

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
РЕСПУБЛИКАНСКИЙ ТРАВМАТОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР

На правах рукописи

БОРЯК АНДРЕЙ ЛЕОНИДОВИЧ

УДК 616.711.5.6-007.234-001.5:618.173

**ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА КОСТНОЙ ТКАНИ,
ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПЕРЕЛОМОВ ПОЗВОНОЧНИКА И МЕСТНЫХ
ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ
ПЕРИОДЕ У ЖЕНЩИН С ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫМ
ОСТЕОПОРОЗОМ**

14.03.03 – патологическая физиология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Сергей Евгеньевич Золотухин

Экземпляр диссертации идентичен
всем, находящимся у учёного секретаря
Диссовета Д 01.022.05
Стрельченко Ю.И.



Донецк – 2021

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
РЕСПУБЛИКАНСКИЙ ТРАВМАТОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР

На правах рукописи

БОРЯК АНДРЕЙ ЛЕОНИДОВИЧ

УДК 616.711.5.6-007.234-001.5:618.173

**ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА КОСТНОЙ ТКАНИ,
ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПЕРЕЛОМОВ ПОЗВОНОЧНИКА И МЕСТНЫХ
ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ
ПЕРИОДЕ У ЖЕНЩИН С ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫМ
ОСТЕОПОРОЗОМ**

14.03.03 – патологическая физиология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Сергей Евгеньевич Золотухин

*Экземпляр диссертации идентичен
всем, находящимся у учёного секретаря
Диссовета Д 01.022.05
Стрельченко Ю.И.*

Донецк – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	3
ВВЕДЕНИЕ.....	4
РАЗДЕЛ I. ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ПРОГНОЗИРОВАНИЕ, ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПОСТМЕНОПУЗАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗА (Обзор литературы).....	14
1.1. Постменопаузальный остеопороз.....	14
1.2. Вопросы прогнозирования при остеопоротических переломах костей скелета.....	26
1.3. Лечение компрессионных переломов позвоночника	33
РАЗДЕЛ 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	40
2.1. Дизайн исследования	40
2.2. Методы исследования.....	44
2.3. Методы статистической обработки данных.....	47
РАЗДЕЛ 3. НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА КОСТНОЙ ТКАНИ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ОСТЕОПОРЕТИЧЕСКИХ ПЕРЕЛОМОВ ПОЗВОНКОВ В ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ У ЖЕНЩИН.....	48
3.1. Особенности нарушения метаболизма костной ткани при osteoporotic переломах позвоночника у женщин в постменопаузальном периоде.....	48
3.2. Прогнозирование переломов позвонков у женщин в постменопаузальном периоде	55
РАЗДЕЛ 4. ОСОБЕННОСТИ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА ПРИ ОСТЕОПОРОТИЧЕСКИХ ПЕРЕЛОМАХ ПОЗВОНОЧНИКА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ	65
РАЗДЕЛ 5. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ МЕСТНЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ПЕРЕЛОМАХ ПОЗВОНКОВ У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ	72
АНАЛИЗ И ОБОБЩЕНИЕ МАТЕРИАЛА.....	79
ВЫВОДЫ	97
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	100
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	101

СПИСОК условных сокращений

ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ДК	Диагностический коэффициент
ДНИИТО	Донецкий научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии
ДТП	Дорожно-транспортное происшествие
ЖКТ	Желудочно-кишечный тракт
ИБС	Ишемическая болезнь сердца
ИМТ	Индекс массы тела
КТ	Компьютерная томография
КФ	Кислая фосфатаза
МПКТ	Минеральная плотность костной ткани
МРТ	Магниторезонансная терапия
ОДА	Опорно-двигательный аппарат
ОК	Остеокальцин
ПТГ	Паратиреоидный гормон
РТЦ	Республиканский травматологический центр
ЩФ	Щелочная фосфатаза
β -CrossLaps	C–терминальные телопептиды, образующиеся при деградации коллагена I типа

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Актуальность проблемы замедленной консолидации, в том числе и развитие ложных суставов, в травматологии определяется значительной частотой возникновения, трудностью лечения и высоким уровнем инвалидности [72, 75, 100, 172]. Замедление сращения переломов костей нижних конечностей составляет от 15 до 50% от всех травм опорно-двигательного аппарата (ОДА), а частота развития ложных суставов достигает 30% [2, 69, 92]. Известно, что переломы длинных костей оказывают неблагоприятное действие на метаболизм костной ткани и иммунную систему, формируя развитие иммунодефицита [50, 53, 80]. Результатом этих влияний является нарушение репаративной регенерации тканей [3, 48, 59]. Миграция клеток иммунной системы и продукция цитокинов в месте повреждения кости меняет ее структуру, нарушают функцию остеокластов и остеобластов. Этот факт играет существенную роль в remodelировании структуры костных балок [4, 54,]. Объективная регистрация метаболических и иммунных расстройств важна для оценки жизнеспособности тканей, прогнозирования различных осложнений, в том числе и нарушения репаративных процессов костной ткани [9, 16, 42, 71]. Поэтому определение факторов и механизмов, приводящих к развитию местных и системных осложнений, является важным в выборе правильной тактики лечения больного.

