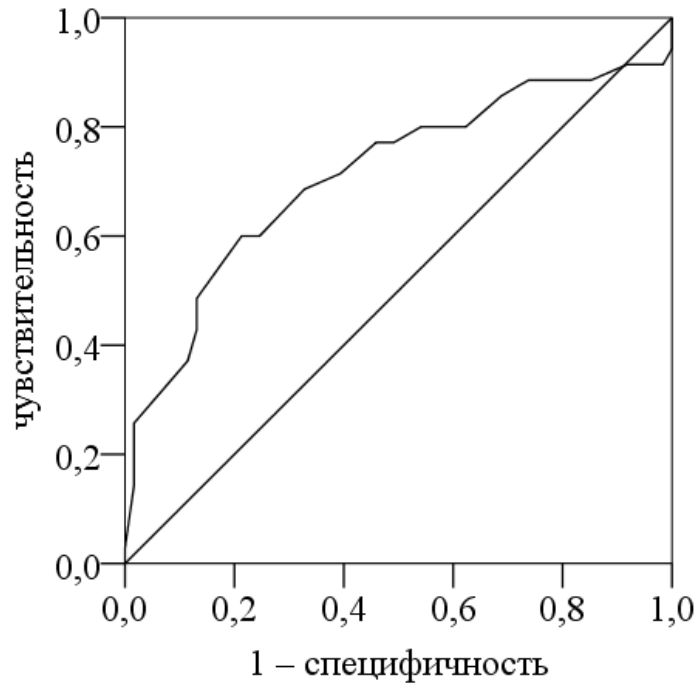


Рисунок 85. – ROC-кривая для уровня потребления кальция

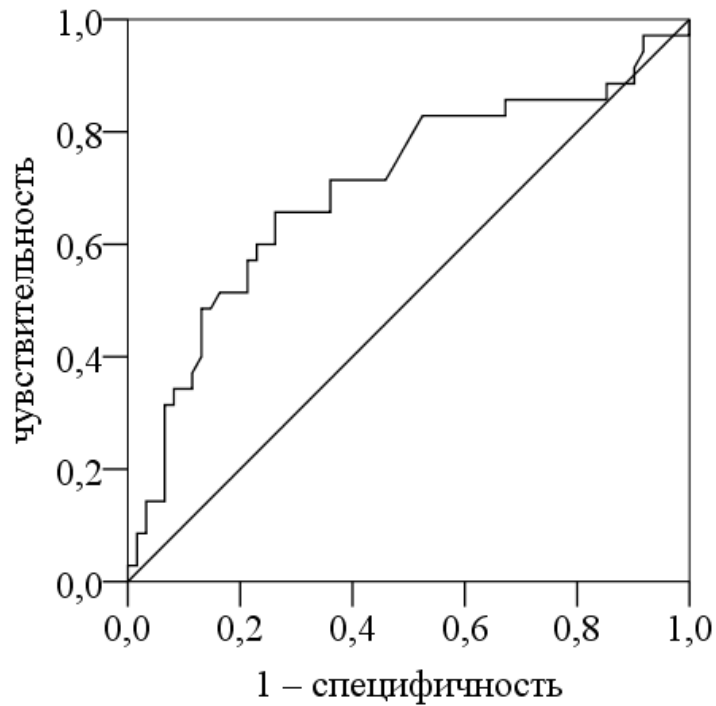


Рисунок 86. – ROC-кривая для концентрации 25(OH) витамина D в плазме крови

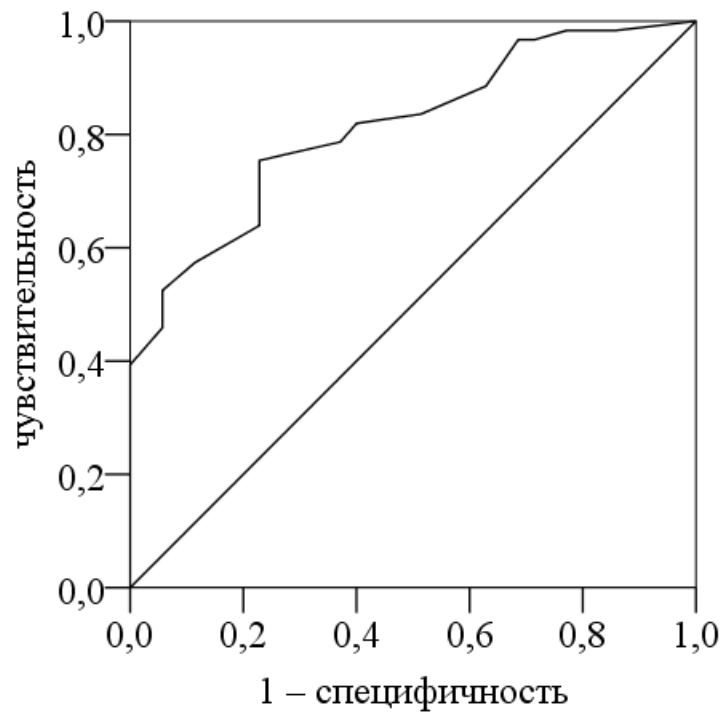


Рисунок 87. – ROC-кривая для менопаузальных расстройств

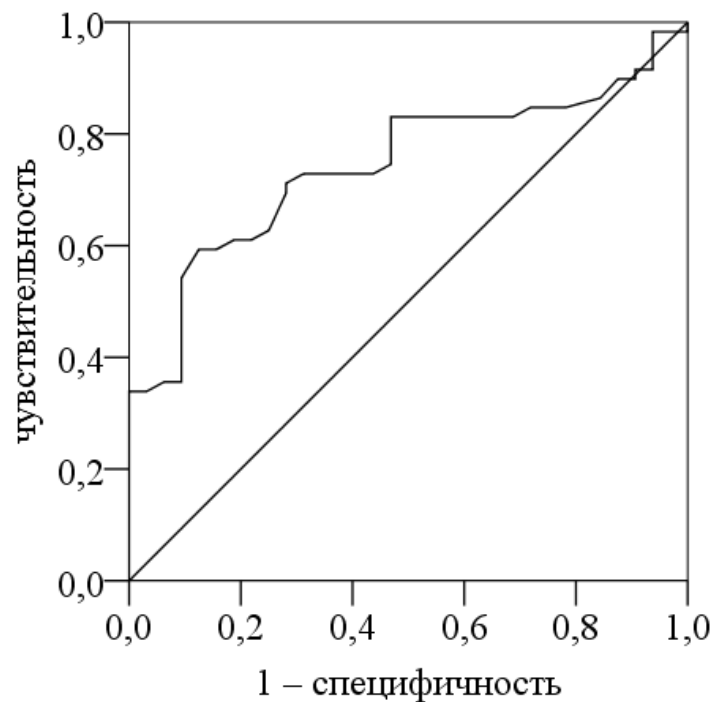


Рисунок 88. – ROC-кривая для МДА плазмы крови

Проводился расчёт индексов Йодена (Youden index) и связанных с ними показателей точек отсечения (cut-off value) как для отдельных предикторов, так и для прогностической модели в целом. На основании полученных данных

были определены чувствительность и специфичность, соответствующие каждому из используемых в прогнозировании факторов.

У женщин, находящихся в раннем постменопаузальном периоде, оптимальным порогом классификации (точкой отсечения) для созданной модели при максимальных значениях индекса Йодена является показатель, соответствующий 0,676. При указанном пороге классификации чувствительность модели составила 76,3 % (Sensitivity = 0,763), специфичность – 87,5 % (Specificity = 0,875) – таблица 39.

Таблица 39. – Показатели порога классификации для созданной прогностической модели

Порог классификации	Чувствительность, Se	Специфичность, Sp	Индекс Йодена
0,618	0,763	0,781	0,544
0,641	0,763	0,813	0,575
0,664	0,763	0,844	0,606
0,676	0,763	0,875	0,638
0,679	0,746	0,875	0,621
0,707	0,729	0,875	0,604
0,736	0,712	0,875	0,587

В таблице 40 продемонстрированы значения точек классификации для уровня потребления кальция. При показателях данного предиктора 1075 мг и ниже существует высокий риск среднегодового снижения костной массы на 3 % и более (при чувствительности 77,1 % и специфичности 67,2 %). Полученные данные близки к ранее опубликованным результатам мета-анализа, описывающим необходимый порог потребления кальция [105, 356].

Таблица 40. – Показатели порога классификации для уровня потребления кальция в созданной прогностической модели

Уровень потребления кальция (мг)	Чувствительность, Se	Специфичность, Sp	Индекс Йодена
925,0	0,800	0,508	0,308
975,0	0,800	0,541	0,341
1025,0	0,771	0,607	0,378
1075,0	0,771	0,672	0,443
1125,0	0,688	0,754	0,442
1175,0	0,646	0,787	0,433
1225,0	0,600	0,829	0,429

Для значений содержания в плазме крови 25(ОН) витамина D порог классификации составил 21,3 нг/мл (чувствительность 65,7 %, специфичность – 73,8 %). То есть при уровне содержания 25(ОН) витамина D в плазме крови ниже 21,3 нг/мл прогнозируется высокая вероятность среднегодового уменьшения МПК на 3 % и более (таблица 41).

Таблица 41. – Показатели порога классификации для 25(ОН) витамина D плазмы крови в созданной прогностической модели

25(ОН) витамин D (нг/мл)	Чувствительность, Se	Специфичность, Sp	Индекс Йодена
20,6	0,657	0,656	0,313
20,7	0,657	0,689	0,346
21,0	0,657	0,705	0,362
21,3	0,657	0,738	0,395
21,5	0,600	0,738	0,338
21,7	0,600	0,754	0,354
22,0	0,600	0,770	0,370



Для суммарной оценки менопаузальных расстройств, был получен порог отсечения, соответствующий 8,5 баллам. При этом чувствительность данного предиктора составила 75,4 % при специфичности 77,1 % (таблица 42).

Таблица 42. – Показатели порога классификации для суммарной оценки менопаузальных расстройств в созданной прогностической модели

Суммарный балл MRS	Чувствительность, Se	Специфичность, Sp	Индекс Йодена
5,5	0,836	0,486	0,322
6,5	0,820	0,600	0,420
7,5	0,787	0,629	0,416
8,5	0,754	0,771	0,525
9,5	0,705	0,771	0,476
10,5	0,639	0,771	0,410
11,5	0,574	0,886	0,460

Для МДА плазмы крови при значениях индекса Йодена 0,431 cut-off value составила 7,0, чувствительность – 71,2 %, специфичность – 71,9 % (таблица 43).

Таблица 43. – Показатели порога классификации для МДА плазмы крови в созданной прогностической модели

МДА (мкмоль/л)	Чувствительность, Se	Специфичность, Sp	Индекс Йодена
6,4	0,729	0,594	0,323
6,7	0,729	0,625	0,354
6,9	0,729	0,688	0,417
7,0	0,712	0,719	0,431
7,1	0,695	0,719	0,414
7,2	0,627	0,750	0,377
7,3	0,610	0,781	0,391

Как уже отмечалось, уровень минеральной плотности кости в постменопаузальном периоде зависит от пиковых значений костной массы в молодом возрасте и интенсивности её снижения в последующие возрастные периоды. Учитывая, что существенное уменьшение МПК происходит именно в раннем постменопаузальном периоде, с целью прогнозирования постменопаузального остеопороза и стратификации женщин для проведения костной денситометрии представляет важное значение оценка потери костной массы в первые годы после наступления менопаузы – по классификации STRAW+10 в стадию +1.

Помимо прогнозирования среднегодового снижения МПК созданная модель была протестирована на возможность непосредственной оценки риска возникновения постменопаузального остеопороза. При этом порогом бинарного деления служили показатели Т-критерия, соответствующие  $-2,5$  (граница констатации остеопоротических изменений).

Оценка валидности модели при прогнозировании остеопороза продемонстрировала следующие результаты: коэффициент Somers'D был равен 0,915 ( $p = 0,0001$ ); критерий Хосмера-Лемешова ( $\chi^2 = 2,216$ ,  $p = 0,974$ ). Чувствительность модели составила 92,3 %, специфичность – 88,5 %. Величина площади под ROC-кривой составила 0,958 (0,909–0,996).

Учитывая наличие альтернативных инструментов, позволяющих изучать вероятность развития постменопаузального остеопороза, было проведено сравнение статистических характеристик созданной оригинальной модели с результатами опросника для самооценки OST (Osteoporosis Self-Assessment Tool).

Для OST при оценке критерия Хосмера-Лемешова  $\chi^2 = 8,887$  ( $p = 0,3$ ), коэффициент Somers'D – 0,442 ( $p = 0,013$ ). Площадь под ROC-кривой – 0,711 (0,569–0,852) – рисунок 89.

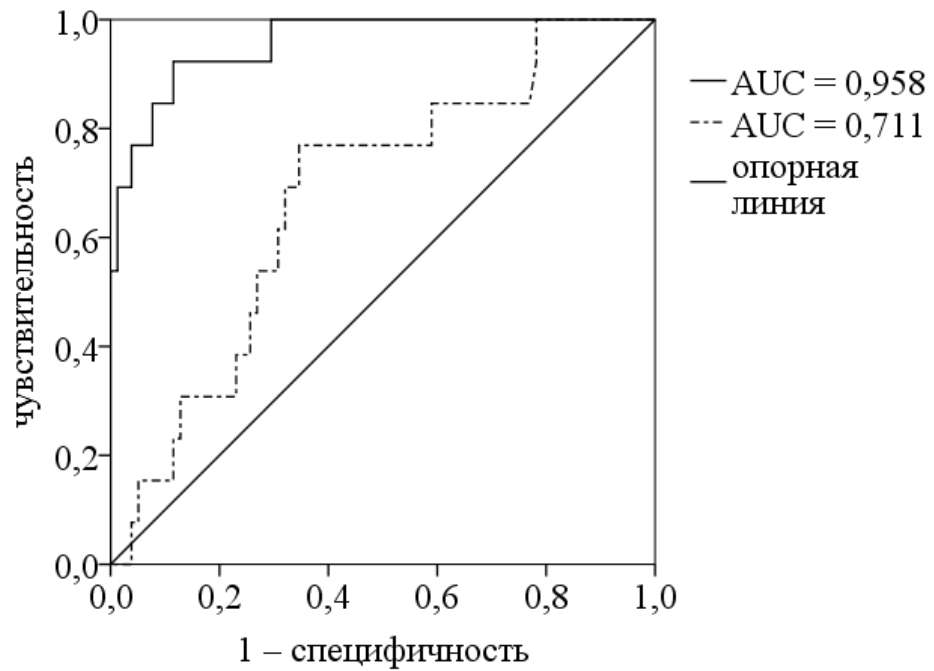


Рисунок 89. – ROC-кривые сравниваемых моделей

Ниже представлена сравнительная оценка операционных характеристик сравниваемых моделей при оптимальных показателях порога классификации (таблица 44).

Таблица 44. – Сравнительная оценка чувствительности и специфичности моделей в зависимости от порога классификации

Модель	Чувствительность	Специфичность	Индекс Йодена
Оригинальная модель	0,923	0,885	0,808
OST (Osteoporosis Self-Assessment Tool)	0,769	0,687	0,456
p, уровень значимости различий	0,001	0,001	—

Приведённые данные демонстрируют высокие качественные характеристики и адекватную валидность модели, основанной на оценке показателей, характеризующих течение раннего постменопаузального периода,

и факторов, влияющих на костный обмен. В результате созданный инструмент совместно с другими системами оценки риска позволит оптимизировать прогнозирование интенсивности потери костной ткани и вероятности возникновения остеопоротических постменопаузальных изменений. Описанная модель может использоваться с целью стратификации лиц для проведения остеоденситометрии, определения интервала для повторной оценки минеральной плотности кости и решения вопроса о своевременной профилактике постменопаузального остеопороза.

На основании созданной модели была проведена оценка гипотетической вероятности развития постменопаузального остеопороза у женщин с показателями МПК, соответствующими нижней границе нормы (Т-критерий =  $-1$ ), и пороговыми значениями предикторов, включённых в модель (рисунок 90).

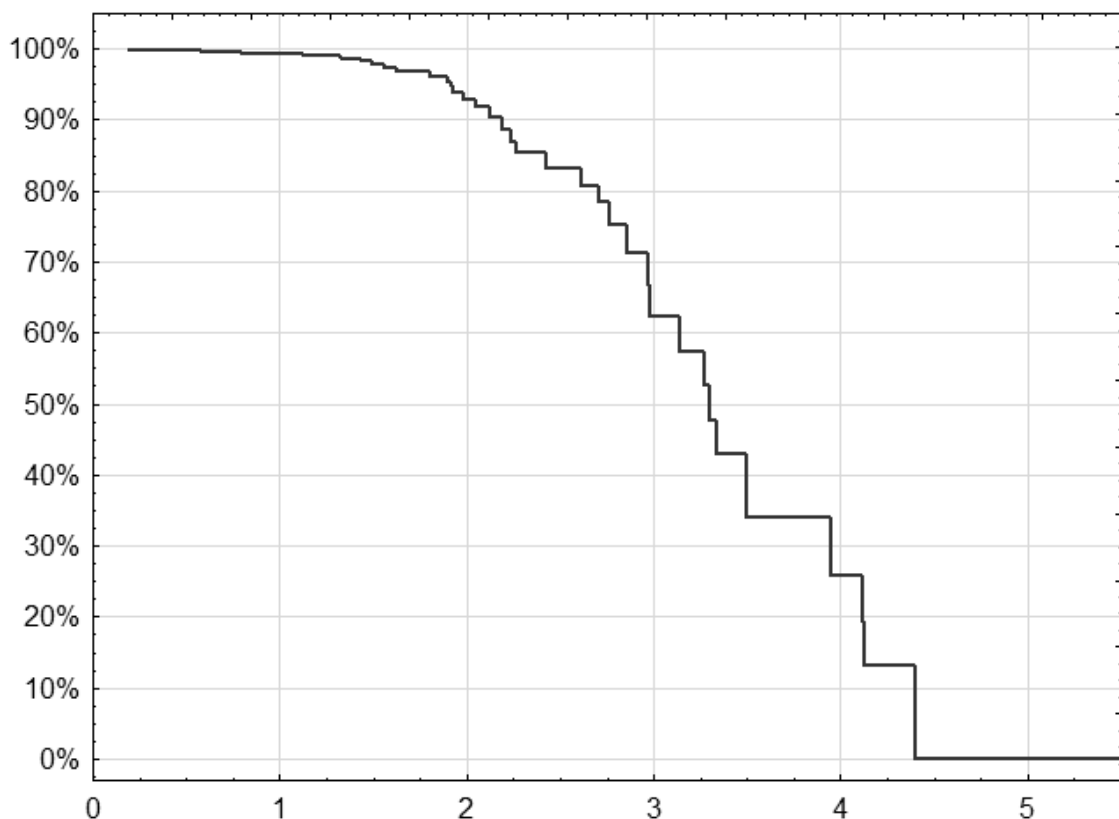


Рисунок 90. – Вероятность формирования первичного остеопороза у женщин в ранней постменопаузе при пороговых значениях предикторов, входящих в прогностическую модель (по оси абсцисс отмечено время, исчисляемое в годах; по оси ординат – вероятность сохранения уровня МПК в пределах нормы)

Из приведённого рисунка видно, что при указанных характеристиках вероятность сохранения в течение 2 лет значений МПК выше остеопоротического уровня (Т-критерий  $> -2,5$ ) составляет 93 %, а в течение 4 лет – лишь 26 %.

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

Ниже приведены клинические примеры, демонстрирующие использование созданной прогностической модели и её компьютерной версии.

### Клинический пример № 1

У женщины Н., 52-х лет на основании модели FRAX выявлен низкий риск остеопоротических переломов. Длительность постменопаузального периода – 3 года. С целью оценки вероятности развития постменопаузального остеопороза проведено прогнозирование среднегодового снижения МПК поясничных позвонков.

При обследовании получены следующие данные: уровень потребления кальция – 950 мг в сут, показатель 25(ОН) витамина D в плазме крови – 25,0 нг/мл, суммарная оценка менопаузальных расстройств по данным MRS составила 11 баллов, МДА плазмы крови – 9,2 мкмоль/л (рисунок 91).

При использовании созданной модели был определён показатель прогностической вероятности отрицательной динамики МПК, превышающей 3 % в год – формула 22:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-(1,831 - 0,002 \times 950 - 0,047 \times 25,0 + 0,180 \times 11 + 0,129 \times 9,2)}} = 0,872 \quad (22)$$

Ф.И.О.	ID
Возраст	52 года
Уровень потребления кальция	950
Концентрация 25 (ОН) витамина D	25,0
Выраженность менопаузальных расстройств по MRS	11
МДА	9,2
Учреждение	ККДЦ
Врач	Захаров И.С.
<b>Вычислить</b>	

Результаты

ККДЦ  
ID  
Возраст: 52 года

$P = 0,872$

Заключение: Прогнозируется высокий риск снижения МПК более 3 % в течение года.

18.03.2015

Врач: Захаров И.С.

Рисунок 91. – Иллюстрация клинического примера № 1  
(Пациентка Н., 52 года)

В результате прогностическая вероятность составила 0,872. Риск снижения МПК более 3 % в течение года расценивается как высокий.

### Клинический пример № 2

При обследовании женщины Р., 54-х лет получены следующие данные: уровень потребления кальция – 1350 мг в сут, показатель 25(ОН) витамина D в плазме крови – 28,0 нг/мл, суммарная оценка менопаузальных расстройств по данным MRS составила 7 баллов, МДА плазмы крови – 6,5 мкмоль/л (рисунок 92).

При использовании модели был получен показатель прогностической вероятности отрицательной динамики МПК, превышающей 3 % в год – формула 23:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-(1,831 - 0,002 \times 1350 - 0,047 \times 28,0 + 0,180 \times 7 + 0,129 \times 6,5)}} = 0,478 \quad (23)$$

Ф.И.О.	ID
Возраст	54 года
Уровень потребления кальция	1350
Концентрация 25 (ОН) витамина D	28,0
Выраженность менопаузальных расстройств по MRS	7
МДА	6,5
Учреждение	ККДЦ
Врач	Захаров И.С.
<b>Вычислить</b>	

Результаты

ККДЦ  
ID  
Возраст: 54 года  
P = 0,478

Заключение: Прогнозируется низкий риск снижения МПК более 3 % в течение года.

18.03.2015

Врач: Захаров И.С.

Рисунок 92. – Иллюстрация клинического примера № 2  
(Пациентка Р., 54 года)

В результате прогностическая вероятность составила 0,478. Риск снижения МПК более 3 % в течение года расценивается как низкий.

### Резюме

Постменопаузальный остеопороз, имея в своей основе метаболические нарушения, связанные с гипоэстрогенным состоянием, входит в общий комплекс менопаузальных расстройств. В данной главе проведена оценка предикторной роли ряда факторов, принимающих участие в формировании постменопаузальной потери костной массы. Выявлена связь активности резорбтивных процессов в костной ткани и показателей МПК с интенсивностью менопаузальных расстройств. Создана модель оценки риска

последующего развития постменопаузального остеопороза у женщин, находящихся в раннем постменопаузальном периоде. Модель продемонстрировала высокие операционные характеристики и адекватную валидность.

Разработанная прогностическая модель позволит проводить стратификацию лиц с высоким риском формирования первичного остеопороза на этапе раннего постменопаузального периода и определять необходимость проведения остеоденситометрии, что, в свою очередь, будет способствовать осуществлению своевременной профилактики данной патологии.



## ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проблема остеопороза, в связи с высокой распространённостью и серьёзными последствиями, безусловно, является актуальной, что побудило Всемирную организацию здравоохранения утвердить 20 октября Днём борьбы с остеопорозом. Во всём мире эта дата отмечается с 1997 года, в Российской Федерации – с 2005 года.

Хорошо известна гендерная асимметрия в отношении распространённости остеопороза, который у женщин встречается значительно чаще, чем у мужчин [298]. В структуре данной патологии у женщин преобладает постменопаузальный остеопороз [104, 119], в формировании которого важную роль играет сочетание ряда эндогенных и экзогенных факторов. При этом ведущее место занимает гипоестрогенное состояние, обусловленное инволюционными изменениями, связанными с наступлением менопаузы [131]. Учитывая сложность патогенеза развития постменопаузального остеопороза, необходим комплексный подход к проведению диагностических мероприятий, прогнозированию и профилактике.

Важной характеристикой остеопоротических изменений является снижение минеральной плотности кости [218], которое ассоциировано с увеличением риска переломов, возникающих при минимальной нагрузке [271].

Хорошо известно, что уровень МПК имеет популяционные различия и зависит от этнических, генетических, географических, природно-экологических и прочих условий [230]. В большинстве денситометрических систем в настоящее время используется база данных МПК, разработанная на основании Национального обзорного исследования по здоровью и питанию популяции США (NHANES III), показатели которой могут не совпадать со значениями других регионов [266].

Учитывая, что при проведении ДРА выполняется сравнение полученных результатов пациентки с референтными показателями, изначально

заложенными в денситометрическую систему, происходит снижение достоверности диагностики.

В связи с тем, что жительницы Кемеровской области находятся в неблагоприятных для состояния здоровья условиях, имея высокие показатели заболеваемости по различным нозологиям [89], а также по причине отсутствия региональной базы МПК была проведена оценка возрастной динамики МПК. Выполнено изучение популяционных показателей минеральной плотности поясничных позвонков и шейки бедренной кости у женщин, проживающих в регионе, с последующим созданием базы данных референтных показателей.

Согласно полученным данным максимальные значения минеральной плотности кости поясничных позвонков у жительниц Кемеровской области формируются к возрасту 26–29 лет, составляя для L<sub>1</sub>–L<sub>4</sub> 1,177 г/см<sup>2</sup> (при использовании денситометрической системы Lunar<sup>®</sup>), затем отмечается плато вплоть до четвертого десятилетия жизни. После сорокалетнего возраста происходит статистически значимое снижение уровня костной массы.

При сравнении результатов исследования с показателями NHANES III в возрастных группах 16–19 и 20–29 лет не было выявлено статистически значимых различий уровня МПК поясничных позвонков. Начиная с возрастной группы 30–39 лет популяционные показатели МПК указанной зоны интереса у жительниц Кемеровской области имели более низкие значения по сравнению с референтной базой NHANES III, используемой в денситометрических системах.

Проводя сравнительную оценку уровня МПК с показателями женщин, проживающих в других регионах России, также были отмечены статистически значимые различия. Этот факт согласуется с рекомендациями о необходимости формирования региональных баз данных МПК, учитывающих популяционные особенности [248].

В связи с тем, что у разных остеоденситометров имеются отличия в выходных данных показателей МПК [315, 334, 355], была проведена

стандартизация для трёх наиболее распространённых денситометрических систем (Lunar<sup>®</sup>, Hologic<sup>®</sup> и Norland<sup>®</sup>).

Согласно рекомендациям Международного общества клинической денситометрии у жительниц Кемеровской области, находящихся в возрасте до 50 лет, были сформированы региональные стандарты и создана база данных показателей МПК поясничных позвонков с расчётом Z-критериев.

На основе разработанной региональной базы данных написана программа для ЭВМ «Стандартизация показателей минеральной плотности кости поясничных позвонков», позволяющая оптимизировать работу врача при интерпретации полученных результатов рентгеновской остеоденситометрии.

При сравнении минеральной плотности шейки бедренной кости женщин Кемеровской области с данными NHANES III в возрасте от 16 до 49 лет не отмечалось статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ). В связи с этим расчёт Z- и T-критериев для шейки бедренной кости у жительниц Кузбасса должен проводиться на основании референтных данных NHANES III. В то же время необходимо отметить, что после 50 лет МПК шейки бедра у женщин Кемеровской области была ниже показателей лиц американской популяции ( $p = 0,01$ ).

При сравнении уровня минеральной плотности шейки бедренной кости у женщин различных регионов России, также как и при изучении МПК поясничных позвонков, были определены различия динамики показателей остеоденситометрии.

Для оценки результатов ДРА у женщин периода менопаузального перехода до 50-летнего возраста возможно использовать T-критерий (вместо Z-критерия) [248]. Однако в рекомендациях Международного общества клинической денситометрии (ISCD) отсутствуют чёткие стратификационные характеристики, позволяющие выполнять обоснованный выбор того или иного критерия у лиц в данном жизненном интервале.

Учитывая, что период менопаузального перехода характеризуется увеличением фолликулостимулирующего гормона, по его уровню возможно косвенно судить об угасании эстрогенпродуцирующей функции яичников и, как следствие, прогнозировать изменения костного метаболизма.

При изучении корреляции ФСГ с уровнем МПК  $L_1-L_4$  у женщин, находящихся в периоде менопаузального перехода в возрасте 40–49 лет, была выявлена статистически значимая обратная связь ( $r = -0,44$ ;  $p = 0,001$ ).

Значения МПК  $L_1-L_4$  у лиц 40–44 лет были близки к уровню 30–39-летних женщин, составляя  $1,159 \pm 0,124$  г/см<sup>2</sup>. В группе 45–49-летних средняя величина МПК  $L_1-L_4$  соответствовала  $1,129 \pm 0,139$  г/см<sup>2</sup>, приближаясь к показателям МПК женщин в возрасте 50–54 лет.

При оценке значений ФСГ у женщин 40–44 лет средняя величина данного гормона составила  $17,7 \pm 13,9$  мМЕ/мл, в то время как у обследованных 45–49-летнего возраста –  $41,0 \pm 18,4$  мМЕ/мл ( $p = 0,001$ ).

Увеличение ФСГ является свидетельством наступления периода менопаузального перехода. Таким образом, минеральная плотность кости у женщин, находящихся в интервале менопаузального перехода, близка по своим значениям к показателям МПК лиц постменопаузального периода.