Степень разработанности темы

На сегодняшний день по-прежнему нуждаются в изучении механизмы нарушения метаболизма костной ткани, особенно с целью последующего использования биохимических показателей, характеризующих остеогенез и остеодеструкцию, в качестве критериев осложнённой консолидации переломов костей голени у пациентов [20, 22, 43].

В настоящее время все больше внимание исследователей привлечено к проблеме изучения иммунного статуса пострадавших и последующей обоснованной иммунокоррекции выявленных нарушений [25, 41, 89]. У

пациентов, леченных методом чрескостного остеосинтеза по Г.А. Илизарову, в послеоперационном периоде возникают изменения в иммунном статусе, которые коррелируют с замедленной консолидацией переломов и инфекционными осложнениями [18, 26, 37, 96]. Однако критерии и методы прогноза характера заживления переломов голени в должной мере не разработаны.

Для профилактики инфекционных осложнений в послеоперационном периоде и улучшения результатов хирургического лечения пациентов с переломами костей голени важное значение приобретает разработка методов адекватной иммунокоррекции, базирующихся на прогностических критериях заживления переломов костей [16, 56]. Для лечения гнойно-воспалительных осложнений в хирургии широко используются пептидные биорегуляторы, оказывающие на иммунитет разностороннее положительное влияние [89]. Однако эффективность пептидного иммуномодулятора глутоксима для коррекции иммунологических нарушений при замедленной консолидации переломов костей голени и развитии гнойно-воспалительных осложнений недостаточно отражено в мировой литературе. В связи с чем нами проведена оценка эффективности глутоксима в комплексном лечении неблагоприятных по прогнозу типов консолидации переломов костей голени в раннем послеоперационном периоде.

Таким образом, недостаточная изученность патогенеза переломов костей голени и усовершенствование методов их прогноза, профилактики и лечения представляет важную научную и социальную задачу и служит побудительным мотивом для выполнения данной работы.

Связь работы с научными программами, темами

Диссертационная работа выполнена согласно плана научно-исследовательской работы Республиканского травматологического центра ДНР «Хирургическое лечение открытых боевых повреждений нижней конечности в гражданском здравоохранении в условиях военного конфликта в Донбассе».

Цель исследования: дать теоретическое обоснование общих закономерностей нарушения метаболизма костной ткани и иммунологической реактивности у больных с замедленной консолидацией открытых переломов костей

нижних конечностей в послеоперационном периоде при лечении аппаратами внешней фиксации и усовершенствовать методы прогнозирования, профилактики и консервативного лечения.

Задачами данного исследования являлись:

1. Установить особенности метаболических нарушений у больных с замедленной консолидацией открытых переломов костей голени в послеоперационном периоде.
2. Установить особенности иммунологических нарушений у больных с замедленной консолидацией открытых переломов костей голени в послеоперационном периоде.
3. Разработать метод прогнозирования замедленно срастающихся переломов нижних конечностей в послеоперационном периоде.
4. Уточнить показания для проведения иммунокоррекции на основе прогноза замедленно срастающихся переломов нижних конечностей и определить эффективность иммуномодулятора Глутоксима.

Объект исследования: метаболизм костной ткани и иммунологические нарушения у больных с замедленно срастающимися костями бедра и голени при лечении аппаратами внешней фиксации, оценка эффективности лечебной программы (метаболической терапии и иммунокоррекции) в послеоперационном периоде.

Предмет исследования: клинические, рентгенологические, биохимические, иммунологические признаки нарушенного метаболизма костной ткани, переломов костей бедра и голени; методы диагностики и лечения (медикаментозного и хирургического) у пострадавших с переломами костей нижних конечностей.

Научная новизна работы

Выявлены особенности патогенеза метаболических и иммунологических нарушений у больных с замедленной консолидацией переломов голени и бедра в послеоперационном периоде при лечении аппаратами внешней фиксации. Установлены сроки восстановления биохимических и иммунологических

показателей при нормальном и патологических типах заживления открытых переломов костей голени в послеоперационном периоде. Показано, что если у пациентов в периоде 4-10-х суток после операции активность ЩФ >135 МЕ/л, β -CrossLaps $> 1,0$ нг/мл, а величина ОК лежит в границах референтной нормы, то у них в будущем развивается замедленная консолидация переломов ($p<0,05$).

Установлена возможность по показателям числа и состава лейкоцитов, а также величины фагоцитарного индекса с 10-14 суток послеоперационного периода дифференцировки подгрупп больных с замедленной консолидацией переломов и наличием у них гнойно-воспалительных осложнений.

Разработан метод прогнозирования гнойно-воспалительных осложнений в послеоперационном периоде, установлена его точность.

Уточнены показания для проведения иммунокоррекции на основе прогноза замедленно срастающихся переломов нижних конечностей и определена эффективность глутоксима в предложенной лечебной программе. Глутоксим в дозе 20 мг/кг, вводимый внутримышечно на протяжении 10 дней, у больных с неблагоприятными по прогнозу типами консолидации переломов костей голени не только позитивно влияет на показатели эритроцитов и клеточного иммунитета, что предотвращает развитие патологических типов консолидации переломов.

Теоретическая и практическая значимость работы

Раскрыты общие закономерности развития метаболических и иммунных нарушений при переломах костей голени. Выявлены дополнительные причины нарушений костного метаболизма, которые отягощают состояние пациентов, способствуют нестабильности в послеоперационном периоде и развитию местных инфекционных воспалительных осложнений. Показана целесообразность определения иммунологических показателей перед началом консервативной терапии при переломах костей голени.