Методом бинарной логистической регрессии с последующим ROC-анализом были определены пороговые значения ФСГ, увеличивающие риск снижения МПК до показателей Т-критерия, соответствующих –1 и ниже (остеопении и остеопороза). Классификационным порогом явился уровень ФСГ, равный 34,7 мМЕ/мл.

Отношение шансов (OR, odds ratio) формирования остеопении при показателях ФСГ выше указанного уровня у женщин, находящихся в периоде менопаузального перехода, соответствует 3,06 (1,56–6,02).

В связи с тем, что минеральная плотность кости у женщин в интервале менопаузального перехода до 50-летнего возраста близка к уровню МПК лиц, находящихся в постменопаузальном периоде, при значениях фолликулостимулирующего гормона, превышающих 34,7 мМЕ/мл, встаёт

вопрос о целесообразности использования Т-критерия, как и в постменопаузе, что позволило бы сохранять преемственность при оценке результатов денситометрического исследования у женщин после 50 лет. Однако полученные данные требуют дальнейшего изучения, в связи с тем, что не было проведено оценки связи показателей Т-критерия и риска возникновения переломов у женщин в указанном временном интервале.

Потеря костной массы носит неоднородный характер. На ранних этапах остеопоротических изменений доминирует снижение минеральной плотности трабекулярной (губчатой) кости, так как она обладает большей метаболической активностью по сравнению с кортикальной (компактной). Следствием остеопоротических изменений являются низкоэнергетические переломы, типичными локализациями которых считаются позвонки, шейка бедренной кости и лучевая кость. Определённые трудности в диагностике, в связи со скудностью клинической картины, представляют переломы позвонков. В то же время данный отдел скелета является наиболее чувствительным к метаболическим нарушениям, происходящим на фоне инволюционных изменений, связанных с менопаузой. Тело позвонка на 35–38 % представлено трабекулярной костной тканью, что делает этот регион в определённом смысле индикатором остеопороза [187]. Несмотря на то, что на начальных этапах постменопаузального остеопороза возникает снижение МПК в первую очередь трабекулярной ткани, считается, что прочность кости во многом определяется компактной частью.

Наряду с рентгеновской остеоденситометрией с целью осуществления раздельной оценки трёхмерной минеральной плотности кости используется количественная компьютерная томография. Проведены исследования, демонстрирующие определённые преимущества ККТ в диагностике остеопороза [178, 196], однако до сих пор отсутствуют чёткие общепринятые прогностические критерии, используемые при оценке риска низкоэнергетических переломов.

В исследовании был проведён поиск дополнительных критериев лучевой семиотики остеопороза, использование которых способствовало бы повышению качества прогнозирования остеопоротических переломов. Был выполнен анализ диагностической значимости билатеральной асимметрии МПК тел позвонков.

С увеличением возраста женщин в постменопаузальном периоде отмечался рост значений индексов билатеральной асимметрии МПК: для трабекулярной кости с  $1,10 \pm 0,05$  в группе 50–59 лет до  $1,39 \pm 0,12$  у женщин старше 80 лет. Индексы билатеральной асимметрии минеральной плотности кортикальной кости также увеличивались с возрастом: с  $1,24 \pm 0,13$  у лиц 50–59 лет до  $1,41 \pm 0,11$  у обследованных возрастной группы 80 лет и старше.

Учитывая, что основной диагностической характеристикой остеопороза является снижение МПК, проведён анализ корреляции показателей МПК с индексами билатеральной асимметрии МПК. При этом была выявлена статистически значимая обратная связь. Коэффициент корреляции между МПК и ИА МПК трабекулярной кости составил  $-0,52$  ( $p = 0,001$ ); при оценке связи между МПК и ИА МПК кортикальной костной ткани он был равен  $-0,47$  ( $p = 0,001$ ). То есть, при нарастании остеопоротических изменений, увеличивалась билатеральная асимметрия распределения минеральной плотности кости позвонков. Представляет интерес тот факт, что с увеличением возраста было отмечено усиление силы связи между МПК и ИА МПК.

У женщин с наличием постменопаузальных остеопоротических изменений медианы индексов билатеральной асимметрии МПК поясничных позвонков были статистически значимо выше по сравнению с показателями лиц без остеопороза, составляя для трабекулярной кости:  $1,29$  ( $1,15–1,38$ ) и  $1,16$  ( $1,09–1,29$ ),  $p = 0,001$ ; для кортикальной кости:  $1,38$  ( $1,30–1,49$ ) и  $1,28$  ( $1,17–1,39$ ),  $p = 0,001$ .

На основании полученных данных, изменение индекса билатеральной асимметрии МПК позвонков может рассматриваться как дополнительный

критерий при проведении лучевой диагностики остеопоротических изменений.

Учитывая, что увеличение ИА МПК поясничных позвонков является дополнительным диагностическим критерием постменопаузального остеопороза, было сделано предположение о целесообразности использования данной характеристики в комплексном прогнозировании остеопоротических переломов позвонков.

В результате проведённого исследования медиана ИА МПК трабекулярной костной ткани поясничных позвонков у женщин с компрессионными переломами находилась статистически значимо выше, составляя 1,41 (1,31–1,50), чем у женщин, не имеющих переломы 1,18 (1,11–1,32),  $p = 0,001$ . Медианы ИА МПК кортикальной костной ткани позвонков в изучаемых группах были соответственно 1,51 (1,41–1,66) и 1,32 (1,20–1,42),  $p = 0,001$ .

В настоящее время существует значительное количество способов оценки вероятности возникновения остеопоротических переломов. Ведущее место среди них занимает инструмент FRAX, основанный на изучении ряда факторов риска, которые могут оцениваться как в сочетании с показателями уровня МПК шейки бедренной кости, так и самостоятельно. FRAX является доступным и несложным способом в практическом применении. Многочисленные исследования показали высокую прогностическую информативность представленной модели при наличии остеопоротических переломов в анамнезе у пациентки, а также переломов у родителей. В то же время у женщин с отсутствием указанных факторов такая операционная характеристика модели как чувствительность оказалась невысокой [76]. Учитывая некоторые ограничения данной модели, был проведён поиск способа, обладающего достаточной чувствительностью в прогнозировании остеопоротических переломов.

Определённые в процессе исследования дополнительные аспекты лучевой семиотики остеопоротических изменений позвонков вошли в основу

формирования модели прогнозирования риска низкоэнергетических переломов позвонков. При моделировании был использован пошаговый метод бинарной логистической регрессии. Оценивалась вероятность возникновения остеопоротического перелома в зависимости от сочетания ряда предикторов.

После выполнения КТ-остеоденситометрии II–IV поясничных позвонков был проведён расчёт коэффициентов регрессии и построение ROC-кривых для каждого из факторов. При пошаговом исключении из прогностической модели были выведены определяющие переменные, обладающие наименьшим уровнем значимости. Ими оказались ИМТ (Wald = 0,174; p = 0,67), возраст (Wald = 0,898; p = 0,34) и длительность постменопаузального периода (Wald = 0,830; p = 0,36).

В итоговую модель вошли четыре статистически значимых предиктора: МПК трабекулярной кости (Wald = 4,571; p = 0,03), МПК кортикальной костной ткани (Wald = 4,502; p = 0,03), ИА МПК трабекулярной кости (Wald = 6,401; p = 0,01) и ИА МПК кортикальной костной ткани (Wald = 4,072; p = 0,04). Оценка вошедших в модель факторов определила, что наиболее значимым предиктором является ИА МПК трабекулярной кости, затем следуют: МПК трабекулярной кости, МПК кортикальной кости и ИА МПК кортикальной костной ткани.

Коэффициенты регрессии для указанных предикторов составили: для МПК трабекулярной кости  $-0,044 \pm 0,02$ , для МПК кортикальной костной ткани  $-0,014 \pm 0,007$ , для ИА МПК трабекулярной кости  $3,443 \pm 1,361$  и для ИА МПК кортикальной костной ткани  $2,395 \pm 1,187$ . На основании рассчитанных коэффициентов регрессии определялась прогностическая вероятность возникновения остеопоротических переломов:

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

где P – прогностическая вероятность переломов;  $X_1$  и  $X_2$  – показатели МПК трабекулярной и кортикальной костной ткани II–IV поясничных позвонков,



выраженные в  $\text{мг/см}^3$ ;  $X_3$  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 выполнялось на основании критерия согласия Хосмера-Лемешова ( $\chi^2 = 0,61$ ,  $p = 0,644$ ). Приведённые показатели продемонстрировали высокую валидность модели.

При проведении ROC-анализа площадь под ROC-кривой (AUC) для созданной прогностической модели составила 0,894, что свидетельствует о высокой прогностической способности. При максимальных значениях индекса Йодена чувствительность модели равна 77,8 %, специфичность – 86,7 %. При этом с увеличением возраста отмечался рост чувствительности и уменьшение специфичности.

На основании разработанной прогностической модели были определены критерии риска возникновения остеопоротических переломов высокой, умеренной и низкой вероятности. Получены пороговые значения используемых предикторов, при которых прогнозируется высокий риск остеопоротических переломов позвонков. При оптимальных качественных характеристиках созданной модели высокая вероятность перелома возникает при значениях минеральной плотности трабекулярной костной ткани ниже  $71 \text{ мг/см}^3$ , МПК кортикальной костной ткани ниже  $212 \text{ мг/см}^3$ , ИА МПК трабекулярной кости выше 1,27 и ИА МПК кортикальной костной ткани позвонка выше 1,44. Стоит отметить, что диагностическая информативность указанных критериев имеет более значимые качественные оценочные характеристики при сочетанном использовании в разработанной модели.

Полученные данные о пороговых значениях минеральной плотности трабекулярной кости поясничных позвонков были близки к результатам ранее

проведённого исследования, в котором критическая точка уровня МПК для возникновения перелома соответствовала  $75 \text{ мг/см}^3$  [164].

При сравнении операционных характеристик созданной модели и инструмента FRAX были отмечены статистически значимые отличия. При оптимальных порогах классификации уровень статистической значимости различий чувствительности сравниваемых моделей составил 0,02; специфичности – 0,04. Площадь под ROC-кривой модели FRAX составила 0,779, что ниже AUC модели, разработанной на основе показателей КТ-остеоденситометрии. Примечательно, что при исключении из инструмента FRAX такого фактора как анамнестический перелом, чувствительность снизилась до 59,7 %, а величина площади под ROC-кривой – до 0,765.

Таким образом, преимуществом модели, созданной путём оценки результатов количественной компьютерной томографии, является то, что она универсальна независимо от возрастных параметров, длительности постменопаузального периода и роста-весовых показателей, а также может быть с высокой точностью использована у женщин, «интактных» в отношении перелома в анамнезе.

На основе разработанной прогностической модели была создана прикладная программа для ЭВМ «Прогнозирование риска переломов позвонков» и получено решение Роспатента о выдаче патента на изобретение «Способ прогнозирования риска остеопоротических переломов позвонков у женщин постменопаузального периода».

Постменопаузальный остеопороз следует рассматривать не как изолированное поражение скелета, а как патологию, развивающуюся в контексте системного нарушения метаболических процессов, связанных с наступлением менопаузы. В механизме формирования постменопаузальных остеопоротических изменений имеет значение воздействие множества различных факторов, среди которых ключевую роль играет гипоэстрогенное состояние, приводящее к различным морфо-функциональным изменениям

женского организма, обобщённым в комплекс менопаузальных расстройств [40, 67].

В связи с этиопатогенетической общностью постменопаузальных остеопоротических изменений и других нарушений, которые являются следствием возрастной инволюционной гипоэстрогении, было проведено изучение минеральной плотности кости у лиц, находящихся в раннем постменопаузальном периоде, с различной выраженностью менопаузальных расстройств.

Диагностика менопаузальных расстройств осуществлялась на основании международной менопаузальной шкалы (MRS) [236]. Выполненное тестирование продемонстрировало внутреннюю согласованность в изучаемой выборке, о чём свидетельствовал показатель коэффициента альфа Кронбаха, составивший 0,80 и ретестовая корреляция – 0,98.

Изучение корреляции между значениями суммарных показателей менопаузальной шкалы и уровнем минеральной плотности кости поясничных позвонков выявило статистически значимую обратную связь ( $r = -0,57$ ;  $p = 0,001$ ). У обследованных женщин, имеющих более выраженные проявления климактерического синдрома в раннем постменопаузальном периоде, отмечался более низкий уровень МПК.

В связи с тем, что резорбтивные процессы костной ткани зависимы от активности остеокластов, проводилось изучение показателей, определяющих баланс между окислительной и антиокислительной системами, которые участвуют в регуляции остеокластогенеза. В исследовании была выполнена оценка уровня малонового диальдегида плазмы крови.

Выявлена прямая статистически значимая связь концентрации 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 у женщин раннего постменопаузального периода ( $r = -0,62$ ;  $p = 0,001$ ), которая является закономерной, учитывая увеличение

интенсивности резорбции кости в ответ на повышение проокислительной активности.

Решение проблемы постменопаузального остеопороза должно включать не только предотвращение низкоэнергетических переломов, но и снижение вероятности развития постменопаузальных остеопоротических изменений самих по себе, являющихся частью комплексных менопаузальных метаболических нарушений.

Ключевую роль в создании прогностической модели должно играть определение риска формирования постменопаузального остеопороза у женщин, находящихся ещё в раннем постменопаузальном периоде. Это, в свою очередь, позволит осуществлять своевременную профилактику остеопороза, и, связанных с потерей костной массы, переломов.

Безусловно, важное значение в развитии остеопороза играют региональные условия, в которых проживает пациентка, уровень инсоляции, достаточность потребления кальция.

Проведённое исследование лишь у  $15,5 \pm 3,7$  % женщин в периоде постменопаузы, проживающих в Кемеровской области, определило нормальные показатели уровня 25(ОН) витамина D в плазме крови, и у  $27,1 \pm 4,5$  % обследованных отмечался адекватный уровень потребления кальция. Низкие значения 25(ОН) витамина D являются следствием как особенностей питания и метаболизма данного витамина у женщин в указанном возрастном периоде, так и региональными условиями проживания – низким уровнем инсоляции в течение года за счёт климато-географических характеристик и промышленного задымления атмосферы. 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 полученные данные о связи интенсивности менопаузальных расстройств и уровня МПК поясничных позвонков, проводилась 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 концентрации МДА с показателями выраженности потери МПК составил 0,47 ( $p = 0,001$ ).

Проведённая оценка дополнительных предикторов снижения МПК в постменопаузальном периоде заложила основу для создания модели прогнозирования риска последующего развития постменопаузального остеопороза. Результатом применения данной модели является 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(ОН) витамина D, показатели суммарной интенсивности менопаузальных расстройств, оценённые по шкале MRS, и значения концентрации МДА в плазме крови. Эти четыре предиктора использованы с учётом их информативности при прогнозировании среднегодового процента снижения МПК и доступности в практическом применении. Разработанная модель предназначена для оценки вероятности развития первичного (постменопаузального) остеопороза. Критерием бинарного деления был показатель снижения МПК более 3 % в год, свидетельствующий о прогрессировании остеопороза. Уравнение, на основании которого определялась вероятность прогрессирования остеопоротических изменений, имело следующий вид:

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

где  $P$  – прогностическая вероятность прогрессирования остеопоротических изменений;  $X_1$  – показатель уровня потребления кальция;  $X_2$  – показатель содержания 25(OH) 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 ( $\chi^2 = 0,61$ ,  $p = 0,644$ ). 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.

Таким образом, 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. Созданная модель будет способствовать оптимизации стратификации лиц для проведения остеоденситометрии, определения интервала для повторной оценки МПК и своевременной профилактики постменопаузального остеопороза.

На рисунке 93 приведён алгоритм стратификации женщин раннего постменопаузального периода для проведения костной денситометрии и решения вопроса о начале корректирующих мероприятий в раннем постменопаузальном периоде.

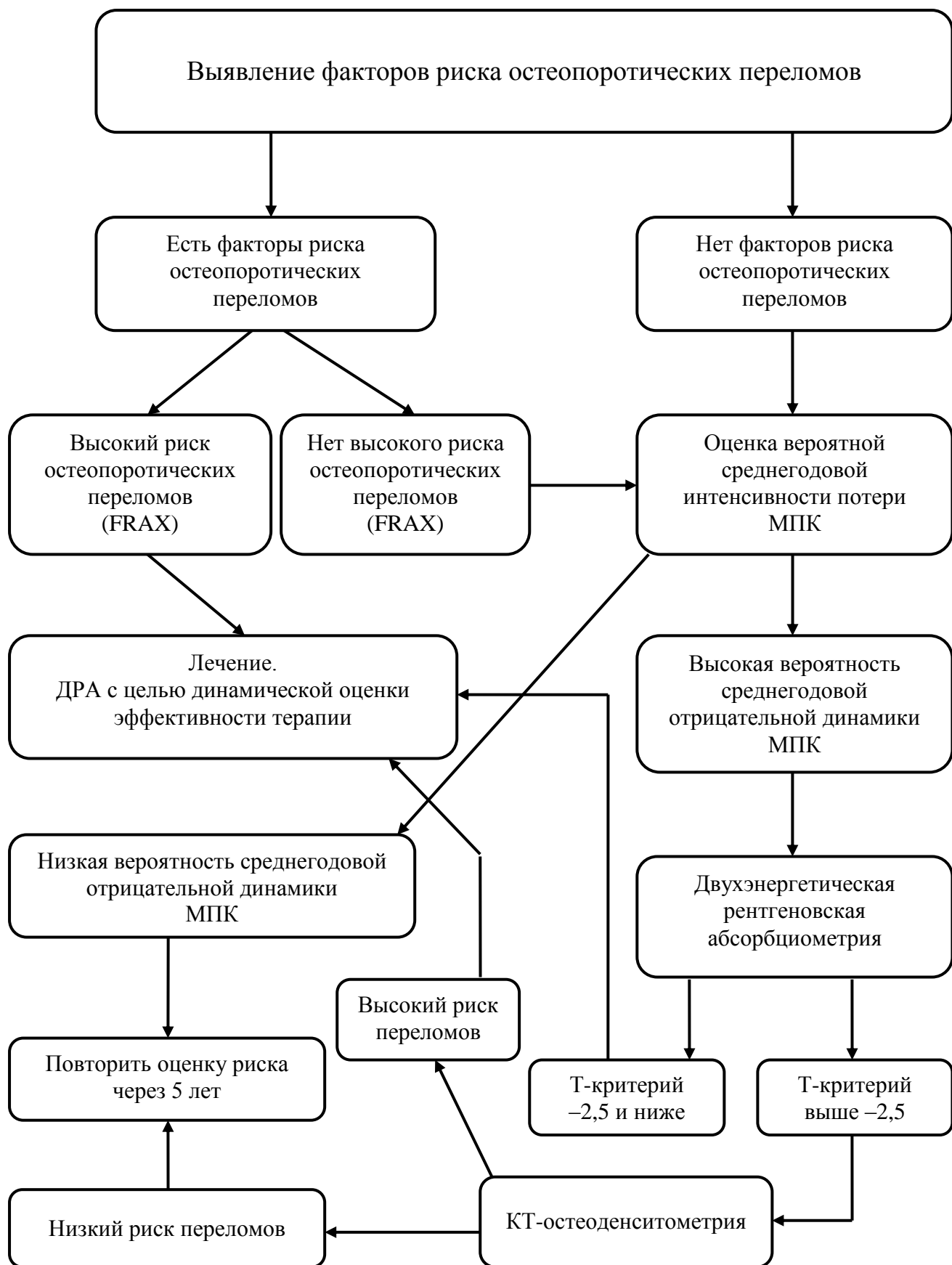


Рисунок 93. – Алгоритм стратификации женщин при решении вопроса о начале корректирующих мероприятий в раннем постменопаузальном периоде

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог вышеизложенному, необходимо констатировать сохраняющуюся актуальность проблемы постменопаузального остеопороза, которую необходимо рассматривать на междисциплинарном уровне. Важное значение в формировании данной патологии играют региональные условия, в которых проживает женщина.

В результате проведённого нами 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. При сравнительной оценке популяционных показателей МПК жительниц Кузбасса с показателями лиц, проживающих в других регионах России, а также данными, заложенными в денситометрические системы, были отмечены статистически значимые различия. Полученные результаты способствовали созданию информационной базы данных и компьютеризированной системы оценки минеральной плотности кости у женщин с учётом региональных особенностей. Это, в свою очередь, может быть использовано в формировании общей российской базы данных референтных значений минеральной плотности кости.

На основании проведённого исследования расширено представление о лучевой семиотике остеопоротических изменений у женщин постменопаузального периода. Было отмечено нарастание билатеральной асимметрии трёхмерной минеральной плотности трабекулярной и кортикальной костной ткани поясничных позвонков у женщин постменопаузального периода при формировании остеопоротических изменений. У обследованных с остеопорозом медианы индексов билатеральной асимметрии минеральной плотности кости были статистически значимо выше, чем у лиц



без остеопороза. В результате была разработана прогностическая модель определения риска остеопоротических переломов позвонков с использованием результатов КТ-остеоденситометрии. Также были определены пороговые значения указанных показателей в контексте созданной модели, пересечение которых увеличивает вероятность возникновения остеопоротических переломов.

Кроме того, проведена оценка уровня минеральной плотности кости у женщин с различной тяжестью менопаузальных расстройств. Выявлено, что у лиц с более выраженными проявлениями климактерического синдрома отмечается статистически значимо более высокая интенсивность потери костной массы.

Учитывая, общие этиопатогенетические звенья постменопаузальных остеопоротических изменений и других климактерических расстройств, в нашем исследовании была определена информационная ценность комплексной оценки тяжести менопаузальных расстройств при прогнозировании среднегодового снижения минеральной плотности кости у пациенток в раннем постменопаузальном периоде. Была создана модель, определяющая вероятную интенсивность снижения уровня минеральной плотности кости, и разработан алгоритм стратификации женщин раннего постменопаузального периода для выполнения костной денситометрии и решения вопроса о начале корректирующих мероприятий с учётом региональных особенностей.

В проведённой работе были установлены стратификационные параметры использования критериев оценки уровня минеральной плотности кости у женщин, находящихся в периоде менопаузального перехода в возрастной группе до 50 лет.

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.

## 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 FRAХ, рекомендуется выполнять прогнозирование интенсивности среднегодового снижения минеральной плотности кости поясничных позвонков.
2. В случае определения низких рисков показателей на основании инструмента FRAХ, 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.

## ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективы дальнейшей разработки темы связаны с формированием российской базы данных региональных показателей минеральной плотности кости. Остаётся не решённым 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ДРА (DXA, dual-energy X-ray absorbtionmetry) – двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия

ИА МПК – индекс билатеральной асимметрии минеральной плотности кости

ИА МПК траб. – индекс билатеральной асимметрии минеральной плотности трабекулярной костной ткани

ИА МПК корт. – индекс билатеральной асимметрии минеральной плотности кортикальной костной ткани

ИМТ – индекс массы тела

ИРРП – индекс различий размеров позвонков

ИТП – индекс тел позвонков

ККТ (QCT, quantitative computed tomography) – количественная компьютерная томография

МДА – малоновый диальдегид

МПК – минеральная плотность кости

СОД – супероксиддисмутаза

T-критерий (T-score) – количество стандартных отклонений от среднего показателя пика минеральной плотности кости молодых людей

Z-критерий (Z-score) – количество стандартных отклонений от среднего показателя минеральной плотности кости лиц данного возраста

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

Area – сканируемая площадь кости

AUC (area under curve) – величина площади под ROC-кривой

ВМС (bone mineral content) – содержание минеральных веществ кости

BMD (bone mineral density) – минеральная плотность кости

Cut-off value – порог классификации (значение отсечения)

DPD – дезоксипиридинолин

Expected Normal – ожидаемое нормальное распределение показателей

ID (от англ. identifier) – идентификатор; обозначение используется в информационных системах

IOF (International Osteoporosis Foundation) – Международный фонд остеопороза

ISCD (International Society for Clinical Densitometry) – Международное общество клинической денситометрии

K-S (d) – критерий Колмогорова-Смирнова

L<sub>1</sub>–L<sub>4</sub> – первый–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)

OPG – гликопротеин, являющийся рецептором для RANKL – предотвращает взаимодействие RANKL с RANK

ORAI (Osteoporosis Risk Assessment Instrument) – инструмент оценки риска остеопороза

OST (Osteoporosis Self-Assessment Tool) – опросник для самооценки остеопороза

RANCL (Receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand) – лиганд рецептора-активатора ядерного фактора  $\kappa$ B

ROI (Region of interest) – область цифрового изображения, охватывающая желаемую анатомическую локализацию

SCORE (Simple Calculated Osteoporosis Risk Assessment Estimation) – простая расчетная оценка риска остеопороза

SD – стандартное отклонение

Shapiro-Wilk (W) – критерий Шапиро-Уилка

STRAW (Stages of Reproductive Aging Workshop) – рабочая группа по изучению этапов старения репродуктивной системы

$\mu$ Sv (мкЗв) – единица измерения эффективной и эквивалентной доз ионизирующего излучения в Международной системе единиц (СИ)

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуразаков, У. А. Эпидемиология остеопоротических переломов в крупных городах Республики Казахстан / У. А. Абдуразаков, Е. Б. Тажиев, А. А. Турекулова // Материалы международной научно-практической конференции «Остеопороз: эпидемиология, клиника, диагностика, профилактика и лечение». – Евпатория, 2006. – С. 18.
2. Аверкиева, Ю. В. Распространённость остеопоротических переломов среди жителей г. Кемерово в старших возрастных группах / Ю. В. Аверкиева, Т. А. Раскина // Вестн. Кузбасского научного центра. – Кемерово, 2010. – Вып. № 11. – С. 14.
3. Активные формы кислорода как система: значение в физиологии, патологии и естественном старении / В. И. Донцов, В. Н. Крутько, Б. М. Мрикаев, С. В. Уханов // Труды ИСА РАН. – 2006. – Т. 19. – С. 50–69.
4. Актуальность изучения эпидемиологии остеопороза и метаболизма костной ткани на региональном уровне / В. В. Епанов, Г. А. Пальшин, А. А. Епанова и др. // Якутский медицинский журн. – 2014. – Т. 46, № 2. – С. 111–113.
5. Алгоритм диагностики и лечения остеопороза позвоночника / М. В. Чижова, В. В. Щедренюк, И. В. Зуев и др. // Академический журнал Западной Сибири. – 2012. – № 6. – С. 61–62.
6. Андреева, Л. И. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой / Л. И. Андреева, Л. А. Кожемякин, А. А. Кишкун // Лабораторное дело. – 1988. – № 11. – С. 41–43.
7. Апетов, С. С. Роль половых гормонов: андрогенов и эстрогенов, в профилактике и терапии остеопороза у мужчин и женщин / С. С. Апетов, С. Ю. Калинин // Фарматека. – 2013. – № 2. – С. 43–45.
8. Батудаева, Т. И. Минеральная плотность костной ткани как фактор риска остеопоротических переломов / Т. И. Батудаева, Т. Е. Спасова,



- А. О. Занданов // Сибирский медицинский журн. (Иркутск). – 2013. – Т. 116, № 1. – С. 95–97.
9. Биленко, М. В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов / М. В. Биленко. – М. : Медицина, 1989. – 368 с.
  10. Ближайшие и отдалённые исходы переломов проксимального отдела бедра у лиц пожилого возраста и их медико-социальные последствия (по данным многоцентрового исследования) / Л. В. Меньшикова, Н. А. Храмцова, О. Б. Ершова и др. // Остеопороз и остеопатии. – 2002. – № 1. – С. 8–11.
  11. Боровиков, В. Statistica. Искусство анализа данных на компьютере: для профессионалов. 2-е изд. (+CD) / В. Боровиков. – СПб.: Питер, 2003. – 688 с.
  12. Брюхина, Е. В. Качество жизни женщин в зависимости от проявлений климактерического синдрома / Е. В. Брюхина, Е. Н. Усольцева, О. В. Иванова // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 10. – С. 52–58.
  13. Брюхина, Е. В. Средневременные менопаузальные расстройства в концепции качества жизни / Е. В. Брюхина, Е. Н. Усольцева // Уральский медицинский журнал. – 2014. – № 4 (118). – С. 57–62.
  14. Власова, И. С. Количественная компьютерная томография в клинической практике : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / И. С. Власова. – М., 1999. – 48 с.
  15. Власова, И. С. Минеральная плотность позвонков у российской популяции по результатам количественной компьютерной томографии / И. С. Власова, С. К. Терновой, А. Д. Сорокин // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 1998. – Т. 43, № 6. – С. 36–42.
  16. Влияние курения на костную ткань. Состояние проблемы / И. И. Ганиева, А. А. Карабиненко, С. С. Еремина и др. // Лечебное дело. – 2013. – № 1. – С. 4–8.