Применение методов прогнозирования замедленно срастающихся переломов нижних конечностей в послеоперационном периоде способствует оптимизации фармакотерапии и совершенствованию хирургических методов лечения у пациентов.

Результаты исследования позволяют врачам снизить количество ошибок диагностики, более точно определить тяжесть состояния больных и индивидуализировать терапию, что в целом повышает ее эффективность.

Методология и методы исследования

Результаты исследования базируются на оценке клинических, рентгенологических, биохимических и иммунологических показателей 100 пострадавших, которые находились на стационарном лечении в клинике острой травмы НИИ травматологии и ортопедии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького и Республиканского травматологического центра МЗ ДНР за период 2010–2019 гг.

Эффективность иммуномодулятора глутоксима изучена у 30 пострадавших с открытыми переломами костей голени, у которых с четвертого дня послеоперационного периода на основании прогностического критерия выявлены патологические типы консолидации переломов (первая группа). В группе сравнения (стандартное лечение без глутоксима) было 70 пациентов (вторая группа).

Все пострадавшие первой и второй групп были молодого и среднего возраста от 20 до 50 лет и в 90% случаев мужчинами. Им после стабилизации жизненно важных показателей выполнены операции – наложение аппаратов внешней фиксации по Илизарову. Им также проведено стандартное консервативное лечение, принятое в клинике.

Выбор глутоксима для иммунологической коррекции осложненного течения переломов костей голени был обусловлен иммуномодулирующим и системным цитопротекторным его действием [8, 12]. Из литературных данных известно, что глутоксим обладает высокой тропностью к клеткам центральных органов иммунитета и системы лимфоидной ткани; усиливает процессы эритропоэза, лимфопоэза и гранулоцито-моноцитопоэза; активирует систему фагоцитоза; оказывает стимулирующее действие на каскадные механизмы фосфатной модификации основных белков сигнал–передающих систем; вызывает инициацию системы цитокинов, воспроизводит эффекты ИЛ-2 посредством индукции

экспрессии его рецепторов [12].

Глутоксим вводили на 4-й день послеоперационного периода пациентам, у которых по прогнозу определялась патологическая консолидация переломов. Курс лечения составлял 10 дней.

В качестве контроля биохимические и иммунологические показатели определены у здоровых доноров ($n=15$). В группе контроля мужчин было 10 (67%) человек. По возрастному параметру группы пациентов с контролем не различались.

Работа состояла из четырех этапов исследования, каждый из которых выполнялся в соответствии с формулировкой той или иной задачи.

При проведении работы использовали следующие методы: общеклинические и ортопедические, рентгенологические (двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия костной ткани позвоночника и проксимального отдела бедренной кости, компьютерная и магниторезонансная томография, а также лабораторная диагностика. При оценке метаболических нарушений костной ткани определены: уровень кальция в сыворотке, в т.ч. его ионизированной формы, фосфора, магния. Изучены в сыворотке крови кальций регулирующие гормоны: ПТГ, вит. Д3, а также маркеры костного обмена: остеокальцин, общая и специфическая костная ЩФ, проколлагеновые С- и N-пептиды, β -Crosslaps, кислая фосфатаза сыворотки. Результаты исследования обработаны методами статистического анализа.

При изучении Т-клеточного звена иммунитета определяли общее количество Т-лимфоцитов ($CD3^+$), Т-хелперов ($CD3^+$, $CD4^+$), цитотоксических Т-лимфоцитов ($CD3^+$, $CD8^+$), Т-киллеров ($CD3^+$, $CD16^+$). Выделяли также В-лимфоциты ($CD3^+$, $CD19^+$), В-лимфоциты с рецептором ИЛ-2 (активированные $CD3^+$, $CD25$), лимфоциты в стадии апоптоза ($CD3^+$, $CD95$), активированные Т-лимфоциты (HLA-DR).

Для изучения неспецифической защиты организма применяли методику оценки фагоцитарного звена иммунной системы. В работе определяли поглотительную активность фагоцитирующих нейтрофильных гранулоцитов

крови: фагоцитарный индекс (ФИ) – долю активно фагоцитирующих нейтрофилов, выраженную в %; фагоцитарное число – среднее число частиц, поглощенных одним фагоцитирующим нейтрофилом [9]. В качестве тест-системы использовали частицы латекса диаметром 3 мкм].

Используемые средства: рентгеновский денситометр «Hologec Discovery A/SL/B/C» (USA), МРТ аппарат «Magnetom Corcerto» (фирмы Simens, Германия), для компьютерной томографии аппарат «Brilliance CT10 Slice» (фирма Phillips), для выполнения биохимических исследований биохимический анализатор «Хумалайзер». Эритроциты, лейкоциты и лейкоцитарную формулу определяли стандартными методами [9]. Для исследования CD – маркеров использовали лазерный проточный цитофлюориметр «Beckman Coulter EPIXCS XL» с помощью меченных антител «Immunotec» (Франция).

Положения выносимые на защиту:

1. Состояние костного метаболизма и эффективность лечения открытых переломов костей голени характеризуют биохимические показатели – активность щелочной фосфатазы, концентрация остеокальцина и β -CrossLaps.