17. Влияние лактации на состояние минеральной плотности костной ткани у женщин / О. С. Бибкова, Н. Л. Шапорова, И. Е. Зазерская и др. // Актуальные направления научных исследований XXI века: теория и практика. – 2014. – Т. 2, № 1 (6). – С. 25–33.
18. Влияние мелатонина на возрастную динамику реактивных свойств костной ткани / М. И. Левашов, Е. Г. Чака, Р. В. Янко, Т. М. Заморская // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 2015. – Т. 101, № 10. – С. 1181–1190.
19. Влияние недостаточности витаминов D и E на обмен кальция и костную ткань у крыс / И. Н. Сергеев, Ким Рен Ха, Н. В. Блажевич и др. // Вопр. питания. – 1987. – № 1. – С. 39–43.
20. Возможности и преимущества количественной компьютерной томографии в выявлении остеопороза позвоночника / Г. В. Дьячкова, А. И. Реутов, Е. М. Эйдлина и др. // Радиология – практика. – 2006. – № 4. – С. 32–36.
21. Возможности применения мелатонина для коррекции различных патологических состояний (обзор литературы) / Л. И. Мальцева, Е. А. Гафарова, Г. Х. Гарипова, Ф. А. Фаттахова // Практическая медицина. – 2007. – № 1 (20). – С. 16–19.
22. Возрастные изменения минеральной плотности костей скелета / В. И. Шевцов, А. А. Свешников, Е. Н. Овчинников и др. // Гений ортопедии. – 2004. – № 1. – С. 129–137.
23. Вуколов, Э. Л. Основы статистического анализа. Практикум по статистическим методам и исследованию операции с использованием пакетов STATISTICA и EXCEL: учебное пособие. 2-е изд., исправ. и доп. / Э. Л. Вуколов. – М.: ФОРУМ. 2008. – 464 с.
24. Гависова, А. А. Остеопороз у молодых женщин / А. А. Гависова, А. Г. Бурдули, М. А. Ольховская // Остеопороз и остеопатии. – 2010. – № 2. – С. 14–16.

25. Гайворонский, И. В. Конституциональные особенности возрастных изменений минеральной плотности костной ткани у взрослых женщин Республики Карелия / И. В. Гайворонский, И. Г. Пашкова, Л. А. Алексина // Вестн. Санкт-Петербургского университета. – 2014. – Серия 11: Медицина. – № 3. – С. 158–164.
26. Галактионова, Л. П. Состояние перекисного окисления у больных с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки / Л. П. Галактионова, А. В. Молчанов, С. А. Ельчанинова // Клиническая лабораторная диагностика. – 1998. – № 6. – С. 10–14.
27. Герасимов, А. Н. Медицинская статистика: учебное пособие / А. Н. Герасимов. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. – 480 с.
28. Гланц, С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. / С. Гланц. – М., Практика, 1998. – 459 с.
29. Горяинова, Е. Р. Методы бинарной классификации объектов с номинальными показателями / Е. Р. Горяинова, Т. И. Слепнёва // Журнал НЭА. – 2012. – Т. 14, № 2. – С. 27–49.
30. Громова, О. А. Кальций и его синергисты в поддержке структуры соединительной и костной ткани / О. А. Громова, И. Ю. Торшин, О. А. Лиманова // Лечащий врач. – 2014. – № 5. – С. 69.
31. Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия в клинических исследованиях и реальной практике. Вопросы воспроизводимости и качества / В. Е. Новиков, И. А. Скрипникова, Л. М. Мурашко, Э. С. Абирова // Остеопороз и остеопатии. – 2014. – № 1. – С. 39–42.
32. Динамика минеральной плотности костной ткани у женщин после двусторонней овариэктомии за 10 лет наблюдения в зависимости от приема заместительной гормональной терапии / Т. В. Митрохина, С. В. Юренева, Е. Ю. Майчук и др. // Диагностическая и интервенционная радиология. – 2012. – Т. 6, № 2. – С. 31–38.

33. Доклад о состоянии и охране окружающей среды Кемеровской области в 2014 году. – Кемерово, 2015. – 200 с.
34. Долгова, Л. Н. Нарушения минеральной плотности кости, ассоциированные с беременностью и лактацией (обзор литературы) / Л. Н. Долгова, И. Г. Красивина // Медицинский совет. – 2016. – № 2. – С. 32–35.
35. Драпалюк, И. Б. Беременность и остеопороз / И. Б. Драпалюк, Н. С. Серова, А. А. Бабкова // Рос. электронный журнал лучевой диагностики. – 2012. – Т. 2, № 4 (8). – С. 68–73.
36. Зельский, И. А. Показатели минеральной плотности костной ткани у жителей Екатеринбурга и Свердловской области : автореф. дис. ... канд. мед. наук / И. А. Зельский. – Екатеринбург, 2006. – 28 с.
37. Интенсивность кальциурии и состояние костной прочности у работниц химического производства / И. А. Меньшикова, Ф. Х. Камилов, Л. Ф. Муфазалова и др. // Казанский медицинский журн. – 2013. – № 5. – С. 730–733.
38. Исследование остеопенического синдрома у пациентов с патологией щитовидной железы методом ультразвуковой остеометрии / О. А. Павленко, Л. Б. Ночевная, В. Д. Завадовская и др. // Бюл. сибирской медицины. – 2014. – Т. 13, № 2. – С. 31–37.
39. Исход остеопоротического перелома проксимального отдела бедра / О. Б. Ершова, К. Ю. Белова, О. А. Ганерт и др. // Клин. геронтология. – 2014. – Т. 20, № 3–4. – С. 3–8.
40. Климактерический синдром / В. П. Сметник, Н. М. Ткаченко, Г. А. Глезер, Н. П. Москаленко. – М.: Медицина, 1988. – 288 с.
41. Климова, О. Ю. Клинико-фармакологические аспекты применения витамина D: от известных фактов к поиску новых мишеней / О. Ю. Климова, Н. Г. Бердникова, Р. Е. Казаков // Consilium Medicum. – 2016. – Т. 18, № 2. – С. 109–116.

42. Клинико-лабораторные сопоставления при постменопаузальном остеопорозе с нормальной и повышенной функцией околощитовидных желез / К. А. Савельева, С. М. Котова, Н. А. Карлова и др. // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. – 2015. – Т. 22, № 2. – С. 35–37.
43. Клинико-прогностическое значение гиповитаминоза Д при постменопаузальном остеопорозе / Е. В. Бордакова, С. В. Юренева, О. В. Якушевская и др. // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 5. – С. 53–57.
44. Компьютерная томография в диагностике и профилактике остеопоротических переломов скелета / Ж. Х. Хамзабаев, Р. И. Рахимжанова, Н. Д. Батпенев и др. // Радиология – практика. – 2007. – № 1. – С. 43–46.
45. Конституциональные особенности женщин с остеопоротическими переломами при остеоартрозе / Е. Капустина, Т. Большакова, Е. Шарайкина и др. // Врач. – 2016. – № 3. – С. 53–54.
46. Корж, Н. А. Остеопороз и остеоартроз: патогенетически взаимосвязанные заболевания? (обзор литературы) / Н. А. Корж, Н. Н. Яковенчук, Н. В. Дедух // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2013. – Т. 593, № 4. – С. 102–110.
47. Костная прочность у беременных женщин города Москвы: возможное влияние алиментарных факторов и особенностей течения беременности / И. Я. Конь, А. И. Сафронова, М. В. Гмошинская и др. // Вопр. питания. – 2014. – № 6. – С. 58–65.
48. Костный метаболизм, минеральная плотность костной ткани и абсолютный риск костных переломов при аутоиммунных заболеваниях печени / М. К. Прашнова, К. Л. Райхельсон, А. А. Борисов и др. // Доктор.Ру. – 2015. – Т. 103, № 2–1. – С. 29–33.
49. Котельников, Г. П. Эпидемиология остеопороза в Самарской области / Г. П. Котельников, О. Я. Цейтлин. – Самара, 2002. – 135 с.

50. Кравец, Е. Б. Остеопенический синдром при диффузно-токсическом зобе / Е. Б. Кравец, В. Д. Завадовская, Л. Б. Ночевная // Бюл. сибирской медицины. – 2008. – Т. 7, № 4. – С. 90–92.
51. Краснопольская, К. В. Постменопаузальный остеопороз (переломы костей, гормональная и негормональная терапия) : автореф. дис. ... канд. мед. наук / К. В. Краснопольская. – Москва, 1993. – 20 с.
52. Кривова, А. В. Оптимизация диагностики остеопороза и профилактики низкоэнергетических переломов на региональном уровне (Тверская область) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А. В. Кривова. – Москва, 2012. – 50 с.
53. Крюкова, И. В. Остеопороз и его медико-социальные последствия: можно ли остановить «немую эпидемию»? / И. В. Крюкова, Л. А. Марченкова, А. В. Древаль // Consilium Medicum. – 2011. – Т. 13, № 2. – С. 63–67.
54. Кузнецова, И. В. Возможности терапии климактерических симптомов с помощью препаратов мелатонина / И. В. Кузнецова, Д. И. Бурчаков // Гинекология. – 2015. – Т. 17, № 5. – С. 44–48.
55. Кузнецова, И. В. Остеопороз у молодых женщин со стойким дефицитом эстрогенов / И. В. Кузнецова, Ю. Б. Успенская // Рос. вестн. акушерства-гинекологии. – 2009. – № 3. – С. 41–46.
56. Лесняк, О. М. Аудит состояния проблемы остеопороза в Российской Федерации / О. М. Лесняк // Профилактическая медицина. – 2011. – № 2. – С. 7–10.
57. Лесняк, О. М. Современные подходы к диагностике и назначению лечения при постменопаузальном остеопорозе / О. М. Лесняк, Е. Н. Хосева // Эффективная фармакотерапия. – 2013. – № 38. – С. 6–13.
58. Лесняк, Ю. Ф. Объёмная минеральная плотность и геометрические свойства лучевой кости у женщин старших возрастных групп и влияние на них основных факторов риска остеопороза : автореф. дис. ... канд. мед. наук / О. М. Лесняк. – Оренбург, 2001. – 25 с.

59. Литовченко, В. И. Оценка эффективности ультразвукового и анкетного методов диагностики остеопороза / В. И. Литовченко, Г. А. Минасян // Радиология – практика. – 2005. – № 2. – С. 40–44.
60. Макеев, А. А. Структурно-функциональная организация пластинки роста тела позвонка крыс в условиях глюкокортикоид-индуцированного окислительного стресса и применения антиоксиданта «Тиофан» / А. А. Макеев, А. Д. Салагаева, А. Е. Просенко // Вестн. Новосибирского гос. педагогического университета. – 2015. – Т. 23, № 1. – С. 88–93.
61. Максимов, М. Л. Остеопороз – немая эпидемия 21-го века / М. Л. Максимов // Лечащий врач. – 2013. – № 9. – С. 100.
62. Максимова, Ж. В. Скрининг: современный взгляд на раннюю диагностику и профилактику хронических неинфекционных заболеваний / Ж. В. Максимова, Д. М. Максимов // Архивъ внутренней медицины. – 2014. – Т. 20, № 6. – С. 52–56.
63. Мальабсорбция как причина развития остеопороза и остеомалации / Н. А. Карлова, С. М. Котова, К. А. Савельева, В. А. Колосков // Радиология–практика. – 2012. – № 3. – С. 37–44.
64. Марченкова, Л. А. Роль кальция и витамина D в профилактике остеопороза и переломов (обзор литературы) / Л. А. Марченкова, Л. Х. Тевосян // Русский медицинский журнал. – 2015. – Т. 23, № 8. – С. 454–457.
65. Марченкова, Л. А. Структура клинических факторов риска остеопороза и уровень потребления кальция с пищей в популяции женского населения Московской области / Л. А. Марченкова, А. В. Древаль, М. А. Добрицына // Лечащий врач. – 2014. – № 5. – С. 89–95.
66. Медик, В. А. Математическая статистика в медицине: учеб. пособие / В. А. Медик, М. С. Токмачев – М.: Финансы и статистика, 2007. – 800 с.

67. Медицина климактерия / под ред. В. П. Сметник. – Ярославль: ООО «Издательство Литера», 2006. – 848 с.
68. Минеральная плотность костной ткани позвоночника у здорового населения детского, подросткового и юношеского возраста / О. В. Фаламеева, Ю. В. Храпова, Т. Н. Садовая и др. // Хирургия позвоночника. – 2008. – № 1. – С. 58–65.
69. Минеральная плотность костной ткани у женщин с хирургической менопаузой / Я. З. Зайдиева, Г. А. Сташук, Е. В. Кручинина и др. // Клиническая геронтология. – 2015. – Т. 21, № 11–12. – С. 3–6.
70. Мирина, Е. Ю. Остеопороз. Принципы диагностики и лечения / Е. Ю. Мирина // Русский медицинский журн. – 2013. – Т. 21, № 28. – С. 1424–1426.
71. Михайлов, Е. Е. Распространённость переломов позвоночника в популяционной выборке лиц 50 лет и старше / Е. Е. Михайлов, Л. И. Беневоленская, Н. М. Мылов // Вестн. травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова. – 1997. – № 3. – С. 20–27.
72. Мищенко, Е. Б. Оценка значимости внешних и внутренних факторов риска развития остеопороза : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е. Б. Мищенко. – Санкт-Петербург, 2007. – 21 с.
73. Моргунов, Л. Ю. Возрастной гипогонадизм: портрет пациента / Л. Ю. Моргунов // Врач скорой помощи. – 2015. – № 3. – С. 43–50.
74. Наумов, А. В. Роль дефицита витамина D<sub>3</sub> пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями / А. В. Наумов, Д. М. Заиченко // Врач скорой помощи. – 2014. – № 3. – С. 43–52.
75. Никитинская, О. А. Социальная программа «Остеоскрининг Россия» в действии / О. А. Никитинская, Н. В. Торопцова // Фарматека. – 2012. – № 6. – С. 90–93.
76. Никитинская, О. А. Оценка риска переломов с использованием модели FRAX™ (ретроспективное десятилетнее исследование) / О. А. Никитинская,



- Н. В. Торопцова // Альманах клинической медицины. – 2014. – № 32. – С. 50–55
77. Никитинская, О. А. Ранняя диагностика остеопороза и риска остеопоротических переломов с помощью алгоритма FRAX® / О. А. Никитинская, А. Ю. Феклистов, Н. В. Торопцова // Доктор.Ру. – 2013. – Т. 80, № 2. – С. 51–55.
78. Нишкумай, О. И. Тактика лечения пациентов с остеопенией и мочекаменной болезнью / О. И. Нишкумай // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. – 2013. – Том 116, № 2. – С. 320–324.
79. Обмен 25-оксивитамина D<sub>3</sub> в почках и ядерные рецепторы 1,25-диоксивитамина D<sub>3</sub> в слизистой оболочке тонкой кишки у крыс при недостаточности витамина B<sub>2</sub> / И. Н. Сергеев, Ким Рен Ха, Ю. П. Архапчев и др. // Вопр. мед. химии. – 1987. – № 6. – С. 96–103.
80. Общие закономерности возрастной динамики параметров рентгеновской абсорбциометрии периферического скелета и антропометрических данных у женщин в перименопаузе / Т. Б. Минасов, И. Р. Гафаров, А. А. Файзуллин и др. // Медицинский вестник Башкортостана. – 2013. – Т. 8, № 4. – С. 50–53.
81. Особенности остеопенического синдрома у больных сахарным диабетом I типа / О. С. Тонких, В. Д. Завадовская, Е. Б. Кравец и др. // Бюл. сибирской медицины. – 2008. – Т. 7, № 3. – С. 28–32.
82. Особенности популяционной динамики параметров рентгеновской морфометрии поясничного отдела позвоночника у женщин разных возрастных групп / Т. Б. Минасов, Р. А. Саубанов, И. Р. Гафаров и др. // Медицинский вестник Башкортостана. – 2014. – Т. 9, № 4. – С. 24–27.
83. Остеопенические изменения в постменопаузе у женщин на фоне ожирения / А. Э. Эседова, М. А. Идрисова, П. А. Махтибекова и др. // Врач-аспирант. – 2016. – Т. 74, № 1. – С. 95–100.

84. Остеопенический синдром у больных с тиреотоксикозом по данным ультразвуковой остеометрии / О. Ю. Килина, Л. Б. Ночевная, В. Д. Завадовская и др. // Вестн. Хакасского государственного университета им. Н.Ф. Катанова. – 2012. – № 1. – С. 127–130.
85. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение (Серия «Клинические рекомендации») / под ред. О. М. Лесняк, Л. И. Беневоленской. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 272 с.
86. Оценка микроархитектоники костной ткани путем цифрового анализа компьютерных томограмм для диагностики остеопороза / О. Ю. Килина, В. Д. Завадовская, Р. В. Данильчук и др. // Бюл. сибирской медицины. – 2003. – № 2. – С. 94–98.
87. Оценка минеральной плотности кости у женщин старших возрастных групп / А. Э. Пихлак, В. А. Логачев, О. Л. Величенко и др. // Рос. медицинский журн. – 2013. – № 6. – С. 40–43.
88. Оценка минеральной плотности костной ткани у пациентов с хронической болезнью почек / Е. В. Полухина, С. В. Ковород, В. Ю. Горбачева и др. // Радиология – практика. – 2015. – № 5. – С. 46–60.
89. Оценка риска для здоровья населения в промышленных центрах Кузбасса / Л. А. Глебова, Е. В. Коськина, А. В. Бачина, Ю. С. Чухров // Санитарный врач. – 2013. – № 7. – С. 61–63.
90. Пестрикова, Т. Ю. Современные взгляды на этиологию, патогенез, диагностику, профилактику и лечение дефицита витамина D у женщин в постменопаузе (обзор литературы) / Т. Ю. Пестрикова, Т. В. Ячинская // Гинекология. – 2016. – Т. 18, № 1. – С. 19–23.
91. Платицына, Н. Г. Факторы риска и особенности остеопенического синдрома у больных хроническими неинфекционными заболеваниями / Н. Г. Платицына, Т. В. Болотнова // Клиницист. – 2016. – Т. 10, № 1. – С. 36–42.

92. Платицына, Н. Г. Хронические неинфекционные заболевания и остеопороз: особенности коморбидного течения / Н. Г. Платицына, Т. В. Болотнова // Академический журнал Западной Сибири. – 2014. – Т. 10, № 5. – С. 22.
93. Плещева, А. В. Витамин D и метаболизм: факты, мифы и предубеждения / А. В. Плещева, Е. А. Пигарова, Л. К. Дзеранова // Ожирение и метаболизм. – 2012. – № 2. – С. 33–42.
94. Поворознюк, В. В. Иммунологические аспекты постменопаузального остеопороза / В. В. Поворознюк, Н. А. Резниченко, Э. А. Майлян // Боль. Суставы. Позвоночник. – 2013. – Т. 11, № 3. – С. 21–26.
95. Поворознюк, В. В. Менопауза и костно-мышечная система / В. В. Поворознюк, Н. В. Григорьева. – К., 2004. – 512 с.
96. Поворознюк, В. В. Оценка возможностей использования австрийской модели FRAХ в прогнозировании риска остеопоротических переломов у украинских женщин / В. В. Поворознюк, Н. В. Григорьева // Боль. Суставы. Позвоночник. – 2013. – Т. 11, № 3. – С. 13–20.
97. Поворознюк, В. В. Связь между структурно-функциональным состоянием костной ткани и частотой низкоэнергетических переломов у женщин в постменопаузальном периоде / В. В. Поворознюк, Т. В. Орлик, Н. И. Дзерович // Травма. – 2015. – Т. 16, № 1. – С. 54–59.
98. Погожева, А. В. Значение макро- и микроэлементов пищи в оптимизации минеральной плотности костной ткани / А. В. Погожева // Consilium Medicum. – 2015. – Т. 17, № 2. – С. 61–65.
99. Подзолкова, Н. М. Менопаузальный остеопороз / Н. М. Подзолкова, И. В. Кузнецова, Т. И. Никитина. – М. : ГЭОТАР–Медиа, 2012. – 63 с.
100. Показатели обеспеченности витамином D у постменопаузальных женщин Беларуси / Э. В. Руденко, Е. В. Руденко, Г. Н. Романов и др. // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. – 2013. – Т. 6, № 2. – С. 53–60.

101. Полякова, Е. Ю. Остеопороз: методические подходы к диагностике / Е. Ю. Полякова // Лечение и профилактика. – 2012. – Т. 3, № 2. – С. 59–63.
102. Последствия дефицита витамина Д у людей старших возрастов / Н. А. Солянова, О. В. Сенчугова, И. Н. Курило и др. // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 4. – С. 311.
103. Постменопаузальные нарушения у многорожавших женщин / А. Б. Гасанова, Т. Х.-М. Хашаева, А. Э. Эседова и др. // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2013. – № 5. – С. 88–91.
104. Постникова, С. Л. Особенности постменопаузального остеопороза / С. Л. Постникова // Лечебное дело. – 2004. – № 4. – С. 41–45.
105. Профилактика, диагностика и лечение дефицита витамина D и кальция у взрослого населения России и пациентов с остеопорозом (по материалам подготовленных клинических рекомендаций) / О. М. Лесняк, О. А. Никитинская, Н. В. Торопцова и др. // Научно-практическая ревматология. – 2015. – № 4. – С. 403–408.
106. Развитие остеопороза у женщин пожилого возраста с избыточной массой тела / Е. И. Губанова, Т. А. Коцеруба, Н. В. Севастьянова и др. // Вестник новых медицинских технологий. – 2013. – Т. 20, № 2. – С. 41–44.
107. Рамазанова, Л. М. Биохимические механизмы нарушения метаболизма костной ткани под действием низкомолекулярных хлорорганических соединений (клинико-экспериментальные исследования) : автореф. ... канд. биол. наук / Л. М. Рамазанова. – Уфа, 2009. – 24 с.
108. Раскина, Т. А. Распространённость остеопоротических переломов проксимального отдела бедра у лиц старшей возрастной группы г. Кемерово / Т. А. Раскина, Ю. В. Аверкиева // Политравма. – 2012. – № 2. – С. 5–8.
109. Распространённость дефицита витамина D в Северо-Западном регионе РФ среди жителей г. Санкт-Петербурга и г. Петрозаводска

- / Т. Л. Каронова, Е. Н. Гринева, И. Л. Никитина и др. // Остеопороз и остеопатии. – 2013. – № 3. – С. 3–7.
110. Рекомендации Международного общества клинической денситометрии (последняя ревизия 2007 г.) и рекомендуемое применение в клинической и диагностической практике / Т. О. Чернова, К. А. Дашчян, Н. И. Сазонова и др. // Медицинская визуализация. – 2008. – № 6. – С. 83–93.
111. Ремоделирование костной ткани при действии хлорпроизводных алифатических углеводов / Ф. Х. Камилов, Г. В. Иванова, Е. Р. Фаршатова и др. // Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Связь заболевания с профессией с позиций доказательной медицины». – Казань, 2011. – С. 274–276.
112. Рожнова, О. М. Патофизиология костной ткани при остеопорозе (обзор литературы) / О. М. Рожнова, О. В. Фаламеева, М. А. Садовой // Международный журн. прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – № 9–4. – С. 666–669.
113. Роль цитокинов в редокс-зависимой регуляции апоптоза / О. Е. Чечина, А. К. Биктасова, Е. В. Сазонова и др. // Бюл. сибирской медицины. – 2009. – № 2. – С. 67–72.
114. Романов, Г. Н. Оценка частоты встречаемости факторов риска и их влияние на относительный риск развития остеопоротических переломов шейки бедренной кости / Г. Н. Романов, И. Г. Савастеева // Проблемы здоровья и экологии. – 2011. – Т. 30, № 4. – С. 142–146.
115. Романов, Г. Н. Эпидемиологические аспекты распространенности тяжелого постменопаузального остеопороза / Г. Н. Романов, Э. В. Руденко, Н. С. Сердюченко // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук. – 2016. – № 1. – С. 11–16.
116. Рубин, М. П. Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия осевого скелета: методика исследования, анализа и протоколирования

- / М. П. Рубин, Р. Е. Чечурин // Радиология–практика. – 2001. – № 2. – С. 34–41.
117. Руденко, Э. В. Остеопороз: диагностика, лечение и профилактика / Э. В. Руденко. – Минск : Бел. Наука, 2001. – 153 с.
118. Руденко, Э. В. Факторы риска, патогенез, диагностика и лечение остеопороза у жителей Беларуси : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Э. В. Руденко. – Минск, 2003. – 43 с.
119. Руководство по остеопорозу / под ред. Л. И. Беневоленской. – М. : «БИНОМ». Лаборатория знаний, 2003. – 524 с.
120. Сагаловски, С. Остеопороз: клеточно-молекулярные механизмы развития и молекулы-мишени для поиска новых средств лечения заболевания / С. Сагаловски // Остеопороз и остеопатии. – 2012. – № 1. – С. 15–22.
121. Свешников А. А. Остеопороз – социально значимая болезнь / А. А. Свешников. – М. : ИД Академии Естествознания, 2015. – 288 с.
122. Свешников, А. А. Минеральная плотность костей скелета, масса мышц и проблемы профилактики переломов / А. А. Свешников. – М. : Издательский дом Академии Естествознания, 2013. – 366 с.
123. Свешников, А. А. Пороговые величины минеральной плотности костей скелета и частота переломов / А. А. Свешников, Д. С. Астапенков // Гений ортопедии. – 2010. – № 2. – С. 85–90.
124. Свешников, К. А. Возрастные изменения минеральной плотности костей скелета у людей с разными антропометрическими данными / К. А. Свешников, А. А. Свешников // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 4–1. – С. 116–122.
125. Свешников, К. А. Гендерные различия массы минеральных веществ в костях скелета в возрастном аспекте / К. А. Свешников, А. А. Свешников // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 5–1. – С. 110–114.

126. Себелев, К. И. Оптимизация лучевой диагностики дегенеративных заболеваний позвоночника в аспекте хирургического лечения : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / К. И. Себелев. – Санкт-Петербург, 2011. – 38 с.
127. Сергеев, И. Н. Роль витамина К во взаимодействии рецепторов 1,25-дигидроксивитамина D<sub>3</sub> с ДНК / И. Н. Сергеев, В. Б. Спиричев // Бюл. экспериментальной биологии и медицины. – 1988. – № 12. – С. 695–698.
128. Система лабораторно-инструментальной оценки состояния метаболизма костной ткани / Е. В. Гладкова, А. С. Федонников, Е. Е. Царева и др. // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1–5. – С. 925–928.
129. Скрипникова, И. А. Метод оценки абсолютного риска остеопоротических переломов и его применение в клинической практике / И. А. Скрипникова, А. В. Гурьев, Э. С. Абирова // Профилактическая медицина. – 2015. – Т. 18, № 6. – С. 71–77.
130. Слохова, Н. К. Патология костной ткани при заболеваниях желудочно-кишечного тракта / Н. К. Слохова, И. Н. Тотров // Кубанский научный медицинский вестн. – 2015. – № 3. – С. 97–100.
131. Сметник, В. П. Эстрогены и костная ткань / В. П. Сметник, А. А. Сметник // Фарматека. – 2013. – Т. 256, № 12. – С. 17–21.
132. Смирнова, О. А. Определение возможной зависимости остеопоротических изменений позвоночника от индекса массы тела / О. А. Смирнова, Е. В. Новикова, Н. В. Нуднов // Радиология – практика. – 2012. – № 6. – С. 34–39.
133. Смолев, Д. М. Особенности денситометрической диагностики остеопороза у пациентов пожилого возраста : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Д. М. Смолев. – Москва, 2005. – 21 с.
134. Современные методы диагностики, профилактики и лечения остеопороза : метод. пособие / Л. Б. Дрыгина, И. В. Трофимова, О. А. Саблин и др. – СПб. : ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России, 2011. – 86 с.

135. Социально-гигиенический мониторинг здоровья детского населения г. Кемерово / Е. В. Коськина, В. М. Ивойлов, Л. А. Глебова и др. // *Мать и дитя в Кузбассе*. – 2012. – № 2. – С. 18–22.
136. Спиричев, В. Б. Научные и практические аспекты патогенетически обоснованного применения витаминов в профилактических и лечебных целях. Сообщение 1. Недостаток витаминов в рационе современного человека: причины, последствия и пути коррекции / В. Б. Спиричев // *Вопр. питания*. – 2010. – № 5. – С. 4–14.
137. Способ прогнозирования остеопоротических переломов позвоночника у женщин старше 50 лет: пат. 246583 Рос. Федерация: МПК А61В10/00 / Ю. О. Варавко, Л. В. Меньшикова, Л. С. Дац, Е. Б. Колесникова; заявитель и патентообладатель ГОУ ДПО «Иркутский государственный институт усовершенствования врачей Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (RU). – № 2011131274/14; заявл. 26.07.2011; опубл. 10.11.2012.
138. Способ прогнозирования переломов позвонков у женщин старше 60-ти лет: Пат. 2381751 Рос. Федерация: МПК А61В10/00 / Ю. В. Баженова, Л. В. Меньшикова, В. Г. Пустозеров, И. М. Михалевич; заявитель и патентообладатель ГОУ ДПО «Иркутский государственный институт усовершенствования врачей Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (RU). – № 2008131238/14; заявл. 28.07.2008; опубл. 20.01.2010.
139. Способ прогнозирования развития остеопороза у женщин с первичным гипотиреозом: пат. 2270612 Рос. Федерация: МПК А61В10/00 / Л. В. Меньшикова, О. А. Щеголева, И. М. Михалевич; заявитель и патентообладатель О. А. Щеголева (RU). – № 2004119998/14; заявл. 30.06.2006; опубл. 27.02.2006.
140. Способ прогнозирования риска возникновения переломов: пат. 2526189 Рос. Федерация: МПК G01N33/50 / Д. Д. Надыршина, Р. И. Хусаинова, Л. И. Селезнева; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВПО



- «Башкирский государственный университет» (RU); заявл. 24.09.2012; опубл. 20.08.2014.
141. Сравнение денситометрической «моментальной оценки позвоночника» и стандартной рентгенографии в диагностике переломов позвонков / И. А. Скрипникова, В. Е. Новиков, О. В. Косматова и др. // Радиология – практика. – 2007. – № 1. – С. 37–42.
  142. Структура и распространенность основных факторов риска при остеопорозе / Г. А. Санеева, Г. А. Александрович, Е. М. Буняева и др. // Успехи современного естествознания. – 2015. – № 3. – С. 82–86.
  143. Тарнавская, Т. С. Динамика плотности костной ткани и активности ревматоидного артрита у больных постменопаузальным остеопорозом / Т. С. Тарнавская, Э. Н. Оттева // Дальневосточный медицинский журн. – 2015. – № 2. – С. 10–13.
  144. Тотчиев, Г. Ф. Возможности преодоления негативных последствий климактерического синдрома / Г. Ф. Тотчиев, Н. П. Котикова // Гинекология. – 2015. – Т. 17, № 6. – С. 11–13.
  145. Турова, Е. Л. Остеопороз при рассеянном склерозе / Е. Л. Турова // Вестн. Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина. – 2015. – Т. 13, № 1. – С. 99–105.
  146. Усольцева, Е. Н. Применение мелатонина в лечении климактерического синдрома / Е. Н. Усольцева, Е. В. Брюхина // Евразийское Научное Объединение. – 2015. – Т. 1, № 2 (2). – С. 94–96.
  147. Файнзильберг, Л. С. Гарантированная оценка эффективности диагностических тестов на основе усиленного ROC-анализа / Л. С. Файнзильберг, Т. Н. Жук // Управляющие системы и машины. – 2009. – № 5. – С. 3–13.
  148. Фактическое потребление и обеспеченность витаминами и кальцием при остеопорозе: оценка по потреблению и концентрации в плазме крови / В. Н. Ходырев, О. М. Лесняк, А. Н. Мартинчик и др. // Альманах клин. медицины. – 2014. – № 32. – С. 66–72.