2. В раннем послеоперационном периоде эти показатели восстанавливаются только в подгруппе пациентов, у которых происходит нормальная консолидация переломов. У пациентов, у которых консолидация переломов нарушается с возникновением нестабильности и гнойно-воспалительных осложнений, восстановление биохимических показателей не происходит.

3. В раннем послеоперационном периоде также восстанавливается число и состав лейкоцитов, а также активность фагоцитоза у пациентов с нормальным типом заживления переломов. Эти показатели не восстанавливаются у пациентов с патологической консолидацией переломов.

4. Прогнозирование замедленной консолидацией переломов и наличие гнойно-воспалительных осложнений у пациентов в послеоперационном периоде возможно осуществлять на основании оценки ряда отдельных биохимических и иммунологических показателей, а сам метод прогноза может быть использован

для оценки тяжести состояния больных и совершенствования способов лечения и профилактики осложнений.

5. Курс глутоксида, проводимый у больных с неблагоприятными по прогнозу типами консолидации переломов костей голени, позитивно влияет на показатели эритроцитов и клеточного иммунитета и предотвращает развитие патологических типов консолидации переломов.

Степень достоверности и апробация результатов:

Достоверность результатов, изложенных в диссертационной работе, обусловлена достаточным объемом репрезентативного клинического материала, использования современных средств и методов исследования, адекватных целям и задачам работы, выбором современных методов статистического анализа полученных данных.

Положения, изложенные в диссертации, базируются на полученных данных и соответствуют материалу, представленному в публикациях.

Апробация работы состоялась на заседании учёного совета РТЦ ДНР

5 февраля 2021 г.

Основные положения диссертационной работы представлены, обсуждены и получили положительную оценку на научных форумах и конференциях: на науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 200-річчю з дня заснування Харківського державного медичного університету 17–18 січня 2005 року. – Харків, 2005 «Від фундаментальних досліджень – до прогресу в медицині»; на XIV съезде ортопедов-травматологов Украины (2006); на Международной научно-практической конференции «Медицина военного времени, Донбасс 2014-2015» (2015).

Обсуждались на: – заседаниях Донецкого областного общества ассоциации ортопедов-травматологов (2009 – 2020 г.г.).

Внедрение в практику результатов исследования. Материалы диссертационной работы, касающиеся прогнозирования замедленной консолидацией переломов костей голени и наличия гнойно-воспалительных осложнений у пациентов в послеоперационном периоде, а также

иммунокоррекция и профилактика осложнений глутоксимом, внедрены в лечебную практику РТЦ МЗ ДНР и ДоКТМО (г. Донецк). Результаты диссертационной работы, отражающие патогенетические звенья осложненного течения травматической болезни, внедрены в учебный процесс на кафедрах патологической физиологии, травматологии, ортопедии и военной медицины Донецкого национального медицинского университета. Они способствуют расширению представлений о регенерации переломов костей опорно-двигательного аппарата и участии в этом процессе клеточного звена иммунной системы после тяжелых механических повреждений. Материалы исследования также используются для преподавания врачам-интернам и врачам травматологам-ортопедам на курсах повышения квалификации в Донецком национальном медицинском университете им. М. Горького.

Личный вклад автора в работу. Вклад соискателя в результаты работы является основным и заключается в проведении патентно-лицензионного поиска и анализе тенденции развития данного направления в травматологии и ортопедии. Он определил цель и задачи исследования и осуществил выбор методологии работы.

Автор лично обследовал и лечил пациентов, используя для этого общие клинические и специальные методы диагностики и лечения больных. Из этого числа диссертант лично прооперировал 70 больных, применив методику наложения аппаратов внешней фиксации по Г.А. Илизарову. Автором производился подбор необходимой иммунотерапии, осуществлялось динамическое наблюдение за эффективностью лечения.

Совместно с рентгенологическим отделом РТЦ провел анализ и дал оценку рентгенологической, денситометрической, компьютерно-томографической и магниторезонансной картины переломов костей голени.

Совместно с лабораторией «Био-лайн» и РТЦ выполнил исследования маркеров костного метаболизма и иммунологической реактивности организма.

Автор самостоятельно статистически обработал полученные клинические и данные специальных исследований, используя современные методы

математического анализа, написал все главы диссертации и автореферат. Диссертантом не были заимствованы результаты и идеи соавторов публикаций.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 13 научных работ, в том числе четыре статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК, три статьи в других журналах и шесть работ в материалах съездов и конференций.

Объем и структура диссертации. Диссертация написана на русском языке на 112 страницах текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, трёх разделов собственных исследований, анализа и обобщения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций. Список литературы содержит 97 источников (77 отечественных и 20 зарубежных авторов). Работа иллюстрирована 18 рисунками и содержит 5 таблиц.

РАЗДЕЛ I

ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ПРОГНОЗИРОВАНИЕ, ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПОСТМЕНОПУЗАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗА

(обзор литературы)

1.1. Постменопаузальный остеопороз

Постменопаузальный остеопороз — патологическая деструкция костной ткани, вызванная системными обменными нарушениями, связанными с гипострогией [1, 17, 21, 96].

Первичный постменопаузальный остеопороз — наиболее распространенный вариант остеопоретической болезни, составляющий более 85% в структуре этого метаболического заболевания костно-мышечной системы [3, 17, 52, 97]. По данным ВОЗ, денситометрически подтвержденное снижение минеральной плотности костей и нарушение их микроархитектоники наблюдается у 30-33% женщин старше 50 лет [12, 78, 91].

Среди городского населения России у 24% женщин в возрасте 50 лет и старше отмечают, по крайней мере, один клинически выраженный перелом. Там ежегодная частота переломов дистального отдела предплечья у женщин старше 50 лет составляет 563,8 на 100 000 населения, проксимального отдела бедренной кости — 122,5 на 100 000. Переломы позвонков встречаются с частотой — 85,5 на 100 000 [7, 34, 94]. Предполагают, что увеличение продолжительности жизни женщин до 80 лет приведёт к возрастанию частоты переломов шейки бедренной кости до 6,25/млн в 2050 г. и превысит показатели 1990 г. (1,66/млн) более чем в 3 раза [26, 54, 95]. Социальная значимость патологии определяется ее влиянием на инвалидизацию и смертность пожилых женщин.

Причинами уменьшения плотности костной массы и нарушения микроархитектоники костей во время постменопаузы являются инволюционные процессы, происходящие в женском организме, и возрастные

изменения стиля жизни [22, 30, 45, 51]. К возникновению остеопороза у пожилых женщин приводят:

- *Снижение уровня эстрогенов.* Женские половые гормоны участвуют в метаболизме кальция — важного структурного компонента костей, обеспечивающего их прочность, обновление и восстановление костной ткани. Гипоэстрогения развивается при недостаточности или угасании функции яичников, медикаментозном подавлении секреции эстрогенов, хирургическом удалении органа у пациенток с опухолями, эндометриозом, внематочной беременностью [23, 58,77, 90].
- *Нерациональное питание.* Дефицит кальция возникает при ограниченном потреблении молокопродуктов, рыбы, диетических сортов мяса, бобовых, зелени, овощей, фруктов на фоне избытка легкоусвояемых углеводов, жиров, кофе, крепкого чая. Подобный рацион отличается низким содержанием кальция, веществ, которые способствуют усвоению минерала организмом, и повышенной концентрацией ингибиторов его всасывания в кишечнике [24, 79, 89].
- *Низкая двигательная активность.* С возрастом подвижность женщины уменьшается. Ситуация усугубляется снижением времени естественной инсоляции, наличием избыточного веса, заболеваний и патологических состояний, ограничивающих способность к самостоятельному передвижению, — длительным постельным режимом при лечении хронической соматической патологии, последствиями перенесенных нарушений мозгового кровообращения и инфарктов [29, 62, 71, 84].

Факторами риска возникновения остеопороза в постменопаузальный период являются возраст, превышающий 65 лет, принадлежность к европеоидной расе, ранний климакс, дефицит массы тела, наличие в анамнезе дисгормональных расстройств, курение, злоупотребление спиртным [71, 74, 96]. Не исключено влияние наследственности — заболевание чаще выявляют у женщин, близкие родственники которых страдали остеопорозом или имели частые переломы. Вероятность поражения костной системы также повышается

при более чем трехмесячном приеме глюкокортикоидных препаратов, оказывающих влияние на кальциевый обмен [83, 87].

Компрессионные переломы позвоночника на фоне остеопороза. При запущенном остеопорозе кость может внезапно сломаться при подъеме тяжелого предмета, спуске по лестнице и даже при резком движении или поворачивании с одного бока на другой. А если подвергнуться действию травмирующего фактора, например, попасть в аварию или упасть с высоты, вероятность получения одного или нескольких переломов увеличивается в геометрической прогрессии [1, 76, 96].

Позвоночник образован 33 позвонками и каждый из них может в любой момент «сплющиться» под действием собственно веса тела, если у больного наблюдается тяжелая форма остеопороза [2, 77, 95]. Чаще всего страдают позвонки, несущие наибольшую вертикальную нагрузку: поясничного отдела и 2-х последних грудного отдела. В таких случаях обычно диагностируют компрессионные переломы. Для них характерно уменьшение высоты тела позвонка. Он как бы сжимается, в результате чего передняя часть приобретает форму клина. Это приводит к изменению естественных прогибов позвоночного столба и возникновению целого ряда симптомов [3, 85].

В зависимости от тяжести компрессионного перелома различают 3 степени травмы: 1 степень – высота позвонка уменьшается менее чем на 30%; 2 степень – уменьшение высоты позвонка находится в пределах 30–50%; 3 степень – позвонок сплюснен более чем на 50% [9, 94]. Если на фоне остеопороза произошел компрессионный перелом, вероятность получить повторный перелом в течение следующего года составляет 15–25% [8, 91].

Особенности клинической картины при компрессионном переломе позвоночника определяются тем, какой позвонок был поражен. Поэтому у больных могут наблюдаться: постоянные боли в области перелома, усиливающиеся в течение суток, при физических нагрузках и способные отдавать в грудную клетку, плечевой пояс, руки, ноги, ягодицы. Может также наблюдаться рефлекторное напряжение мышц; ограничение подвижности;

изменение осанки; повышенная утомляемость; принятие вынужденной позы, попытки уменьшить нагрузку на пораженный позвоночно-двигательный сегмент; нарушение работы органов ЖКТ, мочеполовой системы; уменьшение роста [12, 30, 59].