149. Фаламеева, О. В. Научные основы профилактики остеопороза в детском, подростковом и юношеском возрасте на популяционном уровне: автореферат дис. ... д-ра мед. наук / О. В. Фаламеева. – Новосибирск, 2008. – 38 с.
150. Фомина, Л. А. Эпидемиология остеопороза и остеопении / Л. А. Фомина, И. А. Зябрева // Тверской медицинский журн. – 2015. – № 1. С. 63–73.
151. Халафян, А. А. Современные статистические методы медицинских исследований / А. А. Халафян. – М. : Ленанд, 2014. – 320 с
152. Халафян, А. А. Statistica 6. Математическая статистика с элементами теории вероятностей / А. А. Халафян. – М.: Издательство Бином, 2010. – 496 с.
153. Частота остеопоротических переломов основных локализаций среди городского населения России / Е. Е. Михайлов, Л. И. Беневоленская, С. Г. Аникин и др. // Научно-практическая ревматология. – 2001. – № 3. – С. 75.
154. Чекунова, Л. А. Остеопороз – скрытая угроза здоровью / Л. А. Чекунова // Медицинская сестра. – 2014. – № 5. – С. 41–44.
155. Чепурненко, С. А. Возможности ранней диагностики нарушений метаболизма костной ткани в постменопаузе / С. А. Чепурненко, З. И. Микашинович, Н. М. Булгакова // Вестник современной клинической медицины. – 2016. – Т. 9, № 1. – С. 71–74.
156. Шилин, Д. Е. Существует ли у населения России связь между риском переломов по шкале FRAX (ВОЗ 2008) и потреблением кальция? / Д. Е. Шилин, А. Д. Шилин, Л. В. Адамян // Остеопороз и остеопатии. – 2010. – № 1. – С. 53–54.
157. Шишкова, В. Н. Прием витамина D пожилыми людьми или женщинами в постменопаузе: обновление рекомендаций европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO, 2013) / В. Н. Шишкова // Фарматека. – 2013. – № 5. – С. 39–42.

158. Эйдлина, Е. М. Использование программы «Vertebral Fracture Assesment» двухэнергетического костного денситометра «Discovery W» в комплексном обследовании пациентов с компрессионными переломами позвоночника на фоне остеопороза / Е. М. Эйдлина // Остеопороз и остеопатии. – 2012. – № 3. – С. 37–39.
159. A clinical tool to determine the necessity of spine radiography in postmenopausal women with osteoporosis presenting with back pain / C. Roux, G. Priol, J. Fechtenbaum et al. // Ann. Rheum. Dis. – 2007. – V. 66, N 1. – P. 81–85.
160. A crucial role for thiol antioxidants in estrogen-deficiency bone loss / J. M. Lean, J. T. Davies, K. Fuller et al. // J. Clin. Invest. – 2003. – V. 112, N 6. – P. 915–923.
161. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk / J. A. Kanis, O. Johnell, A. Oden et al. // Bone. – 2004. – V. 35, N 2. – P. 375–382.
162. A study on the correlation between Menopausal Rating Scale and bone mineral density for menopausal osteoporosis patients / K. I. Kwak, J. H. Kang, Y. J. Kim, H. Lee // The Acupuncture. – 2014. – V. 31, N 3. – P. 25–33.
163. A study on the influence of calcified intervertebral disk and aorta in determining bone mineral density / D. D. Cherney, M.S. Laymon, A. McNitt et al. // J. Clin. Densitom. – 2002. – V. 5, N 2. – P. 193–198.
164. Abdalla, K. Y. Vergleich von Quantitativer Computertomographie und Dual-Energy X-Ray Absorptiometry bei postmenopausalen Frauen: Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin. – 2012 / K. Y. Abdalla // [Electronic resource]. – URL: [http://vts.uni-ulm.de/docs/2014/8962/vts\\_8962\\_13447](http://vts.uni-ulm.de/docs/2014/8962/vts_8962_13447)
165. Abdel-Sater, K. A. Bone biomarkers of ovariectomised rats after leptin therapy / K. A. Abdel-Sater, H. Mansour // Bratisl Lek Listy. – 2013. – V. 114, N 6. – P. 303–307.

166. ACR–SPR–SSR practice parameter for the performance of quantitative computed tomography (QCT) bone densitometry (Amended 2014, Resolution 39). [Electronic resource]. – Available at: <http://www.acr.org/~media/ACR/Documents/PGTS/guidelines/QCT.pdf>
167. Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in postmenopausal osteoporosis / Q. Wu, Z. M. Zhong, Y. Pan et al. // *Med. Sci Monit.* – 2015. – N 21. – P. 2428–2432.
168. Aging bone in men and women: Beyond changes in bone mineral density / C. R. Russo, F. Lauretani, S. Bandinelli et al. // *Osteoporos Int.* – 2003. – V. 14, N 7. – P. 531–538.
169. Al Dughaiter, A. Menopausal symptoms and quality of life among Saudi women visiting primary care clinics in Riyadh, Saudi Arabia / A. Al Dughaiter, H. Al Mutairy, M. Al Ateeq // *Int J Womens Health.* – 2015. – N 7. – P. 645–653.
170. Albright, F. Postmenopausal osteoporosis / F. Albright, P. H. Smith, A. M. Richardson // *JAMA.* – 1941. – V. 116, N 22. – P. 2465–2471.
171. Alcohol and bone: review of dose effects and mechanisms / D. B. Maurel, N. Boisseau, C. L. Benhamou et al. // *Osteoporos Int.* – 2012. – N 23. – P. 1–16.
172. Amling, M. Calcium and vitamin D in bone metabolism: Clinical importance for fracture treatment / M. Amling // *Unfallchirurg.* – 2015. – V. 118, N 12. – P. 995–999.
173. An evaluation of nitric oxide, folate, homocysteine levels and lipid peroxidation in postmenopausal osteoporosis / V. Akpolat, H. M. Bilgin, M. Y. Celik et al. // *Adv Clin Exp Med.* – 2013. – V. 22, N 3. – P. 403–409.
174. Assessment of fracture risk / J. A. Kanis, F. Borgstrom, C. De Laet et al. // *Osteoporos Int.* – 2005. – V. 16, N 6. – P. 581–589.
175. Associations of calcium intake and physical activity with bone density and size in premenopausal and postmenopausal women: A peripheral

- quantitative computed tomography study / K. Uusi-Rasi, H. Sievanen, M. Pasanen et al. // *J. Bone Miner. Res.* – 2002. – V. 17, N 3. – P. 544–552.
176. Associations of menopausal vasomotor symptoms with fracture incidence / C. J. Crandall, A. Aragaki, J. A. Cauley et al. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2015. – V. 100, N 2. – P. 524–534.
177. Bacon, W. E. Secular trends in hip fracture occurrence and survival: Age and sex differences / W. E. Bacon // *J. Aging Health.* – 1996. – V. 8, N 4. – P. 538–553.
178. Bauer, J. S. Quantitative CT to assess BMD as a diagnostic tool for osteoporosis and related fractures / J. S. Bauer, S. Virmani, D. K. Mueller // *Medica Mundi.* – 2010. – V. 54, N 2. – P. 31–37.
179. Bener, A. Low vitamin D and bone mineral density with depressive symptoms burden in menopausal and postmenopausal women / A. Bener, N. M. Saleh // *J Midlife Health.* – 2015. – V. 6, N 3. – P. 108–114.
180. Beto, J. A. The role of calcium in human aging / J. A. Beto // *Clin Nutr Res.* – 2015. – V. 4, N 1. – P. 1–8.
181. Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women: the OFELY study / P. Garnero, E. Sornay-Rendu, B. Claustrat et al. // *J. Bone Miner Res.* – 2000. – V. 15, N 8. – P. 1526–1536.
182. Bischoff-Ferrari, H. A. Effect of cholecalciferol plus calcium on falling in ambulatory older men and women: a 3-year randomized controlled trial / H. A. Bischoff-Ferrari, E. J. Orav, B. Dawson-Hughes // *Arch. Int. Med.* – 2006. – V. 166, N 4. – P. 424–430.
183. Bland, J. M. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement / J. M. Bland, D. G. Altman // *Lancet.* – 1986. – V. 8476, N 327. – P. 307–310.
184. Blockade of Drp1 rescues oxidative stress-induced osteoblast dysfunction / X. Gan, S. Huang, Q. Yu et al. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2015. – V. 468, N 4. – P. 719–725.

185. Body size and risk for clinical fractures in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group / K. L. Margolis, K. E. Ensrud, P. J. Schreiner et al. // *Ann. Intern. Med.* – 2000. – V. 133, N 2. – P. 123–127.
186. Bone metabolism and vitamin D status in patients with multiple sclerosis / K. Kępczyńska, M. Zajda, Z. Lewandowski // *Neurol Neurochir Pol.* – 2016. – V. 50, N 4. – P. 251–257.
187. Bone mineral content in early postmenopausal and postmenopausal osteoporotic women: Comparison of measurement methods / W. D. Reinbold, H. K. Genant, U. J. Reiser et al. // *Radiology.* – 1986. – V. 160, N 2. – P. 469–478.
188. Bone mineral density of the spine, hip and distal forearm in representative samples of the Japanese female population: Japanese Population-Based Osteoporosis (JPOS) Study / M. Iki, S. Kagamimori, Y. Kagawa et al. // *Osteoporos. Int.* – 2001. – V. 12, N 7. – P. 529–537.
189. Bone status of Indian women from a low-income group and its relationship to the nutritional status / V. Shatrugna, B. Kulkarni, P. A. Kumar et al. // *Osteoporos. Int.* – 2005. – V. 16, N 12. – P. 1827–1835.
190. Bonnick, S. L. Bone densitometry for technologists / S. L. Bonnick, L. A. Lewis. – New Jersey: Humana press Totowa, 2006. – 417 p.
191. Bubshait, D. Economic implications of osteoporosis-related femoral fractures in Saudi Arabian society / D. Bubshait, M. Sadat-Ali // *Calcif Tissue Int.* – 2007. – V. 81, N 16. – P. 455–458.
192. Cassell, E. A decreasing trend in fall-related hip fracture incidence in Victoria, Australia / E. Cassell, A. Clapperton // *Osteoporos. Int.* – 2013. – N 24, N 1. – P. 99–109.
193. Cauley, J. A. Bone health after menopause / J. A. Cauley // *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* – 2015. – V. 22, N 6. – P. 490–494.
194. Changes in the long bones due to fetal immobility caused by neuromuscular disease. A radiographic and histological study / J. I. Rodriguez, A. Garcia-

- Alix, J. Palacios et al. // *J. Bone Joint Surg Am.* – 1988. – V. 70, N 7. – P. 1052–1060.
195. Chuni, N. Frequency of symptoms, determinants of severe symptoms, validity of and cut-off score for Menopause Rating Scale (MRS) as a screening tool: A cross-sectional survey among midlife Nepalese women / N. Chuni, C. T. Sreeramareddy // *BMC Womens Health.* – 2011. – N 11. – P. 30.
196. Comparison between the QCT and the DEXA scanners in the evaluation of BMD in the lumbar spine / S. C. Bansal, N. Khandelwal, D.V. Rai et al. // *Journal of Clinical and Diagnostic Research.* – 2011. – Vol. 5, N 4. – P. 694–699.
197. Comparison of different screening tools (FRAX<sup>®</sup>, OST, ORAI, OSIRIS, SCORE and age alone) to identify women with increased risk of fracture. A population-based prospective study / K. H. Rubin, B. Abrahamsen, T. Friis-Holmberg et al. // *Bone.* – 2013. – V. 56, N 1. – P. 16–22.
198. Comparison of three different osteoporosis risk assessment tools: ORAI (osteoporosis risk assessment instrument), SCORE (simple calculated osteoporosis risk estimation) and OST (osteoporosis self-assessment tool) / A. Ahmadzadeh, M. Emam, A. Rajaei et al. // *Med J Islam Repub Iran.* – 2014. – N 28. – P. 94.
199. Control of osteoclastogenesis and bone resorption by members of the TNF family of receptors and ligands / M. C. Horowitz, Y. Xi, K. Wilson et al. // *Cytokine and Growth Factor Reviews.* – 2001. – V. 12, N 1. – P. 9–18.
200. Correlation between bone mineral density and depression in postmenopausal women / C. Xu, J. Hu, Y. Han // *Acta Medica Mediterranea.* – 2014. – N 30. – P. 1397–1401.
201. Correlation between bone mineral density and oxidative stress in postmenopausal women / T. Sharma, N. Islam, J. Ahmad et al. // *Indian J. Endocrinol. Metab.* – 2015. – V. 19, N 4. – P. 491–497.

202. Correlation between the modified Kupperman Index and the Menopause Rating Scale in Chinese women / M. F. Tao, H. F. Shao, C. B. Li, Y. C. Teng // *Patient Prefer Adherence*. – 2013. – N 7. – P. 223–229.
203. CT determination of bone mineral density and structural investigations on the axial skeleton for estimating the osteoporosis-related fracture risk by means of a risk score / R. Andresen, M. A. Haidekker, S. Radmer et al. // *Br. J. Radiol.* – 1999. – Vol. 72, N 858. – P. 569–578.
204. Czerwinski, E. The incidence and risk of hip fracture in Poland / E. Czerwinski // *Osteoporosis Int.* – 2009. – V. 20, N 8. – P. 1363–1367.
205. Daly, L. Interpretation and uses of medical statistics, 5th Edition / L. Daly, G. J Bourke. – Wiley-Blackwell, 2000. – 588 p.
206. Depression and disturbed bone metabolism: A narrative review of the epidemiological findings and postulated mechanisms / J. D. Rosenblat, J. M. Gregory, A. F. Carvalho, R. S. McIntyre // *Curr Mol Med.* – 2016. – V. 16, N 2. – P. 165–178.
207. Depression, osteoporosis, serotonin and cell membrane viscosity between biology and philosophical anthropology / M. Cocchi, L. Tonello, F. Gabrielli, M. Pregolato // *Ann Gen Psychiatry.* – 2011. – N 10. – P. 9.
208. Depressive symptoms, bone loss, and fractures in postmenopausal women / L. Spangler, D. Scholes, R. L. Brunner et al. // *J Gen Intern Med.* – 2008. – V. 23, N 5. – P. 567–574.
209. Diagnosis and management of osteoporosis: guidelines for the utilization of bone densitometry / D. T. Baran, K. G. Faulkner, H. K. Genant et al. // *Calcif Tissue Int.* – 1997. – V. 61, N 6. – P. 433–440.
210. Dietary reference in takes for calcium and vitamin D / A. C. Ross, C. L. Taylor, A. L. Yaktine, H. B. Del Valle. – Washington, DC: The National Academies Press, 2011. – 1115 p.
211. Differential effect of gender on the sizes of the bones in the axial and appendicular skeletons / V. Gilsanz, A. Kovanlikaya, G. Costin et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1997. – V. 82, N 5. – P. 1603–1607.



212. Effect of osteoarthritis in the lumbar spine and hip on bone mineral density and diagnosis of osteoporosis in elderly men and women / G. Liu, M. Peacock, O. Eilam et al. // *Osteoporos. Int.* – 1997. – V. 7, N 6. – P. 564–569.
213. Effect of smoking and smoking cessation on bone mass, bone remodeling, vitamin D, PTH and sex hormones / A. Supervia, X. Nogues, A. Enjuanes et al. // *J. Musculoskelet Neuronal Interact.* – 2006. – V. 6, N 3. – P. 234–241.
214. Effect of vitamin D on falls: a meta-analysis / H. Bischoff-Ferrari, B. Dawson-Hughes, W. C. Willet et al. // *JAMA.* – 2004. – V. 291, N 16. – P. 1999–2006.
215. Effects of light-emitting diode irradiation on RANKL-induced osteoclastogenesis / H. Sohn, Y. Ko, M. Park et al. // *Lasers Surg. Med.* – 2015. – V. 47, N 9. – P. 745–755.
216. Endres, D. B. Mineral and Bone Metabolism / D. B. Endres, R. K. Rude // In: *Tietz textbook of clinical chemistry, 3rd ed.*, C. A. Brutis, E. R. Ashwood. – Eds. Philadelphia, WB Saunders, 1999. – P. 1395–1457.
217. Estrogen receptor gene polymorphisms and the genetics of osteoporosis: a HuGE review / L. Gennari, D. Merlotti, V. De Paola et al. // *Am J Epidemiol.* – 2005. – V. 161, N 4. – P. 307–320.
218. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women / J. A. Kanis, E. V. McCloskey, H. Johansson et al. // *Osteoporos. Int.* – 2013. – V. 24, N 1. – P. 23–57.
219. Evaluation of oxidative stress parameters and urinary deoxypyridinoline levels in geriatric patients with osteoporosis / M. Demir, T. Ulas, A. Tutoglu et al. // *J Phys Ther Sci.* – 2014. – V. 26, N 9. – P. 1405–1409.
220. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop +10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging / S. D. Harlow, M. Gass, J. E. Hall et al. // *Climacteric.* – 2012. – V. 15, N 2. – P. 105–114.

221. Felsenberg, D. Knochendichtemessung mit Zwei-spektren-Methoden / D. Felsenberg, W. Gowin // *Radiologe*. – 1999. – N 39. – P. 186–193.
222. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials / H. A. Bischoff-Ferrari, W. C. Willett, J. B. Wong et al. // *JAMA*. – 2005. – V. 293, N 18. – P. 2257–2264.
223. Fracture risk prediction using BMD and clinical risk factors in early postmenopausal women: sensitivity of the WHO FRAX tool / F. A. Tremollieres, J. M. Pouilles, N. Drewniak et al. // *JBMR*. – 2010. – V. 25, N 5. – P. 1002–1009.
224. FRAX updates 2016 / E. V. McCloskey, N. C. Harvey, H. Johansson, J. A. Kanis // *Curr Opin Rheumatol*. – 2016. – V. 28, N 4. – P. 433–441.
225. FRAX<sup>TM</sup>, a new tool for assessing fracture risk: clinical applications and intervention thresholds / J. A. Kanis, A. Oden, H. Johansson et al. // *Medicographia*. – 2010. – V. 32, N 1. – P. 33–40.
226. Garnero, P. Contribution of bone mineral density and bone turnover markers to the estimation of risk of osteoporotic fracture in postmenopausal women / P. Garnero, P. D. Delmas // *J. Musculoskelet Neuronal Interact*. – 2004. – V. 4, N 1. – P. 50–63.
227. Garnero, P. Evaluation of a fully automated serum assay for total N-terminal propeptide of type I collagen in postmenopausal osteoporosis / P. Garnero, P. Vergnaud, N. Hoyle // *Clin. Chem*. – 2008. – V. 54, N 1. – P. 188–196.
228. Genant, H. K. Assessment of prevalent and incident vertebral fractures in osteoporosis research / H. K. Genant, M. Jergas // *Osteoporosis Int*. – 2003. – V. 14, N 3. – P. 43–55.
229. Gender specific pubertal changes in volumetric cortical bone mineral density at the proximal radius / E. Schoenau, C. M. Neu, F. Rauch et al. // *Bone*. – 2002. – V. 31, N 1. – P. 110–113.
230. Geographic and other determinants of BMD change in European men and women at the hip and spine. A population-based study from the Network

- in Europe for Male Osteoporosis (NEMO) / S. Kaptoge, D. M. Reid, C. Scheidt-Nave et al. // *Bone*. – 2007. – V. 40, N 3. – P. 662–673.
231. Green, S. Automated differential isoenzyme analysis. II. The fractionation of serum alkaline phosphatase into liver, intestinal and other components / S. Green, C. L. Antiss, W. H. Fishman // *Enzymologia*. – 1971. – V. 41, N 1. – P. 9–26.
232. Greenspan, S. L. Instant vertebral assessment: a noninvasive dual X-ray absorptiometry technique to avoid misclassification and clinical mismanagement of osteoporosis / S. L. Greenspan, E. Von Stetten, S. K. Emond // *J. Clin. Densitom.* – 2001. – V. 4, N 4. – P. 373–380.
233. Guglielmi, G. Current methods and advances in bone densitometry / G. Guglielmi, C. C. Glüer, S. Majumdar // *Eur. Radiol.* – 1995. – V. 5, N 2. – P.129–139.
234. Guías 2012 para el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de la osteoporosis / L. Schurman, A. Bagur, H. Claus-Hermberg et al. // *Medicina*. – 2013 – V. 73, N 1. – P. 55–74.
235. Hajian-Tilaki, K. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis for medical diagnostic test evaluation / K. Hajian-Tilaki // *Caspian J Intern Med.* – 2013. – V. 4, N 2. – P. 627–635.
236. Heinemann, L. A. J. International versions of the Menopause Rating Scale (MRS) / L. A. J. Heinemann, P. Potthoff, H. P. G. Schneider // *Health and Quality of Life Outcomes*. – 2003. – N 1. – P. 28.
237. High prevalence of vitamin D deficiency in adults aged 50 years and older in Gwangju, Korea: the Dong-gu Study / H. R. Song, S. S. Kweon, J. S. Choi et al. // *J Korean Med Sci*. – 2014. – V 29, N 1. – P. 149–152.
238. Hommel, G. A stagewise rejective multiple test procedure based on a modified Bonferroni test / G. Hommel // *Biometrika*. – 1988. – V. 75, N 2. – P. 383–386.
239. Hong, H. Effects of calcium intake, milk and dairy product intake, and blood vitamin D level on osteoporosis risk in Korean adults: analysis of the 2008

- and 2009 Korea National Health and Nutrition Examination Survey / H. Hong, E. K. Kim, J. S. Lee // *Nutr Res Pract.* – 2013. – V 7, N 5. – P. 409–417.
240. Hopper, J. L. The bone density of female twins discordant for tobacco use / J. L. Hopper, E. Seeman // *N. Engl. J. Med.* – 1994. – V. 330, N 6. – P. 387–392.
241. Hosmer, D. W. *Applied Logistic Regression, 3<sup>rd</sup> Edition* / D. W. Hosmer, S. Lemeshow, R. X. Sturdivant. – New York, 2013. – 528.
242. Identification of cell cycle-arrested quiescent osteoclast precursors in vivo / T. Mizoguchi, A. Muto, N. Udagawa et al. // *J. Cell. Biol.* – 2009. – V. 184, N 4. – P. 541–55.
243. Identifying bone-mass-related risk factors for fracture to guide bone densitometry measurements: a systematic review of the literature / M. Espallargues, L. Sampietro-Colom, M. D. Estrada et al. // *Osteoporos. Int.* – 2001. – V. 12, N 10. – P. 811–822.
244. Impact of passive smoking on the bones of rats / Y. Ajiro, Y. Tokuhashi, H. Matsuzaki et al. // *Orthopedics.* – 2010. – V. 33, N 2. – P. 90–95.
245. Importance of ethnic base standard references for the diagnosis of osteoporosis in Thai women / S. Namwongprom, S. Rojnastein, A. Mangklabruks et al. // *J Clin Densitom.* – 2012. – V 15, N 3. – P. 295–301.
246. Improving rural bone health and minimizing fracture risk in West Virginia: validation of the World Health Organization FRAX assessment tool as a phone survey for osteoporosis detection / F. D. Shuler, K. Scott, T. Wilson-Byrne et al. // *W V Med J.* – 2016. – V. 112, N 3. – P. 84–88.
247. Incidence of hip fractures in the elderly: a cross-national analysis / S. Maggi, J. L. Kelsey, J. Litvak, S. P. Heyse // *Osteoporos Int.* – 1991. – V. 1, N 4. – P. 232–241.
248. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) Health Care Guideline for Patients and Families. – July 2013 [Electronic resource]. – Available at: [https://www.icsi.org/\\_asset/vnw0c3/Osteo.pdf](https://www.icsi.org/_asset/vnw0c3/Osteo.pdf)

249. Is adalimumab protective in ischemia-reperfusion injury in lung? / A. Kurt, L. Tumkaya, Y. Kalkan et al. // *Iran J Basic Med Sci.* – 2015. – V. 18, N 11. – P. 1093–1099.
250. Jackson, R. D. Insights into the epidemiology of postmenopausal osteoporosis: the Women's Health Initiative / R. D. Jackson, W. J. Mysiw // *Semin Reprod Med.* – 2014. – V. 32, N 6. – P. 454–462.
251. Jagtap, V. R. BMD and serum intact osteocalcin in postmenopausal osteoporosis women / V. R. Jagtap, J. V. Ganu, N. S. Nagane // *Indian J Clin Biochem.* – 2011. – V. 26, N 1. – P. 70–73.
252. Jilka, R. L. Increased osteoclast development after estrogen loss: mediation by interleukin-6 / R. L. Jilka // *Science.* – 1992. – V. 257, N 5066. – P. 88–91.
253. Jiménez-Arreola, J. Breast feeding as preventive factor for osteoporosis in adult women / J. Jiménez-Arreola, L. Aguilera Barreiro Mde // *Nutr Hosp.* – 2015. – V. 32, N 6. – P. 2600–2605
254. Johnell, O. Risk factors for hip fracture in European women: the MEDOS study / O. Johnell // *J. Bone and Mineral Research.* – 1995. – V. 10, N 11. – P. 1802–1815.
255. Jones, G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity / G. Jones // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2008. – V. 88, N 2. – P. 582–586.
256. Kanis, J. A. Risk factor for hip fracture in men from southern Europe: the MEDOS study. Mediterranean Osteoporosis Study / J. A. Kanis // *Osteoporosis International.* – 1999. – V. 9, N 1. – P. 45–54.
257. Kim, S. H. Effect of milk and milk products consumption on physical growth and bone mineral density in Korean adolescents / S. H. Kim, W. K. Kim, M. H. Kang // *Nutr Res Pract.* – 2013. – V. 7, N 4. – P. 309–314.
258. Kowalska, K. Pro/antioxidant status in young healthy women using oral contraceptives / K. Kowalska, H. Milnerowicz // *Environ Toxicol Pharmacol.* – 2016. – N 43. – P. 1–6.

259. Krall, E. A. Smoking increases bone loss and decreases intestinal calcium absorption / E. A. Krall, B. Dawson-Hughes // *J. Bone Miner. Res.* – 1999. – V. 14, N 2. – P. 215–220.
260. Kramer, J. Vitamin D supplementation for everybody everytime? / J. Kramer // *Dtsch Med Wochenschr.* – 2015. – V. 140, N 22. – P. 1661–1666.
261. Krolner, B. Assessment of vertebral osteopenia – comparison of spinal radiography and dual-photon absorptiometry / B. Krolner, B. Berthelsen, S. P. Nielsen // *Acta Radiol. Diagn.* – 1982. – V. 23, N 5. – P. 517–521.
262. Leslie, W. D. Clinical review: ethnic differences in bone mass-clinical implications / W. D. Leslie // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2012. – N 97, N 12. – P. 4329–4340.
263. Lie, T. M. S. Serum osteocalcin and bone mineral density in postmenopausal women / T. M. S. Lie // *Universa Medicina.* – 2011. – V. 30, N 3. – P. 155–161.
264. Looker, A. C. Does body size account for gender differences in femur bone density and geometry? / A. C. Looker, T. J. Beck, E. S. Orwoll // *J. Bone Miner. Res.* – 2001. – V. 16, N 7. – P. 1291–1299.
265. Lowry, M. Hydroxyproline metabolism by the rat kidney: distribution of renal enzymes of hydroxyproline catabolism and renal conversion of hydroxyproline to glycine and serine / M. Lowry, D. Hall, J. Brosnan // *Metabolism.* – 1985. – V. 34, N 10. – P. 955–961.
266. Lumbar spine and proximal femur bone mineral density, bone mineral content, and bone area: United States, 2005–2008. Data from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). DHHS Publication (PHS) 2012–1601, Series 11, № 251.
267. Lumbar spine bone mineral density in US adults: demographic patterns and relationship with femur neck skeletal status / A. C. Looker, L. J. Melton 3rd, L. G. Borrud et al. // *Osteoporos Int.* – 2012. – V. 23, N 4. – P. 1351–1360.

268. Lunde, A. V. Serum albumin and bone mineral density in healthy older men and women: the Rancho Bernardo Study / A. V. Lunde, E. Barrett-Connor, D. J. Morton // *Osteoporos. Int.* – 1998. – V. 8, N 6. – P. 547–551.
269. Makara-Studzińska, M. The influence of selected socio-demographic variables on symptoms occurring during the menopause / M. Makara-Studzińska, K. Kryś-Noszczyka, G. Jakiel // *Prz Menopauzalny.* – 2015. – V. 14, N 1. – P. 20–26.
270. Marcucci, G. Rare causes of osteoporosis / G. Marcucci, M. L. Brandi // *Clin Cases Miner Bone Metab.* – 2015. – V. 12, N 2. – P. 151–156.
271. Marshall, D. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures / D. Marshall, O. Johnell, H. Wedel // *Br. Med. J.* – 1996. – V. 312, N 7041. – P. 1254–1259.
272. Maternal height, childhood growth and risk of hip fracture in later life: A longitudinal study / C. Cooper, J. G. Eriksson, T. Forsen et al. // *Osteoporos. Int.* – 2001. – V. 12, N 8. – P. 623–629.
273. McCarron, D. A. Estimated healthcare savings associated with adequate dairy food intake / D. A. McCarron, R. P. Heaney // *Am. J. Hypertens.* – 2004. – V. 17, N 1. – P. 88–97.
274. McClung, M. Intravenous zoledronic acid 5 mg in the treatment of postmenopausal women with low bone density previously treated with alendronate / M. McClung // *Bone.* – 2007. – V. 41, N 1. – P. 122–128.
275. McEwen, B. S. Estrogen actions in the central nervous system / B. S. McEwen, S. E. Alves // *Endocr Rev.* – 1999. – V. 20, N 3. – P. 279–307.
276. Melatonin and the skeleton / A. K. Amstrup, T. Sikjaer, L. Mosekilde, L. Rejnmark // *Osteoporos Int.* – 2013 – V. 24, N 12. – P. 2919–2927.
277. Melatonin dietary supplement as an anti-aging therapy for age-related bone loss / I. F. Tresguerres, F. Tamimi, H. Eimar et al. // *Rejuvenation Res.* – 2014. – V. 17, N 4. – P. 341–346.

278. Melatonin improves bone mineral density at the femoral neck in postmenopausal women with osteopenia: a randomized controlled trial / A. K. Amstrup, T. Sikjaer, L. Heickendorff et al. // *J Pineal Res.* – 2015. – V. 9, N 2. – P. 221–229.
279. Melatonin osteoporosis prevention study (MOPS): a randomized, double-blind, placebo-controlled study examining the effects of melatonin on bone health and quality of life in perimenopausal women / M. P. Kotlarczyk, H. C. Lassila, C. K. O'Neil et al. // *J Pineal Res.* – 2012. – V. 52, N 4. – P. 414–426.
280. Metabolic signatures of oxidative stress and their relationship with erythrocyte membrane surface roughness among workers of Manual Materials Handling (MMH) / S. Ghosh, M. Acharyya, T. Majumder, A. Bagchi // *N Am J Med Sci.* – 2015. – V. 7, N 12. – P. 558–566.
281. Mithal, A. Treatment of vitamin D deficiency / A. Mithal // *Endocrine case management ICE/ENDO 2014 Meet-the-professor, Endocrine society.* – 2014. – P. 37–39.
282. Mohy Taha, M. D. Prevalence of osteoporosis in Middle East systemic literature review, 10th ECOO, April 2011 / M. D. Mohy Taha // [Electronic resource]. – URL: <http://www.scribd.com/doc/53103901/Osteoporosis-Cairo-April-2011-v1>
283. Morales-Torres, J. Osteoporosis Committee of Pan-American League of Associations of Rheumatology (PANLAR). The burden of osteoporosis in Latin America / J. Morales-Torres, S. Gutierrez-Urena // *Osteoporos Int.* – 2004. – N 15. – P. 625.
284. Morbidity and mortality in Jeju residents over 50-years of age with hip fracture with mean 6-year follow-up: a prospective cohort study / S. R. Lee, Y. C. Ha, H. Kang et al. // *J Korean Med Sci.* – 2013. – N 28, N 7. – P. 1089–1094.



285. Moyer, V. A. Vitamin D and calcium supplementation to prevent fractures in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement / V. A. Moyer // *Ann Intern Med.* – 2013. – V. 158, N 9. – P. 691–696.
286. Najafi, D. A. A combination of clinical balance measures and FRAX<sup>®</sup> to improve identification of high-risk fallers / D. A. Najafi, L. E. Dahlberg, E. E. Hansson // *BMC Geriatr.* – 2016. – V. 16, N 1. – P. 94.
287. National institutes of health consensus development panel on osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis and therapy // *J. Am. Med. Association.* – 2001. – V. 285, N 6. – P. 785–795.
288. Naves Diaz, M. The influence of alcohol consumption on the risk of vertebral deformity / M. Naves Diaz, T. W. O'Neill, A. J. Silman // *Osteoporos Int.* – 1997. – V. 7, N 1. – P. 65–71.
289. Need of calcium and vitamin D in patients after recent fracture / J. J. van den Bergh, S. S. Bidar, S. Bours et al. // *Food Nutr Sci.* – 2012. – V. 3, N 4. – P. 539–547.
290. Nevitt, M. C. Risk factors for a first-incident radiographic vertebral fracture in women  $>$  or  $=$  65 years of age: The study of osteoporotic fractures / M. C. Nevitt. // *J. Bone Miner. Res.* – 2005. – V. 20, N 1. – P. 131–140.
291. Newson, R. / Confidence intervals for rank statistics: Somers' D and extensions / R. Newson // *The Stata Journal.* – 2006. – V. 6, N 2. – P. 309–334.
292. Norman, A. W. From vitamin D to hormone D. Fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health / A. W. Norman // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2008. – V. 88, N 2. – P. 491–499.
293. Olive oil in the prevention and treatment of osteoporosis after artificial menopause / H. Liu, H. Huang, B. Li et al. // *Clin Interv Aging.* – 2014. – N 9. – P. 2087–2095.
294. OPGL is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph node organogenesis / Y. Y. Kong, H. Yoshida, I. Sarosi et al. // *Nature.* – 1999. – V. 397, N 6717. – P. 315–323.

295. Optimal cut-point and its corresponding Youden index to discriminate individuals using pooled blood samples / E. F. Schisterman, N. J. Perkins, A. Liu et al. // *Epidemiology*. – 2005. – 16. – P. 73–81.
296. Osteoporosis in China / Y. Wang, Y. Tao, M. E. Hyman et al. // *Osteoporos. Int.* – 2009. – V. 20, N 10. – P. 1651–1662.
297. Osteoporosis in the European Union: A compendium of country-specific reports / A. Svedbom, E. Hernlund, M. Ivergard et al. // *Arch. Osteoporos.* – 2013. – V. 8, N 1–2. – P. 137.
298. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA) / E. Hernlund, A. Svedbom, M. Ivergard et al. // *Arch. Osteoporos.* – 2013. – N 8. – P. 136.
299. Osteoporosis New Zealand Inc. (2007) The Burden of Osteoporosis in New Zealand: 2007–2020 [Electronic resource]. – URL: [www.bones.org.nz](http://www.bones.org.nz)
300. Osteoporosis or low bone mass at the femur neck or lumbar spine in older adults: United States, 2005-2008 / A. C. Looker, L. G. Borrud, B. Dawson-Hughes et al. // *NCHS data brief.* – N 93. – P. 1–8.
301. Oxidative stress as a risk factor for osteoporosis in elderly Mexicans as characterized by antioxidant enzymes / M. A. Sanchez-Rodriguez, M. Ruiz-Ramos, E. Correa-Muñoz, V. M. Mendoza-Núñez // *BMC Musculoskelet Disord.* – 2007. – N 19. – P. 124.
302. PAMM: A redox regulatory protein that modulates osteoclast differentiation / Y. Xu, L. R. Morse, R. A. Bezerra da Silva et al. // *Antioxid. Redox Signal.* – 2010. – V. 13, N 1. – P. 27–37.
303. Pattern of bone loss in surgical menopause: a preliminary report / A. Chittachoen, U. Theppisai, R. Sirisriro et al. // *J. Med. Assoc. Thai.* – 1997. – V. 80, N 11. – P. 731–737.

304. Pobel, E. A. Мінеральна щільність кісткової тканини у жінок з переломом в анамнезі / E. A. Pobel, N. V. Dedukh, V. E. Maltseva // Український морфологічний альманах. – 2014. – V. 12, N 1. – P. 80–82.
305. Povoroznyuk, V. V. Bone mineral density in Ukrainian women of different age / V. V. Povoroznyuk, N. I. Dzerovich, T. A. Karasevskaya // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2007. – V. 1119. – P. 243–252.
306. Presence of vasomotor symptoms is associated with lower bone mineral density a longitudinal analysis / C. J. Crandall, Y. Zheng, S. L. Crawford et al. // Menopause. – 2009. – V. 16, N 2. – P. 239–246.
307. Prevalence of low femoral bone density in older U. S. adults from NHANES III / A. C. Looker, E. S. Orwoll, C. C. Johnston et al. // J. Bone Miner. Res. – 1997. – V. 12, N 11. – P. 1761–1768.
308. Prevalence of osteoporosis and fracture risk in a cohort of Bulgarian women aged 50–59 years / A.-M. Borissova, R. Rashkov, A. Shinkov et al. // 10th ECCEO-IOF Congress of Osteoporosis, Florence. Osteoporosis Int. – 2010. – V. 21, N 1. – P. 78.
309. Preventing osteoporosis: outcomes of the Australian Fracture Prevention Summit / P. N. Sambrook, E. Seeman, S. R. Phillips et al. // Med. J. – 2002. – V. 176, N 8. – P. 1–16.
310. Quantitative computed tomography in assessment of osteoporosis / H. K. Genant, J. E. Block, P. Steiger et al. // Semin Nucl Med. – 1987. – V. 17, N 4. – P. 316–333.
311. Raggatt, L. J. Cellular and molecular mechanisms of bone remodeling / L. J. Raggatt, N. C. Partridge // Biol. Chem. – 2010. – V. 285, N 33. – P. 25103–25108.
312. Rationale of the Spanish FRAX model in decision-making for predicting osteoporotic fractures: an update of FRIDEX cohort of Spanish women / R. Azagra, M. Zwart, G. Encabo et al. // BMC Musculoskelet Disord. – 2016. – V. 17, N 1. – P. 262.

313. Razali, N. M. Power comparisons of Shapiro-Wilk, Kolmogorov-Smirnov, Lilliefors and Anderson-Darling tests / N. M. Razali, Yap Bee Wah // *Journal of Statistical Modeling and Analytics*. – 2011. – V. 2, N 1. – P. 21–33.
314. Reactive oxygen species on bone mineral density and mechanics in Cu, Zn superoxide dismutase (SOD1) knockout mice / M. J. Smietana, E. M. Arruda, J. A. Faulkner et al. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2010. – V. 403, N 1. – P. 149–153.
315. Reference values of bone mineral density and prevalence of osteoporosis in Chinese adults / Z-Q. Zhang, S. C. Ho, Z-Q. Chen et al. // *Osteoporos Int.* – 2014. – V. 25, N 2. – P. 497–507.
316. Reported symptoms before and one year after hysterectomy in African American and white women / P. G. Moorman, J. M. Schildkraut, E. R. Myers, F. Wang // *J Womens Health (Larchmt)*. – 2011. – V. 20, N 7. – P. 1035–1042.
317. Ribot, C. Obesity and postmenopausal bone loss: The influence of obesity on vertebral density and bone turnover in postmenopausal women / C. Ribot, F. Tremollieres, J. M. Pouilles // *Bone*. – 1987. – V. 8, N 6. – P. 327–331.
318. Risk factors for fractures in older men and women: The Leisure World Cohort Study / S. C. White, K. A. Atchison, J. A. Gornbein et al. // *Gender Med.* – 2006. – V. 3, N 2. – P. 110–123.
319. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group / S. R. Cummings, M. C. Nevitt, W. S. Browner et al. // *N. Engl. J. Med.* – 1995. – V. 332, N 12. – P. 767–773.
320. Robins, S. P. Turnover of collagen and its precursors. *Biology of collagen* / S. P. Robins. – New York: Academic Press, 1980. – P. 135–151.
321. Role of adiponectin on antioxidant profile: evaluation during healthy and hypertensive disorders of pregnancy / N. M. Eleuterio, A. C. Palei, J. S. Machado et al. // *Blood Press*. – 2016. – N. 2. – P. 1–3.
322. Role of mitochondrial reactive oxygen species in osteoclast differentiation / S. Srinivasan, A. Koenigstein, J. Joseph et al. // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2010. – V. 1192, N 1. – P. 245–252.

323. Role of salivary malondialdehyde in assessment of oxidative stress among diabetics / K. Smriti, K. M. Pai, V. Ravindranath, K. C. Pentapati // *J Oral Biol Craniofac Res.* – 2016. – V. 6, N 1. – P. 41–44.
324. Roux, S. Bone loss factors that regulate osteoclast differentiation: an update / S. Roux, P. Orcel // *Arthritis Res.* – 2000. – V. 2, N 6. – P. 451–456.
325. Ruutiainen, A. T. Utilization and reporting of bone densitometry: what can the musculoskeletal radiologist do to help, rather than to hurt? / A. T. Ruutiainen // *Acad Radiol.* – 2015. – V. 22, N 8. – P. 1030–1033.
326. Sack, M. N. Oestrogen and inhibition of oxidation of low-density lipoproteins in postmenopausal women / M. N. Sack, D. J. Rader, R. O. Cannon // *Lancet.* – 1994. – V. 343, N 8892. – P. 269–270.
327. Salivary oxidant/antioxidant status and hematological parameters in patients with recurrent aphthous stomatitis / N. Babae, H. Hosseinkazemi, M. Pouramir et al. // *Caspian J Intern Med.* – 2016. – V. 7, N 1. – P. 13–18.
328. Seibel, M. J. The use of molecular markers of bone turnover in the management of patients with metastatic bone disease / M. J. Seibel // *Clin. Endocrinology.* – 2008. – V. 68, N 6. – P. 839–849.
329. Simulated increases in body fat and errors in bone mineral density measurements by DXA and QCT / E. W. Yu, B. J. Thomas, J. K. Brown et al. // *J. Bone Miner. Res.* – 2012. – V. 27, N 1. – P. 119–124.
330. Simultaneous block of interleukin-1 and tumor necrosis factor is required to completely prevent bone loss in the early post-ovariectomy period / R. B. Kimble, A. B. Matayoshi, J. L. Vannice et al. // *Endocrinology.* – 1995. – V. 136, N 7. – P. 3054–3061.
331. Singh, M. Changes in trabecular pattern of the upper end of the femur as an index of osteoporosis / M. Singh, A. R. Nagrath, P. S. Maini // *J. Bone Joint Surg Am.* – 1970. – V. 52, N 3. – P. 457–467.
332. Siris, E. S. Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women: results from the National

- Osteoporosis Risk Assessment / E. S. Siris // J. Am. Medical Association. – 2001. – V. 286, N 22. – P. 2815–2822.
333. Spenser, R. P. Bone density variation within lumbar vertebrae in apparently normal women / R. P. Spenser, F. Hosain, K. A. Yoosujani // Int. J. Rad. Appl. Instrum. – 1992. – V. 19, N 1. – P. 83–85.
334. Standardization of bone mineral density at femoral neck, trochanter and Ward's triangle / Y. Lu, T. Fuerst, S. Hui et al. // Osteoporos. Int. – 2001. – V. 12, N 6. – P. 438–444.
335. Strontium ranelate treatment improves oxidative damage in osteoporotic rat model / S. Yalin, O. Sagır, U. Comelekoglu et al. // Pharmacol Rep. – 2012. – V. 64, N 2. – P. 396–402.
336. Sudoh, N. Estrogen prevents oxidative stress-induced endothelial cell apoptosis in rats / N. Sudoh // Circulation. – 2001. – V. 103, N 5. – P. 724–729.
337. Superoxide dismutase 2 polymorphisms and osteoporosis in Asian Indians: A genetic association analysis / C. Botre, A. Shahu, N. Adkar et al. // Cell. Mol. Biol. Lett. – 2015. – V. 20, N 4. – P. 685–697.
338. Takata, S. Active vitamin D<sub>3</sub> analog / S. Takata // Nihon Rinsho. – 2015. – V. 73, N 10. – P. 1701–1705.
339. Tan, M. N. The effect of physical activity and body mass index on menopausal symptoms in Turkish women: a cross-sectional study in primary care / M. N. Tan, M. Kartal, D. Guldal // BMC Womens Health. – 2014. – N 14. – P. 38.
340. Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds / J. A. Kanis, O. Johnell, A. Oden et al. // Osteoporos. Int. – 2001. – V. 12, N 12. – P. 989–995.
341. The association between oxidative stress and bone mineral density according to menopausal status of Korean women / Y. J. Lee, J. Y. Hong, S. C. Kim et al. // Obstetrics and Gynecology Science. – 2015. – V. 58, N 1. – P. 46–52.

342. The association of serum osteocalcin with the bone mineral density in post menopausal women / V. S. Kalaiselvi, K. Prabhu, R. Mani et al. // *J Clin Diagn Res.* – 2013. – V. 7, N 5. – P. 814–816.
343. The burden of illness of osteoporosis in Canada / J.-E. Tarride, R. B. Hopkins, W. D. Leslie et al. // *Osteoporos Int.* – 2012. – V. 23, N 11. – P. 2591–2600.
344. The components of excess mortality after hip fracture / J. A. Kanis, A. Oden, O. Johnell et al. // *Bone.* – 2003. – V 32, N 5. – P. 468–473.
345. The effect of nicotine on incorporation of cancellous bone graft in an animal model / G. D. Riebel, S. D. Boden, T. E. Whitesides et al. // *Spine.* – 1995. – V. 20, N 20. – P. 2198–2202.
346. The erythrocyte catalase enzyme activity in Iranian osteoporotic women / B. Jannata, M.-R. Oveisib, N. Sadeghib et al. // *Iranian J. Pharmaceutical Sciences Winter.* – 2010. – V. 6, N 1. – P. 19–24.
347. The Menopause Rating Scale (MRS) as outcome measure for hormone treatment? A validation study / L. A. J. Heinemann, T. Do Minh, F. Strelow et al. // *Health and Quality of Life Outcomes.* – 2004. – N 2. – P. 67.
348. The plasma antioxidant activity of superoxide dismutase enzyme in osteoporosis / A. A. Behfar, N. Sadeghi, M. R. Oveisi et al. // *Acta Medica Iranica.* – 2008. – V. 46, N 6. – P. 441–446.
349. The role of calcium in peri- and postmenopausal women: 2006 position statement of The North American Menopause Society // *Menopause.* – 2006. – V. 13, N 6. – P. 862–877.
350. The roles of osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand in the paracrine regulation of bone resorption / L. C. Hofbauer, S. Khosla, C. R. Dunstan et al. // *J. Bone Miner Res.* – 2000. – V. 15, N 1. – P. 2–12.
351. These are the Official Positions of the ISCD as updated in 2013 [Electronic resource]. – URL: <http://www.iscd.org/official-positions/2013-iscd-official-positions-adult> (accessed April 24, 2014).

352. TNF- $\alpha$  blockade efficiently reduced severe intestinal damage in necrotizing enterocolitis / C. Tayman, S. Aydemir, I. Yakut et al. // *J Invest Surg.* – 2016. – N 18. – P. 1–9.
353. Trend in hip fracture incidence and mortality in Korea: a prospective cohort study from 2002 to 2011 / Y. C. Ha, Y. G. Park, K. W. Nam et al. // *J Korean Med Sci.* – 2015. – N 30, N 4. – P. 483–488.
354. Umland, E. M. An update on osteoporosis epidemiology and bone physiology / E. M. Umland // *Univer. Tennessee Adv. Stud. Pharmacy.* – 2008. – V. 5, N 7. – P. 210–214.
355. Universal standardization of bone density measurements: a method with optimal properties for calibration among several instruments / S. L. Hui, S. Gao, X. H. Zhou et al. // *J. Bone Miner. Res.* – 1997. – V. 12, N 9. – P. 1463–1470.
356. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fracture and bone loss in people aged 50 year and older: a meta-analysis / B. M. Tang, G. D. Eslick, C. Nowson et al. // *Lancet.* – 2007. – V. 370, N 9588. – P. 657–666.
357. Van der Meulen, M. C. Hindlimb suspension diminishes femoral cross-sectional growth in the rat / M. C. van der Meulen, E. R. Morey-Holton, D. R. Carter // *J. Orthop. Res.* – 1995. – V. 13, N 5. – P. 700–707.
358. Vanitha Jagtap, R. BMD and Serum intact osteocalcin in post menopausal osteoporosis women / R. Vanitha Jagtap, V. Ganu Jayashri, S. Nagane Nitin // *Ind J Clin Biochem.* – 2011. – V. 26, N 1. – P. 70–73.
359. Vasomotor symptoms in infertile premenopausal women: a hitherto unappreciated risk for low bone mineral density / L. Pal, J. Norian, G. Zeitlian et al. // *Fertil Steril.* – 2008. – V. 90, N 5. – P. 1626–1634.
360. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique / H. K. Genant, C. Y. Wu, C. van Kuijk et al. // *J. Bone Min. Res.* – 1993. – V. 8, N 9. – P. 1137–1148



361. Vihko, R. Endocrine characteristics of adolescent menstrual cycles: Impact of early menarche / R. Vihko, D. Apter // *J. Steroid Biochem.* – 1984. – V. 20, N 1. – P. 231–236.
362. Vitamin D status in healthy Moroccan men and women aged 50 years and older: a cross-sectional study / A. El Maataoui, A. Biaz , S. El Machtani et al. // *Arch Osteoporos.* – 2016. V. 11, N 1. – P. 24.
363. Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women: a 2013 update of 2008 recommendations from European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) / R. Rizzoli, S. Boonen, M. L. Brandi et al. // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2013. – V. 29, N 4. – P. 305–313.
364. Xu, F Osteoporosis overtreatment – a clinical problem that needs to be discussed / F. Xu, L. Q. Yuan // *JAMA Intern Med.* – 2016. – V. 176, N 7. – P. 1033–1034.
365. Yoshimura, N. Epidemiology of locomotive organ disorders and symptoms: an estimation using the population-based cohorts in Japan / N. Yoshimura, K. Nakamura // *Clin Rev Bone Miner Metab.* – 2016. – V. 14, N 2. – P. 68–73.

## СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

## Список рисунков

Рисунок 1	Логическая численная структура материала исследования...	63
Рисунок 2	Этапы исследования (начало).....	64
Рисунок 3	Этапы исследования (продолжение).....	65
Рисунок 4	Пошаговый алгоритм осуществления первого этапа исследования.....	66
Рисунок 5	Диаграмма структуры II группы.....	70
Рисунок 6	Структура распространённости компрессионных переломов позвонков Th <sub>12</sub> –L <sub>4</sub> у женщин, составивших III группу исследования.....	71
Рисунок 7	Внешний вид рабочей области при проведении двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии поясничного отдела позвоночника.....	75
Рисунок 8	Внешний вид рабочей области при проведении двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии бедренной кости.....	76
Рисунок 9	Поле ввода данных.....	77
Рисунок 10	Корректировка зоны исследования позвонков.....	79
Рисунок 11	Корректировка зоны исследования бедренной кости.....	80
Рисунок 12	Таблица показателей T- и Z-критериев.....	81
Рисунок 13	Определение зоны исследования при проведении остеоденситометрии методом количественной компьютерной томографии.....	83
Рисунок 14	Гистограммы показателей двухмерной МПК поясничных позвонков L <sub>1</sub> –L <sub>4</sub> (16–19 лет).....	93

Рисунок 15	Гистограммы показателей двухмерной МПК поясничных позвонков L <sub>1</sub> –L <sub>4</sub> (20–29 лет).....	93
Рисунок 16	Гистограммы показателей двухмерной МПК поясничных позвонков L <sub>1</sub> –L <sub>4</sub> (30–39 лет).....	94
Рисунок 17	Гистограммы показателей двухмерной МПК поясничных позвонков L <sub>1</sub> –L <sub>4</sub> (40–49 лет).....	94
Рисунок 18	Гистограммы показателей двухмерной МПК поясничных позвонков L <sub>1</sub> –L <sub>4</sub> (50–59 лет).....	95
Рисунок 19	Гистограммы показателей двухмерной МПК поясничных позвонков L <sub>1</sub> –L <sub>4</sub> (60–69 лет).....	95
Рисунок 20	Гистограммы показателей двухмерной МПК поясничных позвонков L <sub>1</sub> –L <sub>4</sub> (70–79 лет).....	96
Рисунок 21	Гистограммы показателей двухмерной МПК шейки бедренной кости (16–19 лет).....	96
Рисунок 22	Гистограммы показателей двухмерной МПК шейки бедренной кости (20–29 лет).....	97
Рисунок 23	Гистограммы показателей двухмерной МПК шейки бедренной кости (30–39 лет).....	97
Рисунок 24	Гистограммы показателей двухмерной МПК шейки бедренной кости (40–49 лет).....	98
Рисунок 25	Гистограммы показателей двухмерной МПК шейки бедренной кости (50–59 лет).....	98
Рисунок 26	Гистограммы показателей двухмерной МПК шейки бедренной кости (60–69 лет).....	99
Рисунок 27	Гистограммы показателей двухмерной МПК шейки бедренной кости (70–79 лет).....	99
Рисунок 28	Медианы показателей МПК поясничных позвонков L <sub>1</sub> –L <sub>4</sub> у женщин в возрасте от 16 до 39 лет.....	106

Рисунок 29	Медианы показателей МПК (BMD) поясничных позвонков L <sub>1</sub> –L <sub>4</sub> у женщин в возрастной группе 50–59 лет.....	108
Рисунок 30	Сравнительная оценка популяционных показателей МПК поясничных позвонков женщин Кемеровской области и Уральского региона.....	109
Рисунок 31	Сравнительная оценка популяционных показателей МПК поясничных позвонков женщин Кемеровской и Тверской областей.....	111
Рисунок 32	Сравнительная оценка популяционных показателей МПК поясничных позвонков женщин Кемеровской области и референтных значений базы данных NHANES III.....	112
Рисунок 33	Гистограммы распределения МПК L <sub>1</sub> –L <sub>4</sub> у женщин 40–44 лет.....	115
Рисунок 34	Гистограммы распределения МПК L <sub>1</sub> –L <sub>4</sub> у женщин 45–49 лет.....	115
Рисунок 35	Гистограммы распределения показателей ФСГ у женщин 40–44 лет.....	116
Рисунок 36	Гистограммы распределения показателей ФСГ у женщин 45–49 лет.....	116
Рисунок 37	Медианы показателей МПК шейки бедренной кости (16–19 лет).....	120
Рисунок 38	Результаты дисперсионного анализа изменения уровня МПК шейки бедра у женщин Кемеровской области в различные возрастные периоды.....	121
Рисунок 39	Сравнительная оценка популяционных показателей МПК шейки бедренной кости женщин Кузбасса и Уральского региона.....	122

Рисунок 40	Сравнительная оценка популяционных показателей МПК шейки бедренной кости женщин Кемеровской области и референтных значений базы данных NHANES III.....	123
Рисунок 41	Алгоритм оценки минеральной плотности кости.....	125
Рисунок 42	Внешний вид программы «Standart LS».....	126
Рисунок 43	Результаты обработки показателей МПК, проведённой программой «Standart LS».....	126
Рисунок 44	Результаты КТ-остеоденситометрии, используемые при расчёте индекса билатеральной асимметрии МПК.....	130
Рисунок 45	Гистограмма показателей трёхмерной минеральной плотности трабекулярной кости $L_2-L_4$ в возрастной группе 50–59 лет.....	131
Рисунок 46	Гистограмма показателей трёхмерной минеральной плотности трабекулярной кости $L_2-L_4$ в возрастной группе 60–69 лет.....	132
Рисунок 47	Гистограмма показателей трёхмерной минеральной плотности трабекулярной кости $L_2-L_4$ в возрастной группе 70–79 лет.....	132
Рисунок 48	Гистограмма показателей трёхмерной минеральной плотности трабекулярной кости $L_2-L_4$ в возрастной группе 80 лет и старше.....	133
Рисунок 49	Гистограмма показателей трёхмерной минеральной плотности кортикальной кости $L_2-L_4$ в возрастной группе 50–59 лет.....	133
Рисунок 50	Гистограмма показателей трёхмерной минеральной плотности кортикальной кости $L_2-L_4$ в возрастной группе 60–69 лет.....	134

Рисунок 51	Гистограмма показателей трёхмерной минеральной плотности кортикальной кости L <sub>2</sub> –L <sub>4</sub> в возрастной группе 70–79 лет.....	134
Рисунок 52	Гистограмма показателей трёхмерной минеральной плотности кортикальной кости L <sub>2</sub> –L <sub>4</sub> в возрастной группе 80 лет и старше.....	135
Рисунок 53	Распределение показателей ИА МПК трабекулярной костной ткани поясничных позвонков у женщин постменопаузального периода.....	135
Рисунок 54	Распределение показателей ИА МПК кортикальной костной ткани поясничных позвонков у женщин постменопаузального периода.....	136
Рисунок 55	Дисперсионный анализ возрастной динамики ИА МПК трабекулярной и кортикальной костной ткани поясничных позвонков.....	137
Рисунок 56	Корреляция между ИА МПК и минеральной плотностью трабекулярной кости.....	138
Рисунок 57	Корреляция между ИА МПК и минеральной плотностью кортикальной кости.....	138
Рисунок 58	Структура результатов двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии L <sub>2</sub> –L <sub>4</sub> у женщин в постменопаузальном периоде.....	140
Рисунок 59	Структура результатов количественной компьютерной томографии L <sub>2</sub> –L <sub>4</sub> у женщин в постменопаузальном периоде.....	141
Рисунок 60	Медианы показателей индексов билатеральной асимметрии минеральной плотности трабекулярной кости у женщин II группы.....	143