При остеопорозе часто встречаются множественные компрессионные переломы, т. е. травмы 2 и более позвонков. В таких ситуациях наблюдается сочетание симптомов, типичных для повреждения каждого из них [13, 69]. У пожилых людей иногда компрессионные переломы позвоночника случаются незаметно и не проявляются в дальнейшем. Подобное нельзя назвать положительной особенностью, поскольку с течением времени дефект срастается сам по себе, но формируя неправильную форму и положение позвонка. Это приводит к целому ряду осложнений, среди которых кифотические искривления позвоночника, нарушения осанки, ограничение подвижности и т.д. [26, 33, 53]. В тяжелых случаях вовремя незамеченный компрессионный перелом может осложняться компрессией нервных окончаний и стенозом позвоночного канала, что способно приводить к снижению чувствительности и параличу [65, 70, 72].

Патогенез. При постменопаузальном остеопорозе нарушается баланс между остеосинтезом и остеорезорбцией — основными механизмами ремоделирования костной ткани [1, 68, 71, 88]. На фоне дефицита эстрогенов снижается секреция кальцитонина — гормона щитовидной железы, являющегося функциональным антагонистом паратгормона, повышается чувствительность костной ткани к резорбтивному действию гормона паращитовидной железы [25, 45, 51]. Основной эффект паратгормона — увеличение концентрации кальция в крови за счет усиленного транспорта через кишечную стенку, реабсорбции из первичной мочи и остеорезорбции [18, 49, 58].

Параллельно с этим активируются остеокласты — клетки, разрушающие костную ткань, инсулиноподобные факторы роста 1 и 2, остеопротогерин, трансформирующий β -фактор, колониестимулирующий фактор и другие цитокины, усиливающие костную резорбцию [23, 31, 38, 43].

Дополнительными элементами патогенеза, способствующими развитию остеопороза, становятся ухудшение всасывания минерала из-за субатрофии кишечного эпителия и дефицита витамина D, для достаточной секреции которого требуется более длительное пребывание на солнце [15, 28, 83, 89]. Снижение двигательной активности в постменопаузальном периоде приводит к уменьшению динамических нагрузок на костно-мышечный аппарат, что также замедляет процессы его ремоделирования. Ситуация усугубляется ухудшением всасывания кальция в кишечнике и его усиленной экскрецией с мочой при приеме глюкокортикоидов, часто применяемых в схемах лечения эндокринных, аутоиммунных, воспалительных и других болезней, которыми страдают пожилые пациентки [3, 10, 37, 62, 76].

Симптомы постменопаузального остеопороза. Практически у половины женщин заболевание протекает бессимптомно и выявляется только после перелома, вызванного незначительной травмой. В остальных случаях симптоматика прогрессирует постепенно. По мере потери костной массы пациентка начинает ощущать боли в пояснично-крестцовой области, усиливающиеся во время поднятия тяжелых предметов, поворотов, ходьбы [3, 79, 91]. В последующем появляется ощущение тяжести в межлопаточном пространстве, болезненность в тазовом кольце, длинных трубчатых костях голени. Чтобы избавиться от болей и дискомфорта, на протяжении дня требуется дополнительный отдых в положении лежа [12, 86].

Нарастание интенсивности болезненных ощущений приводит к тому, что со временем они беспокоят больную даже в состоянии покоя. Обычно нарушение осанки и искривление позвоночника сопровождается кифозом [39, 72, 94]. Часто женщины постменопаузального возраста с остеопорозом жалуются на слабость, быструю утомляемость при физических нагрузках. Крайними формами проявления патологии становятся компрессионные переломы нижнегрудных и верхних поясничных позвонков с уменьшением их высоты, спонтанные или возникающие при незначительных нагрузках переломы лодыжек, костей

предплечья, шейки бедра [2, 5, 76]. Характерный признак — снижение роста на несколько сантиметров за год [36].

Осложнения. Наиболее серьезным последствием постменопаузального остеопороза является инвалидизация вследствие искривления позвоночника и частых переломов конечностей, усугубляемых постоянными болевыми ощущениями в костях [13, 91]. Пациентке сложно передвигаться не только на большие расстояния, но и по дому, ухаживать за собой, выполнять простые бытовые действия. Существенное ухудшение качества жизни может спровоцировать эмоциональные расстройства — тревожность, плаксивость, ипохондричность, склонность к депрессивному реагированию. У части женщин с остеопорозом отмечается длительная бессонница.

Классификация переломов грудных и поясничных позвонков. Существует много классификаций переломов грудных и поясничных позвонков, как отдельных, так и включённых в общую классификацию повреждений позвоночника. Классификационные схемы основаны на морфологии поврежденного позвонка, механизме травмы или целостности колонн позвоночника. Практическое значение классификаций, в конечном счете, состоит в том, чтобы не только дать в руки клиницисту метод оценки стабильности повреждённого позвоночника сразу после травмы, но и прогнозировать её возможный отдалённый результат.