Рисунок 61	Медианы показателей индексов билатеральной асимметрии минеральной плотности кортикальной кости у женщин II группы.....	144
Рисунок 62	Медианы показателей индексов билатеральной асимметрии минеральной плотности трабекулярной кости у женщин II и III групп.....	145
Рисунок 63	Медианы показателей индексов билатеральной асимметрии минеральной плотности кортикальной кости у женщин II и III групп.....	145
Рисунок 64	ROC-кривая прогностической модели.....	150
Рисунок 65	ROC-кривые минеральной плотности трабекулярной и кортикальной костной ткани поясничных позвонков в созданной модели.....	150
Рисунок 66	ROC-кривые индексов билатеральной асимметрии минеральной плотности трабекулярной и кортикальной костной ткани поясничных позвонков в созданной модели.....	151
Рисунок 67	ROC-кривая модели FRAX.....	156
Рисунок 68	Иллюстрация клинического примера № 1.....	159
Рисунок 69	Иллюстрация клинического примера № 2.....	160
Рисунок 70	Иллюстрация клинического примера № 3.....	161
Рисунок 71	Структура частоты менопаузальных расстройств у женщин раннего постменопаузального периода.....	165
Рисунок 72	Оценка корреляции между суммарными показателями менопаузальных расстройств и T-критерием L <sub>2</sub> -L <sub>4</sub> .....	166
Рисунок 73	Сравнительная оценка медиан суммарных показателей менопаузальных расстройств у женщин с различным уровнем МПК.....	167

Рисунок 74	Сравнительная оценка медиан МПК поясничных позвонков у пациенток с различной тяжестью менопаузального синдрома.....	168
Рисунок 75	Оценка корреляции между суммарными показателями менопаузальных расстройств и выраженностью среднегодового снижения МПК.....	169
Рисунок 76	Сравнительная оценка медиан суммарных показателей менопаузальных расстройств у женщин с различной интенсивностью среднегодового снижения МПК поясничных позвонков.....	169
Рисунок 77	Корреляция показателей МДА плазмы крови и значений Т-критерия L <sub>2</sub> -L <sub>4</sub> у женщин в раннем постменопаузальном периоде.....	170
Рисунок 78	Оценка корреляции между уровнем СОД и значениями Т-критерия L <sub>2</sub> -L <sub>4</sub> у женщин в раннем постменопаузальном периоде.....	171
Рисунок 79	Оценка корреляции между значениями Т-критерия L <sub>2</sub> -L <sub>4</sub> и уровнем каталазы у женщин в раннем постменопаузальном периоде.....	172
Рисунок 80	Уровень 25(ОН) витамина D в плазме крови у женщин раннего постменопаузального периода, проживающих в Кемеровской области.....	175
Рисунок 81	Показатели среднегодового снижения МПК у женщин в раннем постменопаузальном периоде в зависимости от возраста наступления менопаузы.....	176
Рисунок 82	Корреляция уровня потребления кальция и интенсивности потери МПК у женщин в раннем постменопаузальном периоде.....	177



Рисунок 83	Корреляция уровня 25(ОН) витамина D плазмы крови и выраженности потери МПК у женщин в раннем постменопаузальном периоде.....	177
Рисунок 84	ROC-кривая прогностической модели.....	180
Рисунок 85	ROC-кривая для уровня потребления кальция.....	181
Рисунок 86	ROC-кривая для концентрации 25(ОН) витамина D в плазме крови.....	181
Рисунок 87	ROC-кривая для менопаузальных расстройств.....	182
Рисунок 88	ROC-кривая для МДА плазмы крови.....	182
Рисунок 89	ROC-кривые сравниваемых моделей.....	187
Рисунок 90	Вероятность формирования первичного остеопороза у женщин в ранней постменопаузе при пороговых значениях предикторов, входящих в прогностическую модель.....	188
Рисунок 91	Иллюстрация клинического примера № 1.....	190
Рисунок 92	Иллюстрация клинического примера № 2.....	191
Рисунок 93	Алгоритм стратификации женщин при решении вопроса о начале корректирующих мероприятий в раннем постменопаузальном периоде.....	207

#### Список таблиц

Таблица 1	Показатели градиентов риска переломов у женщин.....	62
Таблица 2	Возрастное распределение и показатели ИМТ женщин I группы.....	69
Таблица 3	Сравнительная оценка возраста и ИМТ женщин подгрупп Ia и Ib.....	70
Таблица 4	Возрастное распределение женщин III группы.....	72

Таблица 5	Сравнительная оценка возрастных медиан и ИМТ у женщин II и III групп.....	72
Таблица 6	Классификационная матрица обследованных женщин....	89
Таблица 7	Качество модели в зависимости от площади под ROC-кривой.....	90
Таблица 8	Популяционные показатели двухмерной МПК поясничных позвонков (L <sub>1</sub> , L <sub>2</sub> , L <sub>3</sub> , L <sub>4</sub> ) женщин Кемеровской области в различных возрастных группах (Lunar® DXA Systems) .....	101
Таблица 9	Популяционные показатели двухмерной МПК поясничных позвонков (L <sub>1</sub> , L <sub>2</sub> , L <sub>3</sub> , L <sub>4</sub> ) женщин Кемеровской области в различных возрастных группах (Hologic® DXA Systems) .....	102
Таблица 10	Популяционные показатели двухмерной МПК поясничных позвонков (L <sub>1</sub> , L <sub>2</sub> , L <sub>3</sub> , L <sub>4</sub> ) женщин Кемеровской области в различных возрастных группах (Norland® DXA Systems) .....	103
Таблица 11	Популяционные показатели МПК поясничных позвонков женщин Кемеровской области L <sub>1</sub> –L <sub>4</sub> и L <sub>2</sub> –L <sub>4</sub> (Lunar® DXA Systems) .....	104
Таблица 12	Популяционные показатели МПК поясничных позвонков женщин Кемеровской области L <sub>1</sub> –L <sub>4</sub> и L <sub>2</sub> –L <sub>4</sub> (Hologic® DXA Systems) .....	105
Таблица 13	Популяционные показатели МПК поясничных позвонков женщин Кемеровской области L <sub>1</sub> –L <sub>4</sub> и L <sub>2</sub> –L <sub>4</sub> (Norland® DXA Systems) .....	105
Таблица 14	Возрастная динамика двухмерной МПК L <sub>1</sub> –L <sub>4</sub> у женщин Кузбасса.....	107

Таблица 15	Статистическая значимость различий МПК L <sub>2</sub> –L <sub>4</sub> женщин Кемеровской области и Уральского региона.....	110
Таблица 16	Статистическая значимость различий МПК L <sub>2</sub> –L <sub>4</sub> у женщин Кемеровской области и Тверской области.....	111
Таблица 17	Статистическая значимость различий МПК L <sub>1</sub> –L <sub>4</sub> женщин Кемеровской области и показателей NHANES III.....	113
Таблица 18	Сопряжённость Z-критериев и показателей МПК L <sub>1</sub> –L <sub>4</sub> у женщин Кузбасса.....	113
Таблица 19	Популяционные показатели двухмерной минеральной плотности шейки бедренной кости (Neck) женщин Кемеровской области в различных возрастных группах...	119
Таблица 20	Возрастная динамика МПК шейки бедренной кости (Neck) у женщин Кузбасса.....	121
Таблица 21	Статистическая значимость различий МПК шейки бедренной кости у женщин Кузбасса и Уральского региона.....	123
Таблица 22	Значения ИА МПК у женщин постменопаузального периода в различных возрастных группах.....	136
Таблица 23	Показатели корреляции между МПК и индексами билатеральной асимметрии минеральной плотности трабекулярной кости поясничных позвонков у женщин постменопаузального периода в различных возрастных группах.....	139
Таблица 24	Показатели корреляции между МПК и индексами билатеральной асимметрии минеральной плотности кортикальной кости поясничных позвонков у женщин постменопаузального периода в различных возрастных группах.....	139

Таблица 25	Сравнение количества выявленных случаев остеопороза при проведении ДРА и ККТ у женщин 50 лет и старше.....	142
Таблица 26	Распределение коэффициентов корреляции между результатами ДРА и ККТ в различных возрастных группах.. .....	142
Таблица 27	Показатели бинарной логистической регрессии.....	147
Таблица 28	Показатели статистики Вальда.....	148
Таблица 29	Классификационная матрица обследованных женщин....	149
Таблица 30	Показатели порога отсечения МПК трабекулярной костной ткани поясничных позвонков при оценке риска перелома.....	151
Таблица 31	Показатели порога отсечения МПК кортикальной костной ткани поясничных позвонков при оценке риска перелома.....	152
Таблица 32	Показатели порога отсечения ИА МПК трабекулярной костной ткани поясничных позвонков при оценке риска перелома.....	152
Таблица 33	Показатели порога отсечения ИА МПК кортикальной костной ткани поясничных позвонков при оценке риска перелома.....	152
Таблица 34	Фрагмент таблицы результатов ROC-анализа (зависимость чувствительности и специфичности от порога классификации) .....	153
Таблица 35	Диапазоны изменения прогностической вероятности возникновения переломов позвонков.....	154
Таблица 36	Сравнительная оценка номинальных предикторов переломов, входящих в модель FRAX.....	155

Таблица 37	Сравнительная оценка чувствительности и специфичности моделей в зависимости от порога классификации.....	157
Таблица 38	Показатели характеристик менопаузальной шкалы.....	164
Таблица 39	Показатели порога классификации для созданной прогностической модели.....	183
Таблица 40	Показатели порога классификации для уровня потребления кальция в созданной прогностической модели.....	184
Таблица 41	Показатели порога классификации для 25(ОН) витамина D плазмы крови в созданной прогностической модели.....	184
Таблица 42	Показатели порога классификации для суммарной оценки менопаузальных расстройств в созданной прогностической модели.....	185
Таблица 43	Показатели порога классификации для МДА плазмы крови в созданной прогностической модели.....	185
Таблица 44	Сравнительная оценка чувствительности и специфичности моделей в зависимости от порога классификации.....	187

## Статистическая карта

1. Ф.И.О. \_\_\_\_\_

2. Возраст \_\_\_\_\_

3. ID \_\_\_\_\_

4. Национальность \_\_\_\_\_

5. Образование: начальное, среднее, средне-специальное, неоконченное высшее, высшее.

6. Место работы, должность \_\_\_\_\_

7. Место жительства \_\_\_\_\_

8. В каком регионе женщина проживала до 30-летнего возраста \_\_\_\_\_

9. Анамнез жизни

9.1 вес при рождении \_\_\_\_\_, рост при рождении \_\_\_\_\_

9.2 длительность грудного вскармливания \_\_\_\_\_

9.3 наследственность \_\_\_\_\_

9.4 перенесенные заболевания в течение жизни \_\_\_\_\_

9.5 травмы, операции \_\_\_\_\_

10. Анамнез акушерско-гинекологический

10.1 Менструальная функция:

а) менструации с \_\_\_\_\_ лет, установились сразу, через \_\_\_\_\_ лет, нерегулярные до настоящего времени;

б) по характеру: скудные, умеренные, обильные; болезненные, безболезненные;

в) через \_\_\_\_\_ дней, по \_\_\_\_\_ дней

## 10.2 Детородная функция

а) всего беременностей \_\_\_\_\_ родов \_\_\_\_\_

медицинских абортотв \_\_\_\_\_

самопроизвольных выкидышей \_\_\_\_\_

б) осложнения беременностей \_\_\_\_\_

в) в каком году были последние роды \_\_\_\_\_

## 10.3 Длительность кормления грудью при:

первой беременности: \_\_\_\_\_ мес.

второй беременности: \_\_\_\_\_ мес.

третьей беременности: \_\_\_\_\_ мес.

## 10.4 Гинекологические заболевания \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

## 11. Факторы риска

## 11.1 Курение да, нет

11.1.1 сколько лет женщина курит \_\_\_\_\_

11.1.2 сколько сигарет женщина выкуривает в день \_\_\_\_\_

## 11.2 Переломы у женщины в анамнезе (какие и когда?) \_\_\_\_\_

## 11.3 Были ли переломы у родителей женщины (какие?) \_\_\_\_\_

## 11.4 Какие лекарственные препараты женщина регулярно принимает \_\_\_\_\_

## 11.5 Особенности питания

11.5.1 Среднесуточное потребление кальция с пищевыми

продуктами \_\_\_\_\_ мг/сут

11.5.2 Сколько чашек кофе женщина выпивает в день \_\_\_\_\_

## 11.6 Как часто женщина принимает алкоголь \_\_\_\_\_

11.7 Принимает ли женщина препараты кальция (да, нет)

11.8 Какими видами физических упражнений регулярно занимается женщина (плавание, фитнес, подъём тяжестей, бег, спортивные игры, другое)?

12. Объективные данные:

рост \_\_\_\_\_ см

на сколько снизился рост за последний год \_\_\_\_\_ см

на сколько снизился рост относительно 25 летнего возраста \_\_\_\_\_ см

вес \_\_\_\_\_ кг

13. Результаты оценки международной менопаузальной шкалы (MRS)

(приложение Б): \_\_\_\_\_

14. Результаты двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии.

(приложение В): \_\_\_\_\_

15. Результаты остеоденситометрии, выполненной методом ККТ:

(приложение Г): \_\_\_\_\_

16. Лабораторные показатели:

Фолликулостимулирующий гормон (мМЕ/мл) \_\_\_\_\_

Эстрадиол (пг/мл) \_\_\_\_\_

Дезоксипиридинолин мочи (нмоль DPD / моль креатинина) \_\_\_\_\_

25(ОН) витамин D (нг/мл) \_\_\_\_\_

Малоновый диальдегид (мкмоль/л) \_\_\_\_\_

Супероксиддисмутаза (%) \_\_\_\_\_

Каталаза (%) \_\_\_\_\_



## Шкала оценки менопаузальных расстройств

(русскоязычная версия)

Заимствовано: [http://www.menopause-rating-scale.info/  
documents/MRS\\_Russian.pdf](http://www.menopause-rating-scale.info/documents/MRS_Russian.pdf)

Необходимо, отметить выраженность каждого из симптомов, присутствующих в настоящее время, в баллах от 0 до 4 \*

1. Приливы жара, потливость (эпизодическое потоотделение) – MRS<sub>1</sub>;
2. Неприятные ощущения в сердце (Вы обращаете внимание на сердцебиение, что необычно для Вас; перебои в работе сердца, учащенное сердцебиение, ощущение сдавленности в груди) – MRS<sub>2</sub>;
3. Проблемы со сном (трудно заснуть, просыпаетесь ночью, просыпаетесь раньше, чем обычно) – MRS<sub>3</sub>;
4. Депрессивное состояние (чувство подавленности, грусти, плаксивость, нежелание что-либо делать, резкие перемены настроения) – MRS<sub>4</sub>;
5. Раздражительность (нервозность, внутренняя напряженность, агрессивность) – MRS<sub>5</sub>;
6. Тревога (внутреннее беспокойство, паника) – MRS<sub>6</sub>;
7. Физическая и психическая истощенность (общее снижение способности что-либо делать, ухудшение памяти, снижение концентрации внимания, забывчивость) – MRS<sub>7</sub>;
8. Проблемы с половой жизнью (изменение полового влечения, половой активности и удовлетворенности) – MRS<sub>8</sub>;
9. Проблемы с мочевым пузырем (трудно помочиться, учащенные позывы к мочеиспусканию, недержание мочи) – MRS<sub>9</sub>;
10. Сухость во влагалище (ощущение сухости или жжения во влагалище, затруднения во время полового акта) – MRS<sub>10</sub>;

11. Неприятные ощущения в суставах и мышцах (боль в суставах, ощущение скованности и другие неприятные ощущения в суставах/мышцах) – MRS<sub>11</sub>.

\*Примечание к приложению Б:

0 – нет симптома;

1 – слабое проявление симптома;

2 – умеренное проявление симптома;

3 – выраженное проявление симптома;

4 – очень выраженное проявление симптома.

ПРОТОКОЛ ДВУХЭНЕРГЕТИЧЕСКОЙ РЕНТГЕНОВСКОЙ  
АБСОРБЦИОМЕТРИИ

Ф.И.О. \_\_\_\_\_

Дата рождения \_\_\_\_\_

Данные производителя и модели аппарата, версии программного обеспечения

\_\_\_\_\_

Область интереса \_\_\_\_\_

Результаты исследования

Зона исследования	МПК (г/см <sup>2</sup> )	Z-критерий	T-критерий
L <sub>1</sub>			
L <sub>2</sub>			
L <sub>3</sub>			
L <sub>4</sub>			
L <sub>1</sub> –L <sub>4</sub>			
L <sub>2</sub> –L <sub>4</sub>			
Neck			

Заключение \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Дата исследования

ПРОТОКОЛ ОСТЕОДЕНСИТОМЕТРИИ, ВЫПОЛНЕННОЙ МЕТОДОМ  
КОЛИЧЕСТВЕННОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ

Ф.И.О. \_\_\_\_\_

Дата рождения \_\_\_\_\_

Данные производителя и модели аппарата, версии программного обеспечения  
\_\_\_\_\_

Область интереса \_\_\_\_\_

Результаты исследования

Зона исследования		МПК (мг/см <sup>3</sup> ) Левой половины позвонка	МПК (мг/см <sup>3</sup> ) Правой половины позвонка	МПК (мг/см <sup>3</sup> ) Общая
L <sub>2</sub>	трабекулярная кость			
	кортикальная кость			
L <sub>3</sub>	трабекулярная кость			
	кортикальная кость			
L <sub>4</sub>	трабекулярная кость			
	кортикальная кость			

Заключение \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Дата исследования \_\_\_\_\_

СПИСОК МЕДИЦИНСКИХ КАРТ,  
ИСПОЛЬЗУЕМЫХ В ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЕ

№ п/п	Пациентка	№ мед. карты
1	Ш-на Е.А.	1874
2	Р-ая В.Л.	8609
3	К-еш Е.Б.	9609
4	Ш-ва Д.П.	8306
5	Н-ва И.Г.	3913
6	Б-ва А.Е.	9009
7	Ш-ль Н.В.	8899
8	С-на Т.А.	8067
9	С-на Н.К.	11052
10	Б-ая Т.С.	2044
11	Ч-ая Л.Д.	3851
12	К-ва Т.И.	3300
13	А-ва Т.Ю.	10013
14	Г-ая В.Н.	4803
15	Ч-ва О.И.	1791
16	А-ва Т.Н.	3894
17	Б-на Е.О.	1856
18	Б-ая Г.Г.	3496
19	Г-ва Е.М.	8803
20	О-ая С.В.	4586
21	А-на Е.Д.	5056
22	Ч-ва А.О.	6022
23	Я-ва Т.Ю.	1765

24	Ф-ва О.Е.	10859
25	М-ва Г.Е.	5933
26	Г-ва Т.И.	1924
27	В-ва А.А.	7035
28	Б-юк В.В.	10920
29	В-ва В.М.	10719
30	Я-ко Г.А.	6587
31	К-ва Е.Б.	6809
32	Б-ко Г.В.	1618
33	Б-ва И.И.	9067
34	Ж-ва Г.Е.	3072
35	З-ая Н.Д.	7604
36	Г-ич И.А.	10635
37	П-на Л.А.	5915
38	Д-на И.А.	1714
39	В-ко Н.А.	1700
40	О-ва Г.А.	3585
41	Н-ва Т.А.	9021
42	Ш-на Д.В.	9851
43	И-ва Д.М.	8016
44	П-ва В.И.	8630
45	О-ва Г.Г.	10806
46	А-на Г.Н.	3127
47	Д-да Г.К.	1789
48	Б-ва Н.О.	7783

49	Г-ва Н.В.	1076
50	Б-ца Е.Н.	10010
51	М-ва Г.Ф.	1061
52	Ч-ва О.А.	7758
53	Б-ва Е.В.	10780
54	М-ва О.Г.	7852
55	К-ва А.П.	3791
56	П-ва Е.И.	2808
57	К-ва А.С.	6023
58	К-ва Т.Е.	6797
59	Г-ва Н.С.	10068
60	Ж-ва Н.Е.	2791
61	Е-на О.Н.	7020
62	К-ва Л.Г.	11118
63	Ч-ва Т.Ю.	7014
64	Ф-ук Н.В.	3134
65	К-ун И.И.	6805
66	Г-ва Н.А.	1277
67	Н-ва И.П.	7062
68	С-ва П.Д.	6906
69	К-ва Т.А.	1157
70	Т-ва З.А.	8629
71	К-ва Т.М.	4015
72	Г-ва В.Е.	1876
73	Т-ва Т.А.	1716
74	О-ва Е.В.	1709
75	С-ва Т.О.	8594
76	Г-ич Н.А.	7079
77	А-ва Н.Г.	11101
78	К-ко Л.И.	1883
79	Х-як Е.А.	8924

80	Л-ко Л.Н.	11803
81	У-ва Е.А.	1885
82	П-на М.Н.	9904
83	И-на Л.Е.	1995
84	С-на В.М.	8799
85	С-ль Г.И.	10638
86	П-ко Г.К.	1845
87	Ф-ва Е.Ю.	4622
88	Ф-ва А.В.	3625
89	М-ва Т.К.	11845
90	Ш-ва О.Э.	1110
91	К-ва Б.В.	5941
92	М-ха В.А.	3725
93	Б-ва Ж.И.	8858
94	К-ва А.О.	3909
95	Б-ва Т.С.	6772
96	У-ая Н.П.	9796
97	К-на С.В.	8490
98	С-ва О.И.	1047
99	З-ва И.И.	7857
100	С-ва И.В.	3895
101	М-на А.Г.	5683
102	Ж-ва Н.П.	1024
103	П-на Л.Ф.	5069
104	К-ва Г.А.	10796
105	Г-на Н.Ю.	10590
106	С-ва Н.В.	3890
107	Т-ва Т.Т.	1961
108	К-ва В.В.	2756
109	Ж-ая Л.В.	1859
110	Ф-на Т.В.	6852

111	З-ва М.А.	9090
112	С-ва Н.Н.	1684
113	Ю-ич С.А.	8321
114	П-ва Н.В.	1882
115	К-ва Е.И.	1874
116	Б-ва Б.И.	1890
117	В-ва Н.А.	6091
118	В-ко Е.А.	1884
119	К-ва С.А.	10896
120	Л-ва Ю.С.	2890
121	Б-ва Е.П.	6830
122	Е-ко Е.И.	1767
123	Б-на З.Л.	2885
124	Е-на О.Н.	1784
125	З-на Л.Л.	10606
126	С-ва Н.П.	6055
127	Л-ва Н.Д.	8852
128	У-ва А.Ю.	9846
129	И-ва Л.М.	1951
130	Ж-ая А.А.	1857
131	Ф-ва С.В.	2139
132	А-ва О.К.	10866
133	Е-ва Д.Г.	7048
134	Г-ая О.Е.	1689
135	К-ая Л.Ю.	1659
136	П-ва А.Ф.	11129
137	З-ва В.В.	10906
138	Г-на Ж.Л.	1404
139	Ш-ко Е.Е.	6889
140	Е-на В.И.	9768
141	А-на Л.А.	1231

142	П-ва Л.Г.	2779
143	В-на А.А.	7067
144	Г-нн Л.Л.	2675
145	Я-ва Т.А.	5720
146	А-ва О.В.	9931
147	Ф-ва А.П.	8133
148	А-на И.Ю.	9894
149	Б-ва У.В.	1968
150	В-ко М.А.	2219
151	О-ва С.А.	8019
152	Х-на В.В.	5037
153	Б-ва Н.С.	3893
154	З-ва Н.А.	9142
155	К-ва А.Б.	9075
156	Б-юк А.Д.	7013
157	В-ва П.В.	11325
158	С-ва В.Н.	6147
159	К-ва Т.Е.	3765
160	П-на Ю.А.	2072
161	Ч-ая Д.Н.	10213
162	Ж-на Р.Ю.	8040
163	М-ва Л.А.	11060
164	Е-ко О.А.	5063
165	Н-ва Р.Ф.	11792
166	В-на В.Ю.	9805
167	Б-ко Г.А.	8060
168	Т-ва А.А.	11299
169	Д-на И.И.	5811
170	Е-ва А.О.	1753
171	С-на Е.А.	8777
172	Б-ко З.П.	9127

173	Ж-ая О.К.	9073
174	Т-ва Н.О.	8900
175	Б-ва Н.М.	7731
176	Х-як А.А.	1991
177	С-ва В.Ю.	1300
178	Б-на А.П.	6928
179	Ш-ая З.И.	1723
180	Т-ва Н.А.	1802
181	С-ва Э.В.	6074
182	Ф-ва Е.Т.	4715
183	Ч-ва А.Н.	1846
184	Л-на Г.В.	10854
185	К-на А.Г.	3674
186	Д-на К.В.	10858
187	А-ва Л.Ю.	9222
188	Ф-на К.В.	3756
189	Б-ва Г.Е.	1982
190	В-ва О.Г.	7855
191	П-на М.М.	10824
192	К-ва Н.В.	8109
193	З-ва Е.К.	5020
194	Б-ва Г.О.	6678
195	Ч-ва Г.Г.	5919
196	Е-ва Н.А.	10317
197	А-ва Т.И.	3843
198	А-ва Д.Г.	3327
199	О-ая В.В.	8918
200	Л-на Ю.Б.	4102
201	Н-их В.В.	1797
202	С-ва Е.А.	11543
203	Б-ва Т.О.	1661

204	С-на В.А.	1717
205	Г-на Е.В.	9623
206	Л-ва Н.Т.	8909
207	У-ва П.А.	6634
208	Б-ва О.А.	11302
209	Т-на Л.Л.	1814
210	К-ва Е.А.	6635
211	К-ва Е.В.	1820
212	С-ер М.Г.	3854
213	Н-ук Е.А.	5891
214	Ч-ва Ю.А.	10799
215	Щ-ва И.К.	4675
216	Ш-ва Ю.А.	7823
217	Т-на Ю.Л.	5860
218	П-ва М.Д.	4062
219	Р-ак Г.Л.	1872
220	Б-ва Ю.Н.	1745
221	Г-на В.А.	1229
222	Щ-ва И.И.	8915
223	Я-ук Л.Н.	7901
224	Б-ва Ю.Ю.	1750
225	Г-на Л.Б.	6942
226	Г-ва А.А.	3801
227	Р-ва Л.Я.	7865
228	С-на Е.Е.	3793
229	Т-на М.П.	9808
230	Ж-на Е.В.	1987
231	Л-на А.В.	5733
232	М-ва П.Н.	3788
233	Л-на Г.Г.	2895
234	У-ва О.Н.	1756



235	П-ва Т.Т.	7815
236	Б-ца К.М.	9903
237	М-на П.А.	5800
238	З-ва М.И.	11767
239	О-ва С.В.	9941
240	Б-ва О.Е.	1900
241	С-ва Г.О.	1077
242	Н-ва Е.А.	6771
243	Д-на И.Г.	1691
244	П-на Л.К.	1861
245	Ч-ва Г.П.	10123
246	Б-ва Д.И.	5502
247	З-ва П.Р.	4795
248	Б-ва А.Н.	3031
249	Ш-ва М.Э.	9928
250	С-ая А.В.	3010
251	Т-на В.В.	4812
252	Г-на И.И.	10305
253	З-на Ю.И.	10853
254	С-на Г.Г.	11483
255	Ф-на О.Л.	11314
256	Г-на К.К.	6120
257	А-на И.М.	6628
258	М-ва Т.Г.	5087
259	Т-ко И.Н.	10224
260	К-ун А.И.	5944
261	Б-ва В.Д.	3006
262	Б-ва Г.В.	6863
263	Ч-ва С.П.	10831
264	Ч-ва О.М.	6926
265	З-ва О.Н.	5907

266	Щ-ва И.И.	1339
267	Б-ва Г.Б.	5797
268	С-на О.Л.	1838
269	Ш-ва Е.А.	2031
270	Д-на Е.А.	10761
271	С-ая М.В.	1731
272	А-на У.Б.	1203
273	Т-ан Л.И.	3139
274	Я-ва Т.Н.	6212
275	Ж-ва М.О.	8910
276	Е-ва Н.А.	11120
277	А-ва Е.Ф.	3029
278	Г-ко Е.Б.	6312
279	Е-ва Н.Н.	5908
280	В-ва Л.Я.	11103
281	Е-на К.К.	9678
282	В-ва С.П.	1197
283	Н-ва Н.Г.	8862
284	Б-на И.И.	1978
285	З-на О.В.	6806
286	Ч-ва Г.И.	10810
287	Е-ва Т.С.	5027
288	Ч-на Т.Н.	5062
289	Н-ра Е.В.	10546
290	К-ва А.А.	7812
291	Б-ко А.А.	8922
292	К-ва Т.В.	1885
293	А-ва А.А.	1208
294	С-ва Л.К.	6038
295	Б-ва Г.А.	10302
296	К-ва Т.Н.	4792