Широко применяют последнее десятилетие классификацию F. Magerl и соавт. (табл. 1). По Magerl выделяют три типа повреждений - А, В и С [9] . В каждый тип входят три подтипа, каждый из которых содержит три подгруппы повреждений с особенностями повреждения позвонков. Степень тяжести повреждений позвоночника возрастает, как от типа А к типу С, так и внутри каждого типа и подгруппы. Типы повреждений зависят от основных механизмов травм, воздействующих на позвоночник: компрессии, флексии или экстензии обязательно сопровождающихся дистракцией (приводящих к растяжению или разрыву передних или задних отделов сегмента позвоночника при рычаговом упоре на противоположную часть позвонков) и осевого скручивания.

Повреждения типа А возникают при компрессионном механизме травмы, когда возникают стабильные компрессионные клиновидные переломы (А1), оскольчатые переломы (А2) и стабильные и нестабильные взрывные (А3) переломы тел позвонков.

Повреждения типа В формируются при сочетании компрессии с насильственной дистракцией (разрывом) передних или задних отделов позвоночного сегмента; возникают сгибательные или разгибательные переломо-вывихи, которые могут сопровождаться сдавлением спинного мозга.

Повреждения типа С возникают при сочетании насильственного скручивания (ротации) с компрессией и дистракцией элементов позвонка. Эти самые тяжелые повреждения позвоночника сопровождаются разрушением всех трех столбов позвоночника и разной степенью (от С1 до С3) деформации позвоночного канала.

Таблица 1

Универсальная классификация повреждений грудных и поясничных позвонков Magerl F., Aebi M., Gertzbein S.D., Harms J., Nasarian S. (1995)					
Тип А. Компрессия тела позвонка			Тип В. Повреждения передних и задних элементов с дистракцией		
А1. Вколоченный перелом	А2. Перелом с раскалыванием	А3. Взрывные переломы	В1. Связочный задний разрыв (флексивно-дистракционные повреждения)	В2. Задний костный разрыв (флексия-дистракция)	В3. Внешний разрыв диска (скручивающее повреждение, гиперэкстензия)
А 1.1. Импакция кортикальной пластинки А 1.2. Клинообразный вколоченный перелом 1. Клинообразный	А 2.1. Сагиттальный перелом с раскалыванием А 2.2. Корональный перелом с раскалыванием А 2.3. Раздробленный	А 3.1. Неполный взрывной перелом 1. Неполный взрывной перелом верхней части 2. Боковой неполный взрывной перелом	В 1.1. С поперечным разрывом диска 1. Флексия-подвывих 2. Передний вывих 3. Флексия-подвывих/передний вывих с переломом артикулярного отростка	В 2.1. Поперечный перелом обеих опор В 2.2. С поперечным разрывом диска 1. Разрыв педикулы и диска 2. Разрыв	В 3.1. Гиперэкстензия-подвывих 1. Без повреждения задней опоры 2. С повреждением задней опоры В 3.2. Гиперэкстензия

вколоченный перелом, верхний 2. Боковой клинообразный вколоченный перелом 3. Клинообразный вколоченный перелом, нижний А 1.3. Коллапс позвонка	ый перелом	3. Неполный взрывной перелом нижней части А 3.2. Взрывной перелом с раскалыванием 1. Взрывной перелом с раскалыванием, верхний 2. Боковой взрывной перелом с раскалыванием 3. Взрывной перелом с раскалыванием, нижний А 3.3. Полный взрывной перелом 1. Раздробленный взрывной перелом 2. Полный флекссионный взрывной перелом 3. Полный аксиальный взрывной перелом	В 1.2. С переломом типа А тела позвонка 1. Флексия-подвывих и перелом типа А 2. Передний вывих и перелом типа А 3. Флексия-подвывих\передний вывих с переломом суставных отростков и переломом типа А (флексия-спондилолиз)	pars Interarticularis и диска В 2.3. С переломом типа А тела позвонка 1. Перелом педикулы и перелом типа А 2. Перелом pars interarticularis (флексия-спондилолиз) и перелом типа А	ия-спондилолиз В 3.3. Задний вывих
Тип С. Повреждения передних и задних элементов с ротацией					
С1. Повреждения типа А (компрессионные повреждения с ротацией)	С2. Повреждения типа В с ротацией			С3. Ротационные скручивающие повреждения	

С 1.1. Ротационный клинообразный перелом С1.2. Ротационный перелом с расколом 1. Ротационный сагиттальный перелом с расколом 2. Ротационный коронарный перелом с расколом 3. Ротационный раздробленный перелом 4. Отделение тела позвонка С 1.3. Взрывной перелом с ротацией 1. Неполный взрывной перелом с ротацией 2. Ротационный взрывной перелом с расщеплением 3. Полный ротационный взрывной перелом	С2.1-В1. повреждения с ротацией (флексивно-дистракционные повреждения с ротацией) 1. Ротационный флекссионный подвывих 2. Ротационный флекссионный подвывих с односторонним переломом артикулярного отростка 3. Односторонний вывих 4. Ротационный передний вывих без/с односторонним переломом артикулярного отростка 5. Ротационный флекссионный подвывих без/с односторонним переломом артикулярного отростка + перелом типа А 6. Односторонний вывих + перелом типа А 7. Ротационный передний вывих без/с переломом артикулярного отростка + перелом типа А С2.2-В2. повреждения с ротацией (флексивно-дистракционные повреждения с ротацией) 1. Ротационный поперечный двухколонный перелом 2. Односторонний флекссионный спондилолиз с разрывом диска 3. Односторонний флекссионный спондилолиз с переломом типа А С2.3.-В3. повреждения с ротацией (гиперэкстензия - ротационные скручивающие повреждения) 1. Ротационный вывих-гиперэкстензия с/без перелома задних элементов позвоночника 2. Односторонняя гиперэкстензия-спондилолиз 3. Задний вывих с ротацией	
--	---	--

Данная классификация наиболее полно отражает морфологию повреждений грудных и поясничных сегментов, поскольку она универсальна для данного вида травм и составлена по принципу классификации АО переломов длинных трубчатых костей [9, 26].