297	У-ва С.М.	5773
298	Г-ко Л.Д.	9484
299	Ш-на Е.Г.	8877
300	Г-на Г.И.	2620
301	Ш-ва Г.А.	3926
302	С-ва Е.Е.	6897
303	А-на М.Н.	1860
304	А-на О.Н.	6913
305	С-ая Г.Г.	6122
306	К-ая А.Ю.	7327
307	Ю-на Е.В.	11007
308	В-ва В.И.	1685
309	К-ва Н.И.	7120
310	С-ва С.Е.	6924
311	О-ва Ю.Ю.	8784
312	С-ва Т.Е.	10039
313	К-ва Е.С.	1768
314	Б-на Е.Н.	6068
315	М-ль Н.Е.	4676
316	Н-ва И.И.	1732
317	К-ко В.Н.	5867
318	З-ва Н.М.	8149
319	К-на П.А.	10925
320	П-ва П.З.	1861
321	Ш-ва А.П.	3931
322	К-ва К.К.	7718
323	Г-ая С.А.	10938
324	М-ва С.С.	10018
325	М-ич Н.В.	7128
326	А-ва М.Г.	5814
327	Г-на Л.Л.	1686

328	М-ва Н.О.	7795
329	Г-на А.О.	10940
330	Н-ва О.Л.	9633
331	М-ва В.С.	4022
332	К-ко В.В.	10930
333	С-ва Л.Я.	1718
334	Т-ко Н.Н.	1247
335	Е-ва Е.К.	7628
336	К-ва С.С.	2893
337	Б-ва Д.З.	9893
338	М-ва А.В.	3392
339	Е-ва А.Д.	11793
340	Б-ва А.П.	1711
341	Ц-ва Н.Н.	3935
342	О-ва Е.Е.	1744
343	Д-ва Е.Б.	8736
344	З-на О.Г.	5817
345	Б-ва Л.А.	10092
346	М-на Л.Ю.	2631
347	Г-ва С.П.	5015
348	Л-ва М.Ю.	1065
349	Ч-ва Г.Г.	4076
350	Т-ва Р.В.	7926
351	В-ва А.Г.	10798
352	К-ва Л.И.	8917
353	П-ва М.И.	11020
354	Б-ва П.А.	9060
355	М-ич Л.М.	4789
356	Б-ко Т.Л.	1702
357	Н-ва А.А.	1919
358	Б-ва Н.П.	11018

359	Н-ва Н.А.	1822
360	А-на Т.В.	6179
361	К-ва И.И.	5796
362	К-на Г.А.	11790
363	К-як Л.М.	6855
364	П-ва Т.И.	5926
365	К-ва Н.А.	9144
366	Рой Т.И.	2058
367	И-ва А.Г.	3075
368	К-ва Ж.М.	8592
369	Р-на Г.П.	9717
370	С-ва А.А.	7055
371	Д-ва Т.А.	5612
372	Л-ва Н.М.	9897
373	М-ва Н.А.	9794
374	Л-ва Г.К.	3005
375	М-ва У.М.	3775
376	М-ва А.А.	10932
377	М-ко В.А.	1602
378	Б-юк А.А.	1116
379	Н-ва Л.П.	2898
380	Г-на О.Т.	10902
381	Л-на Л.А.	7011
382	А-ва Г.А.	10080
383	К-ва Л.О.	5041
384	Р-ва Л.Ф.	4328
385	Ш-ко В.Е.	5329
386	Г-ва С.С.	6131
387	М-ха Г.А.	5901
388	Г-ва А.О.	7053
389	М-ва Л.Д.	11156

390	Е-ва Г.Д.	3018
391	М-ва В.В.	9052
392	М-ва С.Ю.	10895
393	П-ва Ф.И.	1565
394	Б-ва М.П.	1306
395	Н-ва Л.Л.	10752
396	К-ва Л.П.	7022
397	С-ва О.Д.	1473
398	Ж-ва Г.А.	4082
399	М-ва М.Н.	11100
400	М-ва А.Г.	5314
401	Р-ва А.А.	8936
402	Ш-ва Е.В.	8776
403	Я-ва П.Ю.	8028
404	К-ва Н.Д.	1970
405	Д-на Н.А.	2056
406	Р-ва Л.А.	1182
407	Б-ва Д.Н.	3600
408	З-ва П.А.	8929
409	М-ва И.К.	8860
410	П-ва Г.Я.	3541
411	М-ко Е.В.	1239
412	С-на О.А.	1617
413	С-на О.П.	9916
414	Б-ва Л.В.	8058
415	Р-ак А.К.	6053
416	Ш-на А.А.	9923
417	З-ва Н.В.	1856
418	Ж-ая В.В.	8023
419	М-на Г.А.	1878
420	С-ва М.М.	9634

421	У-ва Т.Ю.	11632
422	Х-на С.В.	8642
423	Ю-ич В.А.	8078
424	Т-ая Г.Н.	6085
425	О-ва Т.А.	10682
426	С-ва Л.Д.	7679
427	Х-на А.В.	1928
428	П-ва Е.Г.	1815
429	Т-ва И.А.	4036
430	С-ва Л.Е.	3099
431	К-ва Л.Ю.	1878
432	В-ва К.П.	1799
433	Л-ко А.С.	1706
434	С-ва И.А.	10773
435	Н-ва Т.М.	9084
436	М-ва А.В.	1868
437	Г-ан Л.Г.	7212
438	П-ва Н.С.	4583
439	Ч-ва Т.П.	2927
440	Б-ва И.С.	1875
441	К-ва П.А.	3297
442	Т-ан П.И.	1821
443	Ж-на П.Н.	1925
444	М-ва М.А.	4621
445	М-ва Г.В.	11716
446	Щ-ва Т.Т.	10012
447	Б-ва А.М.	8070
448	Ш-ко К.К.	1673
449	Щ-ва К.В.	2035
450	К-ва Л.А.	5812
451	К-ва А.А.	9021

452	Б-ва Е.И.	11210
453	Г-нн А.Л.	5606
454	Ф-на В.В.	2788
455	А-ко П.Г.	1712
456	К-ва М.Н.	8336
457	Ш-на В.В.	3727
458	Р-ва Т.Д.	11677
459	П-на Н.В.	9101
460	Д-на К.Н.	1966
461	Х-ва Н.Г.	5857
462	А-ко Г.Н.	3915
463	К-ва Д.Ф.	4020
464	Х-ва М.М.	9047
465	С-ач Л.В.	7587
466	Т-ва Т.В.	7779
467	Н-ва О.О.	5306
468	Т-ва М.М.	5785
469	У-на Т.В.	11777
470	П-на А.В.	2011
471	Л-ва А.А.	7863
472	Я-ко Г.И.	1289
473	Ч-ва Д.К.	7022
474	П-ва К.А.	10905
475	Б-ва Г.П.	9586
476	Б-ва Г.Г.	2926
477	Ш-ич Л.П.	8894
478	В-ко Н.Г.	7769
479	Л-ва Л.В.	6104
480	Б-на А.Н.	7635
481	М-ва Э.В.	5124
482	Г-ва Е.Т.	5874

483	Д-на П.П.	9499
484	К-ва А.В.	1896
485	Ф-ва Н.М.	1246
486	Н-ая Т.М.	1852
487	К-ва А.В.	1747
488	Х-на А.А.	5626
489	М-ва Т.П.	6853
490	Т-на Л.А.	1764
491	П-ва О.В.	2805
492	Ч-ва Е.Г.	4071
493	К-ва Ю.Ю.	9896
494	П-ва Е.В.	2127
495	С-на Т.С.	4748
496	Д-да Т.К.	7771
497	Г-на К.Д.	4313
498	К-ва Н.В.	2900
499	Н-ая Ф.Н.	4128
500	П-ва А.И.	6611
501	Г-ва Г.О.	10501
502	Б-на О.Ю.	4584
503	Ч-ва И.А.	6485
504	Л-ко А.А.	9628
505	П-ва М.Е.	4809
506	Б-на Л.Л.	6009
507	Ф-ва А.Р.	1959
508	С-ва Р.К.	1748
509	П-ва Ю.А.	11795
510	Ч-на О.В.	2063
511	Г-ва М.В.	10045
512	К-ун Н.И.	4140
513	М-ва Е.А.	1701

514	В-ак О.П.	7629
515	Б-на Л.Д.	1943
516	О-ва Г.И.	10103
517	К-ук О.А.	5019
518	Р-ва Л.Б.	3901
519	З-ва А.А.	6681
520	Ю-ич Г.Д.	3898
521	К-ва Т.Г.	6022
522	С-ва В.В.	3805
523	К-пи Л.В.	1786
524	Е-на Е.Г.	1856
525	Ш-ин В.С.	3902
526	С-ль М.И.	8939
527	М-на К.И.	5637
528	С-ва Л.Л.	11053
529	С-ва Н.Г.	10936
530	П-ко Л.А.	1860
531	А-ва Н.М.	7304
532	Г-ва В.А.	6039
533	Т-ва П.Т.	1867
534	С-ва Н.Д.	9017
535	Р-ва Л.В.	3677
536	Г-на Г.А.	1690
537	И-ва Е.Д.	10908
538	С-ко К.А.	1742
539	М-ва А.Б.	5936
540	И-ко В.Т.	7103
541	Н-на Н.И.	4678
542	А-ва Т.В.	1708
543	А-на А.П.	10927
544	Б-юк Г.В.	3057

545	П-на Г.Д.	9061
546	К-ва Н.А.	1860
547	К-ва Л.Я.	5130
548	К-на Г.Г.	1544
549	С-ва И.И.	1692
550	Ф-ва А.Б.	3903
551	М-ва О.В.	3806
552	Г-на Л.А.	11065
553	А-ва Г.И.	1698
554	Ч-ва И.Т.	2312
555	Ж-на И.И.	5076
556	С-на Т.Б.	1677
557	Б-ва Т.И.	10914
558	В-ко Н.Л.	1751
559	Л-ко Л.Л.	3891
560	А-ва Л.В.	2098
561	Г-го К.В.	10011
562	Ф-на Н.Г.	1233
563	З-ва О.В.	8734
564	А-ва О.Н.	5903
565	Г-ва Т.К.	1850
566	П-ва Л.В.	1543
567	Ф-ва В.В.	3624
568	Л-ва А.Э.	6758
569	М-ва М.Е.	1670
570	Р-на С.М.	5865
571	Ж-ва Н.Д.	4155
572	Б-ах Д.П.	1829
573	Ш-ва С.С.	7023
574	П-ва Н.И.	9912
575	Ц-ва А.В.	3312

576	Б-ва О.Л.	6899
577	Ч-на Н.Н.	6625
578	Е-ва Ю.П.	2725
579	К-ва Л.А.	7905
580	Б-ая Л.Ф.	8902
581	Г-ус В.И.	10486
582	Л-ко Г.Е.	1740
583	П-ва Г.Д.	3924
584	Б-ва О.Н.	9119
585	Б-ва М.П.	1235
586	К-ва Г.Г.	7937
587	Р-ая Л.Л.	4768
588	Г-ва Д.Н.	7894
589	Л-ко М.А.	3044
590	Б-на А.А.	6919
591	К-ва М.В.	6025
592	А-ко Г.Г.	11036
593	Б-ко О.О.	6012
594	П-ва С.В.	11145
595	Б-ко Н.В.	6912
596	С-на Т.Т.	1705
597	Е-ва М.М.	10793
598	Е-на У.М.	7624
599	И-ва А.В.	1771
600	С-на Л.А.	7085
601	Ф-ва И.К.	6901
602	Ф-на В.Т.	1667
603	Б-ва Т.А.	9934
604	Х-ва Г.Г.	4144
605	М-на Э.Г.	5899
606	А-ва Г.Г.	5145

607	Ф-на М.М.	7924
608	Б-ва Я.Б.	10848
609	С-ва О.И.	3933
610	П-ко А.А.	1679
611	К-ая Л.А.	6316
612	Ш-ин С.С.	1843
613	Б-ва А.И.	6033
614	Ж-ва А.И.	1727
615	Б-ва Л.И.	2308
616	А-ва Е.В.	7396
617	Б-ва А.А.	8110
618	О-на И.Н.	10144
619	Е-ва Л.А.	1911
620	М-ва Н.К.	5904
621	Е-ва К.К.	3583
622	Е-ва Н.Г.	8108
623	Е-на Т.Н.	1888
624	С-ва Ю.А.	7772
625	К-на О.В.	7102
626	Б-ая М.С.	2140
627	А-ва А.С.	1858
628	Д-ва Л.А.	5024
629	О-ва А.В.	11143
630	М-ва О.О.	4769
631	З-ая А.А.	1693
632	К-на А.И.	1865
633	В-ва Л.Д.	1967
634	О-ко Г.А.	8802
635	К-ва Т.Ю.	1869
636	Т-ан М.М.	3808
637	В-ва Т.А.	4135

638	З-ва Л.Ю.	7899
639	В-на А.Д.	2005
640	Н-на Т.Ф.	9395
641	С-ва С.А.	5105
642	Т-ва П.И.	1260
643	Н-ва Н.М.	7895
644	Т-на М.Л.	3100
645	Т-ва Н.Н.	9012
646	Н-ая Е.Д.	11016
647	К-ва В.Д.	8863
648	А-на Е.С.	5040
649	М-ва В.Н.	1697
650	О-ва Н.М.	10034
651	Ф-на Н.Г.	8815
652	Д-ва Л.А.	9901
653	В-ко К.К.	11498
654	К-ва С.С.	8044
655	Н-ая В.В.	11020
656	У-ая Я.И.	3118
657	Г-на В.А.	9938
658	П-на Р.М.	4482
659	П-ва О.С.	9809
660	О-ко А.В.	1633
661	У-ай О.А.	9905
662	П-ва П.К.	1885
663	П-на М.Ю.	11058
664	П-ва Т.И.	8127
665	Ш-ва П.В.	3868
666	Б-ко А.А.	1703
667	П-ва А.А.	6718
668	М-ва В.А.	5591

669	К-ко А.Н.	1871
670	Д-на Л.Д.	2775
671	Н-ус Е.А.	2901
672	Г-ая Г.А.	9933
673	Г-ва О.В.	1730
674	Х-на Ю.Ю.	6331
675	О-ая А.А.	2906
676	Ф-на О.А.	10129
677	Ч-ва К.Е.	5149
678	Б-ва Т.Н.	5122
679	Т-ва Н.М.	1660
680	С-ва Т.В.	1417
681	К-на О.П.	4309
682	Д-на У.Т.	1433
683	И-ва А.А.	7897
684	Е-ва Г.С.	7611
685	К-ва П.Т.	7312
686	Ц-ва А.Н.	5225
687	З-ва К.Ф.	1654
688	Ж-на А.К.	1676
689	Т-ва О.Л.	5104
690	С-ва Т.О.	4014
691	Л-на Е.Б.	5928
692	П-ва А.Б.	1672
693	С-на В.П.	5855
694	К-ва А.П.	6815
695	Д-на О.Д.	8683
696	Р-ва П.Т.	3767
697	Г-ва К.Е.	10626
698	Н-на Н.М.	9778
699	И-ко И.А.	9898

700	С-ва О.В.	8073
701	У-ва Е.В.	7223
702	Г-на И.Ю.	2811
703	Е-ая Л.И.	1225
704	А-ва Л.Н.	8870
705	С-на О.И.	1805
706	К-на А.С.	9013
707	Р-ва Ю.Ю.	1683
708	Т-ая А.И.	1804
709	Г-на Л.М.	11033
710	Б-ах Г.А	1899
711	Ф-ко Т.Д.	2006
712	М-ва Д.Е.	10106
713	Ю-ич Ю.А.	1996
714	С-ва Л.Т.	8090
715	М-ва Л.Л.	7122
716	Б-ич М.Н.	9311
717	В-ва О.С.	10036
718	Е-на А.П.	1918
719	Б-ва О.В.	8317
720	С-ва Т.Я.	3714
721	С-ва З.Я.	1549
722	Д-на Н.К.	2768
723	Л-ко К.Н.	4757
724	К-ва Л.Д.	7929
725	Т-ва Д.К.	6018
726	З-ая Н.С.	1980
727	З-на В.В.	2049
728	Л-на Р.З.	2081
729	Х-на Т.Г.	7928
730	Г-ая Н.Д.	3143



731	Н-ва Т.Д.	9871
732	В-ва Д.М.	2607
733	Я-ук М.А.	3790
734	Б-на К.К.	5774
735	Т-аш Н.Л.	2793
736	А-ва Д.А.	2003
737	М-ва И.И.	5333
738	О-ва И.А.	5771
739	Е-ва А.Е.	9862
740	Б-на Л.О.	2928
741	Я-на Л.В.	10040
742	Т-ва В.В.	1770
743	Щ-ва Е.В.	2124
744	К-як А.М.	1888
745	Г-ая А.А.	3141
746	С-на М.М.	7810
747	Е-ва Е.Э.	9102
748	Б-ва П.О.	7681
749	П-их Л.Н.	10069
750	Ф-ва У.М.	10055
751	З-ва С.Т.	9728
752	К-як Л.А.	6904
753	В-ва А.Л.	9588
754	Л-на К.В.	2677
755	Б-ва Л.В.	7054
756	И-ва Л.Д.	4141
757	Г-ва И.И.	10636
758	Ш-ль Т.А.	1687
759	К-ук Н.А.	1945
760	Ч-ва М.М.	5937
761	А-ва Л.С.	8857

762	Ю-на М.Н.	4030
763	В-ва А.Н.	8615
764	Б-ва Н.А.	6011
765	П-юк Т.Н.	1572
766	У-ва Д.С.	1735
767	Б-ва А.В.	1872
768	Ш-ва Е.А.	3050
769	С-ер О.Г.	1438
770	Ж-ая Д.М.	1054
771	Я-на В.В.	7017
772	Ф-ва Е.А.	1585
773	Б-на О.В.	5934
774	К-на С.А.	1874
775	К-ва В.Н.	3928
776	И-ва А.Т.	7809
777	Ш-льд И.М.	9300
778	Л-на Д.Ф.	10679
779	К-ва А.Н.	7316
780	Д-на А.А.	2922
781	Е-на Н.В.	1016
782	К-ко П.Е.	4070
783	П-на Б.А.	1932
784	З-ва Л.А.	1907
785	Щ-ва Т.А.	10732
786	Н-ва Н.Б.	9636
787	К-ва А.И.	11769
788	К-ко Л.И.	1622
789	Ф-ва С.П.	5160
790	Л-на А.А.	5133
791	К-ва В.Б.	8332
792	С-ва В.Г.	8639

793	Д-ва П.Т.	9037
794	Г-ва О.Д.	10680
795	К-на А.И.	3925
796	Г-ва К.К.	11066
797	К-ва Н.А.	1763
798	С-ва Л.Г.	5318
799	Х-на Т.Б.	4602
800	Б-на К.В.	11059
801	С-ва Л.М.	1997
802	П-ва Т.Е.	3154
803	П-их А.А.	10014
804	К-ая Ю.Г.	9925
805	Г-нн А.Д.	8107
806	Ц-ва М.М.	5897
807	Г-ва Г.А.	7610
808	Л-ва Н.А.	7751
809	Д-на И.Т.	10086
810	П-ва Г.Е.	3908
811	П-ва Р.Т.	11804
812	Ч-ва А.А.	4125
813	П-на А.А.	1914
814	Е-ва Н.Д.	11102
815	Ч-ва А.Ф.	9854
816	У-ва Е.Н.	8065
817	С-ва Н.А.	5093
818	Б-ва А.Б.	1664
819	Б-ва К.А.	8148
820	С-на В.Т.	7847
821	Б-ко Т.Н.	3056
822	С-ва Н.И.	10026
823	У-ва Ю.М.	10864

824	М-на Л.А.	5050
825	К-ва Н.А.	3035
826	В-ва Е.В.	6810
827	К-ва М.М.	1881
828	Л-ва С.С.	1563
829	Д-ва С.А.	10807
830	М-ва Ю.О.	7625
831	Г-ва А.К.	3019
832	Б-ца Е.О.	8933
833	П-ко Г.И.	5014
834	Б-на Д.Б.	5025
835	С-ва И.Ф.	2000
836	П-ва К.Д.	7932
837	Б-ва Н.Д.	2854
838	Г-на Р.А.	10772
839	В-ко А.С.	3607
840	В-на Н.П.	10784
841	Н-ва Е.Д.	8788
842	Ц-ва В.Г.	2018
843	Л-на Н.С.	9326
844	Ф-ко У.К.	2894
845	К-ва Г.Б.	10132
846	Д-ва К.Е.	9121
847	У-ва В.В.	1972
848	Б-ич Т.О.	5613
849	Ж-ва Т.А.	6894
850	В-ва П.Н.	1695
851	Д-на А.Б.	10587
852	Б-ич А.А.	2015
853	С-ва А.М.	11679
854	К-на Е.В.	1800

855	З-ва К.Ю.	10899
856	Р-ва М.В.	5781
857	Г-ва Л.И.	7138
858	Ж-ва Л.Т.	1688
859	З-ва Н.Ф.	3008
860	С-ва Т.Ю.	2621
861	Б-ца Е.И.	3747
862	В-ая Т.Н.	8072
863	О-ко М.О.	4755
864	П-ва В.П.	6637
865	П-ва К.Н.	3481
866	А-ва О.Б.	1626
867	Б-ва П.С.	3779
868	С-ва Н.Н.	9677
869	Г-ва А.М.	11585
870	К-ва В.Е.	5214
871	О-на П.Н.	6048
872	Х-ва А.А.	9011
873	С-ва Е.И.	1830
874	А-ва М.В.	10873
875	К-ва Т.Б.	8820
876	Е-на А.В.	10730
877	К-ва С.В.	1762
878	С-на Г.И.	9852
879	Б-ая К.В.	1833
880	Б-на О.П.	5107
881	Е-ва А.Г.	4220
882	М-ва А.М.	5035
883	К-ва С.Ю.	2040
884	З-ва А.Е.	7073
885	М-ва А.П.	8014

886	Н-ая А.А.	5849
887	П-ва О.А.	4776
888	К-ва Л.В.	6144
889	А-ва Л.Ф.	1793
890	Н-ра Т.В.	11329
891	Е-ва Л.Е.	11063
892	А-ко Д.И.	7930
893	З-ва А.В.	2021
894	З-ва М.И.	3116
895	У-на В.В.	9797
896	В-ва Г.Г.	7913
897	Е-ва Т.А.	1957
898	Ч-ва К.П.	2630
899	Л-на А.Б.	10890
900	Г-ко А.С.	2100
901	У-ай Т.Ю.	9906
902	Б-ва Г.П.	9927
903	Я-ва Н.Ф.	6010
904	Р-ва С.И.	6013
905	Ч-ва Ж.Ю.	8049
906	М-ва О.Л.	9929
907	С-ва В.Е.	9610
908	В-ва О.Н.	4065
909	С-ич В.П.	2064
910	Б-ва О.Б.	4019
911	С-ва О.И.	1930
912	Ш-ва Н.В.	10104
913	Г-ко Т.Г.	9603
914	Б-ва Г.А.	2747
915	Х-ва О.Л.	1171
916	Т-на П.В.	1339

917	Д-их Л.Г.	9038
918	Ш-ва Г.И.	4626
919	Б-на О.А.	3021
920	В-ва М.М.	7105
921	О-ва В.В.	9585
922	Г-ва Л.В.	8868
923	С-ва Н.Е.	9770
924	П-на Л.В.	10813
925	Л-на Т.А.	11310
926	О-на М.Н.	4806
927	Б-ва М.П.	9016
928	Ш-ва В.В.	2141
929	Г-ва А.В.	9104
930	Б-юк О.О.	7853
931	Р-ва Н.Г.	8942
932	О-ко Л.А.	1741
933	П-ва Г.Г.	4634
934	В-ая Н.Н.	6589
935	З-ва М.В.	2061
936	П-ва И.А.	8634
937	К-ва А.Б.	8018
938	С-ва Н.С.	2727
939	Е-ва А.А.	6794
940	С-ва Н.П.	10907
941	Н-ук А.А.	3620
942	П-на Е.П.	2099
943	А-ва Н.Б.	2016
944	М-ва Л.В.	3900
945	П-ва А.Д.	10148
946	Ш-ва Н.Н.	11394
947	С-ва Г.И.	1926

948	Е-ая А.Н.	9759
949	С-ва А.В.	3219
950	Ж-на О.О.	10929
951	Б-на О.Б.	1408
952	Щ-ва К.К.	6065
953	Б-ва Э.В.	3922
954	Б-ва Ю.П.	1831
955	Л-ко Л.Г.	11015
956	Б-ва П.П.	1921
957	Р-ая А.Б.	6930
958	Е-ва К.Н.	1878
959	К-ая М.Н.	6783
960	С-на Г.В.	2909
961	Ш-ва Ю.А.	11012
962	С-на Л.П.	8814
963	Ж-ва Н.И.	7889
964	У-на П.А.	1650
965	С-ва Л.П.	2019
966	Б-на Е.Ф.	2897
967	Б-ая М.Ф.	5794
968	С-ва М.Е.	2069
969	М-ва Т.Л.	9008
970	Ч-ая Г.В.	1984
971	М-ва М.В.	1922
972	П-на Т.Б.	7143
973	А-ко Е.И.	2029
974	П-на П.А.	2154
975	А-на А.Ю.	6865
976	В-ва А.Г.	1901
977	А-ва Н.В.	1669
978	К-ук Т.А.	2323

979	Щ-ва П.К.	3063
980	К-ва Г.В.	5762
981	Т-ич О.Л.	1969
982	Б-ва Г.Д.	1839
983	П-ва О.Л.	3849
984	Б-ва А.П.	1657
985	Д-на К.Б.	2057
986	Г-ва А.Г.	10332
987	Т-ая А.А.	6014
988	П-ва К.К.	9066
989	Б-на П.А.	4032
990	М-ко Т.И.	4011
991	П-на П.П.	10898
992	Б-ва З.Л.	8640
993	Л-ва Н.А.	2903
994	Т-ва Н.Л.	2930
995	В-ва Л.К.	7145
996	П-ва П.П.	1989
997	Ж-на К.П.	7906
998	З-ва И.Г.	10328
999	Ф-ук А.К.	7919
1000	К-ва О.Т.	10146
1001	С-ва Б.Ю.	11807
1002	А-на Г.С.	1850
1003	П-ва Г.А.	9143
1004	С-на Д.А.	5825
1005	З-ва В.А.	1022
1006	В-ва М.Е.	1903
1007	С-ва Н.В.	1566
1008	З-ва А.А.	8059
1009	В-ва Н.Ф.	2075

1010	Б-на Т.Г.	2034
1011	Б-ва Н.Ю.	10049
1012	Ф-ва В.В.	8610
1013	М-ва Т.В.	8505
1014	П-на П.Э.	1994
1015	Ш-ва Е.Н.	5147
1016	Ш-ва Г.Г.	8800
1017	С-на О.К.	1861
1018	П-ва В.К.	4008
1019	Ц-ва Г.Д.	1929
1020	Б-ко Л.В.	2848
1021	Я-ук Е.К.	1743
1022	Р-ва О.А.	1254
1023	Г-ва И.А.	4791
1024	С-ва Ж.А.	2625
1025	Б-ва М.В.	9811
1026	А-на А.О.	1795
1027	К-ва Т.А.	11810
1028	С-ва Н.З.	9211
1029	Д-да Д.Ф.	8027
1030	А-ко Ю.Ю.	8931
1031	Г-ва Н.М.	9019
1032	Ж-на Е.В.	8904
1033	Ш-ая И.И.	8017
1034	С-ва Л.Б.	8053
1035	А-ва М.Н.	3124
1036	О-ко О.А.	4393
1037	Р-ка Э.С.	3938
1038	С-на Н.Е.	1871
1039	Б-ва Е.А.	6020
1040	Г-ва Л.М.	6545

1041	К-ва П.К.	1807
1042	Г-ва В.К.	9730
1043	С-ва Л.А.	4073
1044	У-ая М.О.	4099
1045	А-на Д.Н.	1792
1046	Ш-ва А.А.	10913
1047	Б-ва И.Н.	8934
1048	П-ва Н.А.	1155
1049	Л-на Л.Д.	10943
1050	Ц-ва В.А.	3920
1051	Ч-ая З.Д.	6128
1052	А-на Л.О.	9178
1053	З-ва Е.Р.	1250
1054	Ф-ва С.Ю.	3034
1055	З-ва П.Д.	1265
1056	Е-на А.В.	9771
1057	Ч-ва А.Я.	1607
1058	М-ва Е.Е.	1965
1059	В-ва Н.М.	4807
1060	К-ва К.Г.	9146
1061	В-ек А.П.	4017
1062	С-ва Н.П.	1720
1063	Л-ва У.А.	1844
1064	М-ич Н.К.	2582
1065	П-ва Т.Б.	1899
1066	Н-ая Ю.С.	4050
1067	С-ая А.Е.	3927
1068	П-ва В.Н.	10903
1069	С-ер М.Г.	6301
1070	Г-на И.А.	5909
1071	К-ва Д.В.	8550

1072	П-ва Л.Б.	9930
1073	Е-ва О.О.	7038
1074	К-ва В.А.	9043
1075	К-ва У.Ю.	3897
1076	В-ва М.О.	6145
1077	Ф-ва И.И.	5930
1078	З-ва Н.И.	11221
1079	Р-ва Г.Е.	9137
1080	Р-ва Л.И.	4064
1081	С-на М.В.	4298
1082	Х-ва М.А.	9918
1083	Д-ва Л.М.	6604
1084	Ф-ва А.А.	2931
1085	А-ва Н.С.	7637
1086	П-ва К.Ф.	9822
1087	К-на Е.С.	1704
1088	К-ва В.А.	7830
1089	З-ва Д.И.	1262
1090	К-ун М.Ю.	6937
1091	В-ко Н.А.	7158
1092	Е-ва Е.Д.	5912
1093	Т-ва Б.К.	6907
1094	Д-их О.Г.	6304
1095	П-ва А.М.	3754
1096	Ч-ва Д.Е.	5627
1097	Г-на А.Г.	2143
1098	К-ва Н.С.	8163
1099	В-ва Т.Г.	10180
1100	Ч-ах З.А.	11609
1101	Б-ва Н.К.	11009
1102	К-на Н.Н.	10105

1103	А-ва Ю.Г.	8684
1104	П-на В.В.	2924
1105	Д-дт Н.Н.	2600
1106	Д-на О.А.	8079
1107	З-ва О.О.	1419
1108	Д-ва О.О.	11821
1109	А-ва Т.М.	6327
1110	Т-ва Ю.Е.	8616
1111	С-ва Л.Н.	2868
1112	В-ко Е.Т.	5808
1113	Р-ая З.К.	10019
1114	Т-ко О.Ю.	6858
1115	С-ва Т.Б.	5914
1116	С-ва М.К.	11608
1117	К-ва Т.Т.	7605
1118	К-ва Н.Н.	7301
1119	В-ва В.А.	3601
1120	Б-на А.Ф.	1710
1121	Б-ич Н.Н.	11796
1122	П-ва В.А.	1812
1123	К-пи А.В.	3009
1124	А-ко А.М.	1981
1125	М-ва К.К.	7068
1126	Б-ва П.Г.	1682
1127	Б-ая Ю.Ю.	8025
1128	Ц-ва Н.Ф.	3631
1129	Д-да А.А.	9010
1130	Б-ко Н.Ф.	10015
1131	Ч-ва П.П.	9911
1132	М-ва С.Г.	2633
1133	З-ая С.К.	6017

1134	И-ва Е.А.	2915
1135	К-ва А.Ю.	6847
1136	Ч-ва В.Э.	4045
1137	И-ва А.Д.	1915
1138	Б-ко Е.Е.	6898
1139	С-ва Н.О.	5630
1140	Ш-на Д.Т.	7144
1141	Ж-на Т.П.	5588
1142	Н-ва А.П.	2002
1143	С-ва М.Н.	4058
1144	С-ва М.В.	1836
1145	Ч-ах В.В.	2070
1146	М-ва А.О.	3018
1147	С-ва Е.Я.	3794
1148	Н-ва Г.Д.	11828
1149	З-ва Л.И.	4052
1150	Г-ая Г.Г.	5589
1151	К-ва Л.Л.	5024
1152	К-ва Л.В.	3861
1153	Л-ых С.В.	8136
1154	Я-ва М.Н.	5799
1155	К-як Н.Н.	1644
1156	С-ва Л.Н.	9680
1157	Х-на К.Д.	7942
1158	З-ая Н.Д.	3070
1159	Я-ва К.Ф.	5636
1160	П-ко И.И.	2853
1161	Л-на Л.Л.	5140
1162	Т-ва Л.И.	7760
1163	А-ва Т.А.	8911
1164	Н-на И.О.	3140

1165	М-ва Л.Т.	10121
1166	Б-ва М.В.	8022
1167	П-на Е.А.	6586
1168	Г-ко Е.Г.	8686
1169	Н-на А.И.	1240
1170	П-ва Н.Г.	6143
1171	Р-ва Г.Д.	1853
1172	Г-ва С.М.	11089
1173	Ч-ва Л.Б.	10054
1174	Я-ук А.Н.	1671
1175	Б-ва Н.А.	1769
1176	Т-ва Т.К.	1630
1177	И-ва Т.Г.	4057
1178	М-ва А.С.	2802
1179	Н-на Л.Д.	8835
1180	Г-ко А.Н.	6798
1181	Н-ва К.Л.	6872
1182	Б-ва Н.В.	6931
1183	К-на П.И.	4041
1184	Ф-ва Е.Е.	10605
1185	А-ва В.А.	6795
1186	Г-на Н.Ф.	1738
1187	Л-ко Е.С.	11011
1188	К-ва Д.А.	10588
1189	Г-ко Т.Б.	5064
1190	П-ва Е.Е.	10056
1191	Ш-ич А.П.	2297
1192	У-ва Л.Н.	1813
1193	К-ва И.А.	6679
1194	У-ва Ж.В.	1009
1195	К-на Е.А.	11008

1196	З-ва О.Д.	7797
1197	Б-ва П.Л.	3768
1198	З-ва Н.Д.	11850
1199	У-ва П.Ю.	2101
1200	К-ая И.О.	10811
1201	Б-ва К.И.	8027
1202	П-ко Г.Д.	7485
1203	Х-як Д.К.	11072
1204	К-на Э.П.	2134
1205	В-ва П.П.	3040
1206	Ч-ах У.К.	3098
1207	Ш-ая П.Д.	7500
1208	П-ва Г.К.	11808
1209	Ш-ва О.Е.	2050
1210	Ш-ль В.В.	1824
1211	Я-ук А.А.	11676
1212	А-ва А.Р.	5900
1213	Ф-ва М.О.	6223
1214	К-ва К.М.	9103
1215	Б-ва В.А.	7010
1216	К-ко Т.А.	4324
1217	Г-ус А.П.	6061
1218	Я-ва М.М.	2801
1219	Б-ая О.Г.	4607
1220	Н-ва М.М.	10611
1221	О-ко Н.А.	11729
1222	Х-ва У.В.	7039
1223	Г-ва В.А.	9064
1224	А-на Л.Е.	2007
1225	А-ва А.В.	3621
1226	Н-ва Л.Ф.	2004



1227	К-ва С.Е.	2826
1228	П-ва И.Д.	1864
1229	А-на Е.И.	7147
1230	А-ва Т.Б.	1885
1231	Ш-ва С.В.	1845
1232	М-ва Л.П.	8935
1233	К-ко Т.А.	11633
1234	Н-ая С.С.	2010
1235	Г-ко С.С.	10935
1236	К-ва Г.И.	6624
1237	П-ва Д.Ю.	5896
1238	П-на К.К.	6905
1239	С-ва Е.К.	3051
1240	Ж-ва И.И.	5303
1241	В-на Л.Н.	9024
1242	У-ва Д.А.	1733
1243	Ц-ва Е.С.	1755
1244	С-ва Т.А.	9791
1245	Ч-ва П.К.	6610
1246	Г-ва С.А.	1848
1247	Б-ва Н.О.	10397
1248	В-ва О.А.	1796
1249	Л-ва Г.И.	1883
1250	У-ва Т.А.	6067
1251	А-на С.В.	5932
1252	Н-ва Н.В.	8723
1253	З-на О.Ф.	7917
1254	А-ва Л.В.	7012
1255	С-на Д.В.	4728
1256	Я-ук И.Б.	1668
1257	М-ва Т.Ф.	2624

1258	И-ва Н.Н.	3175
1259	Ш-льд Н.М.	5807
1260	Л-на А.С.	7060
1261	Т-ва Т.И.	7033
1262	П-на О.Д.	5398
1263	Б-ва Д.В.	4632
1264	К-ва С.И.	2583
1265	Б-ая М.П.	2606
1266	Г-ва Ю.Ю.	10900
1267	В-ва А.В.	1874
1268	И-ва И.И.	3064
1269	М-ва Е.З.	7794
1270	К-ва Е.Б.	5547
1271	В-ва К.М.	7934
1272	Д-дт Д.А.	8944
1273	А-ва Б.Н.	6769
1274	Б-ва Н.Н.	8906
1275	Ж-на Ю.А.	10077
1276	Ф-на И.Б.	11074
1277	Н-на Е.Ю.	8912
1278	С-ва Л.П.	11136
1279	С-ва Н.Э.	1934
1280	Б-ва Я.Р.	9032
1281	В-ак А.П.	9856
1282	П-на В.Д.	7910
1283	С-ва Л.Э.	10759
1284	Б-ко Г.Е.	6779
1285	Г-ая Ж.Ю.	9814
1286	Б-ва Т.Л.	7806
1287	В-ва В.Е.	2327
1288	А-на М.О.	7907

1289	Г-ва Ю.А.	5681
1290	Н-на А.О.	8937
1291	К-ун Т.П.	9936
1292	О-ая Н.К.	6917
1293	С-ая П.П.	11727
1294	Г-ва О.К.	1674
1295	С-ва Н.А.	3069
1296	Е-ва Н.Б.	3087
1297	У-ва Е.И.	6138
1298	М-ва К.С.	7018
1299	С-ва Л.О.	5753
1300	Ф-на Г.Г.	5921
1301	М-ич Е.В.	11010
1302	А-ва А.Ю.	1680
1303	П-ва Н.М.	11626
1304	Л-на А.Д.	7902
1305	И-ва Е.Е.	7131
1306	К-ва Е.Г.	6500
1307	М-ва И.А.	11622
1308	Е-ва У.А.	1694
1309	А-ва О.М.	6396
1310	Н-на Г.Г.	9857
1311	Г-на Т.Г.	8907
1312	Ч-ая Ю.В.	10145
1313	С-ва В.И.	4497
1314	С-ва М.А.	2087
1315	Я-ва Я.М.	1665
1316	К-на А.А.	3859
1317	М-ва Д.Д.	6076
1318	О-ко Ю.В.	10074
1319	Д-ва Л.Д.	10856

1320	Г-ва М.К.	3014
1321	Т-ич М.М.	4006
1322	Ч-на К.З.	1888
1323	Ч-ва Т.А.	8765
1324	Г-ая Л.К.	7805
1325	Е-на Ж.И.	4119
1326	Р-на А.А.	1898
1327	Н-ая А.Н.	4209
1328	А-ва Н.И.	1611
1329	Т-ва Д.Г.	10061
1330	Б-ва Н.И.	11623
1331	Б-ва Л.П.	4726
1332	Т-ая Д.К.	1759
1333	Г-на И.А.	3906
1334	Б-ва А.Ф.	1567
1335	Д-ва А.Г.	5906
1336	К-ва Н.П.	1806
1337	Р-ва Н.Ю.	7179
1338	М-ва К.А.	5075
1339	З-ая Н.А.	9130
1340	Л-ва М.И.	6073
1341	Б-ва Н.И.	3101
1342	С-ич А.П.	11031
1343	П-ая И.Г.	10770
1344	Б-ва Л.Н.	1639
1345	Н-ва Е.Г.	3061
1346	Г-ва А.Н.	11141
1347	О-ва К.Д.	1798
1348	Т-ва А.В.	1634
1349	О-ва В.Г.	4301
1350	Н-их С.Ю.	5731

1351	Б-ва О.Н.	6729
1352	К-ва Т.Ф.	1870
1353	Т-ая С.В.	5939
1354	К-ва К.И.	8810
1355	Т-ва В.Д.	1749
1356	Л-ва И.И.	6910
1357	Х-на Г.Ю.	1827
1358	И-ва А.П.	3811
1359	В-ва З.А.	6751
1360	Д-на Г.Ю.	11756
1361	Ц-ва П.А.	7545
1362	М-ва Е.Д.	5016
1363	Д-да О.И.	10911
1364	К-ва О.Ю.	11126
1365	М-ва Г.Б.	7044
1366	Ш-ва Н.Е.	10313
1367	А-ва А.Н.	1040
1368	М-ва А.Э.	11071
1369	Б-ва Ф.Н.	2175
1370	Т-на Н.Н.	4601
1371	Я-ко М.П.	6935
1372	Е-ва А.В.	1891
1373	В-ко И.А.	2208
1374	Г-ко О.Л.	9782
1375	К-ко Г.Г.	1036
1376	Л-ко Н.А.	3323
1377	В-ва А.Б.	10139
1378	П-ко И.В.	2925
1379	Г-ва В.В.	3802
1380	К-ва О.Л.	11083
1381	Н-ук О.Л.	1845

1382	Т-ва В.И.	3930
1383	У-ва А.А.	2714
1384	М-ва Н.С.	4802
1385	Б-ва И.А.	6857
1386	М-ва Ж.В.	4608
1387	О-ва Д.Е.	11627
1388	К-ва Г.С.	2541
1389	С-на О.Ю.	9078
1390	С-ва Г.Б.	11770
1391	Ч-ая З.Д.	9303
1392	Г-ва Г.Н.	1746
1393	Б-ая Н.М.	9157
1394	М-ва А.Д.	11584
1395	Х-на А.Б.	7634
1396	Б-ва Н.Г.	5012
1397	Б-ко О.Ф.	9315
1398	И-на А.Е.	9750
1399	Н-ва У.Ю.	9072
1400	С-ва М.Д.	4766
1401	П-ва А.Т.	11177
1402	Ф-на С.В.	1574
1403	Б-ва Д.Е.	2601
1404	А-ва С.А.	11635
1405	Л-на Г.Г.	8015
1406	К-на П.З.	2849
1407	С-ва М.А.	1758
1408	С-ва Н.Т.	6895
1409	К-ва Н.Б.	4117
1410	Ф-на И.И.	4010
1411	К-ва Л.М.	1752
1412	Ф-ва Д.Э.	4176

1413	В-ко Н.Е.	4007
1414	Б-ва К.Н.	3081
1415	Д-на М.Н.	1975
1416	Г-ва Г.Г.	1603
1417	К-ва Г.Ф.	2843
1418	Ш-на Е.А.	8828
1419	И-ва Н.М.	8043
1420	Б-на Г.Г.	1675
1421	А-на С.И.	7792
1422	К-ая А.Г.	10023
1423	М-ва А.Е.	10931
1424	Ш-ва Д.А.	9053
1425	П-ва Н.О.	6823
1426	Ж-на Е.Н.	1880
1427	Г-ко А.М.	1942
1428	П-ва А.В.	7798
1429	Г-ко Д.Н.	1866
1430	К-на Д.О.	1803
1431	М-ва А.З.	2913
1432	Б-на Л.И.	4009
1433	М-ва А.Т.	1828
1434	О-ко О.В.	9624
1435	Б-ва К.В.	6103
1436	К-ва А.Г.	1811
1437	З-ва И.П.	4051
1438	С-ва Н.Б.	6054
1439	И-ко Г.К.	7061
1440	Б-на Е.Е.	1662
1441	А-ва Т.Н.	4035
1442	Ж-ва Г.Д.	9757
1443	Г-на М.М.	1696

1444	А-ва Г.Ю.	5859
1445	К-на Д.Л.	5067
1446	П-ва Н.Н.	1628
1447	В-ва Я.М.	8756
1448	П-ва К.Ф.	4542
1449	Ш-ва Т.П.	8940
1450	Ф-на О.О.	5680
1451	Т-ич В.С.	8096
1452	Ю-ич П.К.	8084
1453	К-ук В.В.	10062
1454	И-ва Н.В.	1834
1455	К-ва К.А.	1801
1456	В-ва О.А.	11046
1457	К-ва Н.Г.	8125
1458	Е-ва Г.К.	1876
1459	Н-ва Л.С.	8797
1460	П-на Л.Н.	2392
1461	К-ва О.В.	5760
1462	Р-ак А.Д.	6035
1463	С-ва Т.С.	10063
1464	У-ва О.И.	11042
1465	У-на М.Н.	6760
1466	Ч-ва В.В.	2851
1467	А-ко К.Г.	7589
1468	К-ва Н.Ю.	3208
1469	С-ва О.И.	1647
1470	Я-ва А.П.	1715
1471	С-ва Л.С.	3013
1472	Г-ва И.В.	11023
1473	К-на О.А.	3606
1474	Г-ан А.Л.	6929

1475	Е-ва Е.Н.	9888
1476	М-ва Г.А.	5081
1477	П-ва Д.Ф.	8066
1478	К-ва И.А.	1760
1479	П-на Д.З.	1645
1480	Б-на И.П.	7331
1481	К-ва А.Д.	3819
1482	Л-ва Л.К.	10918
1483	С-на Т.В.	8309
1484	З-ва Н.Н.	2902
1485	С-ва О.В.	11758
1486	Н-ва Г.О.	1168
1487	М-ва Н.Н.	11077
1488	Ш-на А.А.	1699
1489	П-ва Д.Г.	5181
1490	Б-ва М.Ф.	7091
1491	Б-на О.Н.	5022
1492	В-ва Г.И.	11813
1493	Б-на Н.А.	4625
1494	С-на Н.И.	5854
1495	Б-ва С.Н.	10933
1496	Н-ва В.В.	2790
1497	М-ха И.И.	3826
1498	С-ва Д.И.	8947
1499	Ж-на Р.В.	8903
1500	Е-ая К.И.	9864
1501	В-ва В.А.	1766
1502	Л-ва Н.Е.	3853
1503	П-юк В.Ю.	3582
1504	Б-ва А.Г.	4019
1505	П-на Р.Н.	4100

1506	Б-ва Г.К.	1873
1507	Р-ка В.С.	10021
1508	Х-на Е.Ю.	9829
1509	Ц-ва Э.Н.	1678
1510	К-ва Г.Л.	6902
1511	Я-на Т.А.	1561
1512	Ш-ва М.А.	5931
1513	А-ва Н.Ю.	3848
1514	К-ва Р.В.	7586
1515	А-на Т.П.	2819
1516	К-ва У.Ф.	2806
1517	К-на А.О.	6102
1518	Г-на А.А.	11142
1519	А-ва Н.А.	8591
1520	Л-на А.П.	2908
1521	К-ко В.А.	9804
1522	Г-ва Н.Г.	2585
1523	С-ва М.Б.	1721
1524	Б-юк А.В.	9330
1525	С-ко П.Б.	10612
1526	Л-ва А.Г.	7935
1527	Г-на Ж.Н.	10795
1528	А-ва Ю.К.	2481
1529	Л-ва В.В.	4780
1530	З-ва Г.Г.	5487
1531	Х-на П.Т.	4088
1532	Б-ва А.В.	1754
1533	Г-ая Е.Н.	8143
1534	Б-ич М.Б.	1623
1535	А-ва С.В.	3633
1536	К-ун А.И.	5832

1537	В-ва А.И.	6939
1538	Р-ва Г.А.	8763
1539	М-ва Ж.Д.	9544
1540	Ш-ин Д.С.	1964
1541	Б-ва П.К.	4142
1542	Б-на П.П.	5607
1543	З-ва Л.К.	7074
1544	Б-на Н.Г.	7858
1545	Б-ва О.И.	10625
1546	С-ва П.В.	7729
1547	Б-ва О.Н.	7912
1548	А-ва М.А.	8150
1549	К-ук К.Ю.	1049
1550	Б-ва Е.А.	1739
1551	Л-на А.К.	6792
1552	М-ва А.В.	7076
1553	Г-ва М.Л.	9022
1554	Б-ва Г.В.	9793
1555	Н-ая О.К.	1761
1556	Л-ва П.Ю.	7872
1557	С-ва Л.И.	11781
1558	Г-ва Ж.С.	1160
1559	О-ко К.К.	5631
1560	Д-да М.Г.	7898
1561	Б-ва З.А.	1785
1562	М-ва М.Д.	2861
1563	Е-ко Е.И.	5639
1564	С-на Н.А.	1855
1565	О-ая Е.Г.	1885
1566	Ж-ая Л.В.	5055
1567	Ф-ва Л.Л.	3007

1568	А-ва М.Ю.	6044
1569	В-ва Р.И.	9059
1570	Е-на Г.Г.	1355
1571	М-ва О.А.	1808
1572	В-ко Л.А.	1887
1573	Т-ич Е.К.	8774
1574	Г-ва Е.Е.	7678
1575	Ф-ко Ю.Б.	10066
1576	С-ва А.А.	1068
1577	Е-ва Н.М.	1867
1578	В-ва Ю.В.	1974
1579	В-ко Ж.С.	4101
1580	О-ая С.С.	8030
1581	В-ва М.Н.	11587
1582	Р-ая Д.С.	1560
1583	П-ва Д.К.	2674
1584	С-ва Н.Н.	2920
1585	П-на Т.А.	3308
1586	М-ва С.С.	6062
1587	М-ва Р.А.	7104
1588	И-ва Е.К.	3016
1589	И-ва Ю.Б.	9054
1590	Г-ая А.В.	1871
1591	Г-ая Л.А.	3675
1592	Щ-ва О.А.	11603
1593	Ф-ва А.Т.	1757
1594	С-ко М.М.	7025
1595	К-ва Е.П.	8152
1596	З-ва А.Д.	1917
1597	Я-ва В.Ю.	6932
1598	У-на О.А.	1883

1599	У-ва П.Н.	6105
1600	Ш-ич Д.П.	6934
1601	А-ва В.Д.	7065
1602	Е-ва Н.И.	9909
1603	К-ая В.Д.	1020
1604	К-на В.В.	1893
1605	Б-ва Н.А.	2116
1606	Л-ых А.В.	4059
1607	Е-на Ю.В.	6158
1608	К-на А.К.	11749
1609	С-на Н.Т.	6079
1610	Р-ва З.А.	8633
1611	С-ва Л.Т.	3630
1612	Ф-ва П.П.	8184
1613	С-на Т.Ю.	9604
1614	П-на Л.Л.	1652
1615	Г-ва О.В.	1861
1616	А-на М.Д.	10023
1617	К-на П.Б.	1810
1618	В-ва А.А.	5070
1619	А-на А.Н.	6605
1620	В-ак Г.Г.	6731
1621	С-на Н.В.	10630
1622	Б-ва Е.Т.	3058
1623	С-ва Л.Ю.	3885
1624	С-ль Н.Ю.	10816
1625	Х-ва С.С.	2891
1626	З-на А.В.	8081
1627	З-ва А.К.	11051
1628	Г-ва Л.Н.	1707
1629	Т-ва Е.Е.	2051

1630	Г-на Ю.Н.	2765
1631	П-ая А.Б.	1029
1632	Б-ва Н.В.	5046
1633	Б-ва Т.В.	8217
1634	М-ва З.П.	5106
1635	Б-на Н.Н.	8817
1636	Б-ва М.Г.	1004
1637	Л-на Т.Н.	2300
1638	М-ва Н.М.	7904
1639	Б-на Н.М.	9900
1640	И-ва П.П.	10159
1641	Б-ва У.А.	1258
1642	Т-ва Б.А.	1878
1643	Л-ко О.Н.	2794
1644	Ч-ва И.И.	1809
1645	Щ-ва О.И.	1889
1646	Ч-на М.М.	2754
1647	П-ва К.Т.	6629
1648	П-ва Д.А.	6812
1649	С-ва Н.П.	11602
1650	С-ва Т.Т.	1816
1651	С-ва Н.О.	2767
1652	Т-ая В.В.	5013
1653	Г-ко О.Н.	5146
1654	С-ая Я.К.	11021
1655	Т-ва И.И.	1681
1656	Р-ва М.А.	2496
1657	Г-ус Д.К.	3049
1658	Л-ва Н.Н.	4631
1659	Г-на Л.Т.	10024
1660	С-ва Н.В.	1885

1661	Р-ка К.К.	5057
1662	Ш-ва К.Д.	8401
1663	С-на Л.Ю.	9034
1664	Ф-ва Н.Э.	10075
1665	Б-на Е.А.	6060
1666	К-ко К.Л.	7939
1667	Т-ая П.Ю.	1166
1668	Д-ва С.В.	1713
1669	Ч-ва Е.К.	1850
1670	Г-ва А.Д.	2118
1671	Б-ва Н.Б.	7931
1672	В-на А.А.	11037
1673	Е-ва В.В.	1220
1674	П-ва М.В.	2859
1675	А-на О.И.	9627
1676	К-на О.И.	5011
1677	Н-ва Д.В.	5078
1678	Р-ва Л.Л.	10629
1679	Н-их К.М.	8038
1680	Ф-ва Ю.Ф.	8228

1681	П-ва И.И.	8811
1682	П-ва С.И.	1817
1683	Б-ая А.П.	4794
1684	Р-ая Л.Я.	7009



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



## СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации базы данных

№ 2014621556

Показатели двухмерной минеральной плотности кости у  
женщин города Кемерово

Правообладатели: *Захаров Игорь Сергеевич (RU), Колпинский Глеб  
Иванович (RU)*

Авторы: *Захаров Игорь Сергеевич (RU),  
Колпинский Глеб Иванович (RU)*



Заявка № 2014621080

Дата поступления 01 августа 2014 г.

Дата государственной регистрации

в Реестре баз данных 18 ноября 2014 г.

Врио руководителя Федеральной службы  
по интеллектуальной собственности

Л.Л. Курий



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



## СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации программы для ЭВМ

№ 2014662120

**Стандартизация показателей минеральной плотности кости  
поясничных позвонков (Standart LS)**Правообладатель: *Захаров Игорь Сергеевич (RU)*Авторы: *Захаров Игорь Сергеевич (RU), Колпинский Глеб Иванович (RU), Иванов Вадим Иванович (RU)*

Заявка № 2014618742

Дата поступления 20 августа 2014 г.

Дата государственной регистрации

в Реестре программ для ЭВМ 24 ноября 2014 г.

Врио руководителя Федеральной службы  
по интеллектуальной собственности

Л.Л. Курий



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



## СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации программы для ЭВМ

№ 2015618028

Прогнозирование риска переломов позвонков

Правообладатель: *Захаров Игорь Сергеевич (RU)*Авторы: *Захаров Игорь Сергеевич (RU), Колтинский Глеб Иванович (RU), Иванов Вадим Иванович (RU), Каган Елена Сергеевна (RU)*

Заявка № 2015615053

Дата поступления 11 июня 2015 г.

Дата государственной регистрации

в Реестре программ для ЭВМ 29 июля 2015 г.

Врио руководителя Федеральной службы  
по интеллектуальной собственности

Л.Л. Кирий



## Продолжение приложения Е

государственное автономное  
учреждение здравоохранения  
«Кемеровская областная клиническая  
больница имени С. В. Беляева»  
ГАУЗ КОКБ  
Россия, 650000, г. Кемерово,  
пр. Октябрьский, 22  
тел./факс. (8-3842)-39-63-96  
e-mail: 05-guz-kokb@kuzdrav.ru

УТВЕРЖДАЮ

Главный врач  
ГАУЗ КО «Кемеровская областная  
клиническая больница  
имени С. В. Беляева»



 Е. Г. Белов

«\_\_\_\_\_» сентября 2016 г.

## АКТ ВНЕДРЕНИЯ

Настоящий документ свидетельствует о том, что результаты выполненной диссертационной работы Захарова Игоря Сергеевича на тему «Оптимизация комплексной диагностики и прогнозирования постменопаузального остеопороза» внедрены в практическую деятельность Государственного автономного учреждения здравоохранения «Кемеровская областная клиническая больница имени С. В. Беляева».

Заместитель главного врача  
по медицинской части  
ГАУЗ КОКБ

 О.В. Михайлова



## Продолжение приложения Е

УТВЕРЖДАЮ

муниципальное бюджетное учреждение  
здравоохранения «Клинический  
консультативно-диагностический центр»

МБУЗ ККДЦ  
650066, г. Кемерово,  
пр. Октябрьский, 53/1  
тел./факс. (8-3842)-35-33-67  
E-mail: priemnaya@kemdc.ru



Главный врач  
МБУЗ «Клинический  
консультативно-диагностический  
центр» г. Кемерово, канд. мед. наук

*Е. Ф. Вайман* Е. Ф. Вайман

«31» августа 2016 г.

## АКТ ВНЕДРЕНИЯ

Настоящий документ свидетельствует о том, что результаты выполненной диссертационной работы Захарова Игоря Сергеевича на тему «Оптимизация комплексной диагностики и прогнозирования постменопаузального остеопороза» внедрены в практическую деятельность Муниципального бюджетного учреждения здравоохранения «Клинический консультативно-диагностический центр» г. Кемерово.

Заместитель главного врача  
по медицинской деятельности  
МБУЗ «Клинический консультативно-  
диагностический центр»

*Н. Г. Александрова* Н. Г. Александрова

## Продолжение приложения Е

муниципальное бюджетное  
учреждение здравоохранения  
«Городская клиническая  
больница №1  
им. М. Н. Горбуновой»  
650000, Кемеровская область,  
г. Кемерово, ул. Весенняя, д. 9а  
тел. (8-3842)-36-72-74  
E-mail: gb1pr@mail.ru

УТВЕРЖДАЮ

Главный врач  
МБУЗ «Городская клиническая больница №1  
им. М. Н. Горбуновой»  
г. Кемерово, канд. мед. наук



К. В. Сибиль

Сентябрь 2016 г.

## АКТ ВНЕДРЕНИЯ

Настоящий документ свидетельствует о том, что результаты выполненной диссертационной работы Захарова Игоря Сергеевича на тему «Оптимизация комплексной диагностики и прогнозирования постменопаузального остеопороза» внедрены в практическую деятельность Муниципального бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница №1 им. М.Н. Горбуновой» г. Кемерово.

Заместитель главного врача  
по лечебной работе  
МБУЗ «ГКБ №1 им. М.Н. Горбуновой»

А. Б. Шибаинкова

## Продолжение приложения Е

Муниципальное бюджетное  
учреждение здравоохранения  
«Центральная районная  
больница» Кемеровского  
муниципального района  
МБУЗ «ЦРБ» КМР  
650002, г. Кемерово,  
пр. Шахтеров, 113  
тел./факс. (8-3842)-64-58-06  
e-mail: crbkmr\_kemerovor@mail.ru

УТВЕРЖДАЮ

Главный врач МБУЗ «Центральная  
районная больница» Кемеровского  
муниципального района


Г. Р. Насибян

«14» сентября 2016 г.

## АКТ ВНЕДРЕНИЯ

Настоящий документ свидетельствует о том, что результаты выполненной диссертационной работы Захарова Игоря Сергеевича на тему «Оптимизация комплексной диагностики и прогнозирования постменопаузального остеопороза» внедрены в практическую деятельность Муниципального бюджетного учреждения здравоохранения «Центральная районная больница» Кемеровского муниципального района.

Заместитель главного врача  
по лечебной работе МБУЗ  
«Центральная районная больница»  
Кемеровского муниципального района



Л. И. Токарева