Диагностика. При выявлении у пациентки постменопаузального возраста компрессионных изменений позвоночника или типичных переломов конечностей в первую очередь необходимо исключить остеопороз [29, 31]. С диагностической целью используют методы, позволяющие оценить архитектуру костной ткани и степень ее насыщенности кальцием, а также обнаружить биохимические маркеры поражения костей. Наиболее информативными являются:

- *Денситометрия.* Современные двухэнергетические рентгеновские остеоденситометры с высокой точностью определяют, насколько снижена плотность костной ткани. С их помощью легко оценивать минерализацию «маркерных» костей (предплечья, тазобедренного сустава, поясничных позвонков) и всего организма. Метод применим для диагностики ранних стадий постменопаузального остеопороза. Вместо классического двухэнергетического исследования может выполняться ультразвуковой скрининг плотности костей (эходенситометрия), КТ-денситометрия [3, 12].
- *Биохимическое исследование крови.* В ходе лабораторных анализов определяют содержание кальция, фосфора и некоторых специфических маркеров, свидетельствующих о нарушении ремоделирования костей. При усилении возрастной костной резорбции повышается уровень щелочной фосфатазы, остеокальцина в крови, дезоксипиридонолина в моче. При соотношении с экскрецией креатинина достаточно специфичным является определение кальция в моче, содержание которого повышается при усилении резорбтивных процессов в костной ткани [8, 13, 32, 85].
- *Анализ содержания гормонов.* Поскольку постменопаузальный остеопороз патогенетически связан с возрастным гормональным дисбалансом, показательным для диагностики является исследование уровня тиреокальцитонина (ТКТ) и паратрина (ПТГ). При инволютивном нарушении резорбции костей уменьшается концентрация кальцитонина в крови, при этом уровень паратиреоидного гормона остается нормальным или пониженным. Контрольное исследование содержания половых гормонов подтверждает естественную возрастную гипоестрогению [10, 45, 49, 58, 59].

Дифференциальная диагностика проводится с сенильным и вторичным остеопорозом, злокачественными костными опухолями и метастазами в кости, миеломной болезнью, фиброзной дисплазией, болезнью Педжета, обычными травматическими переломами, сколиозом, остеохондропатией позвоночника, периферической нейропатией [37, 60, 62, 79].

Лечение постменопаузального остеопороза. Основной целью терапии является предотвращение возможных переломов за счет улучшения минерализации и архитектоники костей с одновременным повышением качества жизни пациенток [1, 45, 75]. Для этого применяется комплексная антиостеопоротическая терапия, направленная на различные звенья патогенеза заболевания. Стандартная схема лечения остеопороза, вызванного постменопаузальными изменениями в организме женщины, включает следующие группы препаратов:

- *Ингибиторы костной резорбции.* Эстрогены, их комбинации с прогестинами или андрогенами предотвращают преждевременное разрушение костей и рекомендуются при сохранении климактерических проявлений в первые годы постменопаузы [41, 63, 82, 83]. При наличии противопоказаний или отказе пациентки от приема половых гормонов возможна их замена фитоэстрогенами, селективными модуляторами эстрогенной активности или рецепторов к эстрогенам [12, 48, 75]. Кроме заместительной гормонотерапии эффект замедления резорбции оказывают кальцитонин, бисфосфонаты, препараты стронция [13, 44, 49, 57].
- *Стимуляторы образования костей.* Усилению остеогенеза способствует назначение паратиреоидного гормона, анаболических стероидов, андрогенов, соматотропина, фторидов [20, 25, 82, 83]. Ускоренное ремоделирование костей при применении этих лекарственных средств достигается за счет активации остеобластов, усиления анаболических процессов, стимуляции гидроксилирования. Следует учитывать, что при постменопаузальных расстройствах применение таких препаратов ограничено рядом противопоказаний и возможных осложнений [75].
- *Средства многопланового действия.* Минерализация и архитектоника костной ткани улучшается при приеме препаратов кальция, особенно в комбинации с витамином D, что позволяет относить такие средства к категории базовых [15, 29, 75]. Разносторонний эффект на процессы остеогенеза и разрушения костей также оказывают оссеино-гидроксилатный комплекс и

флавоновые соединения, которые при минимальной вероятности осложнений эффективно тормозят функцию остеокластов, ответственных за резорбцию и деминерализацию, стимулируя остеобластный остеопоз [50, 57].

Результативное лечение остеопороза у женщин постменопаузального возраста невозможно без коррекции образа жизни и диеты. Пожилым больным рекомендованы умеренные физические нагрузки с исключением падений, подъема тяжестей, резких движений. В рацион необходимо добавить продукты, богатые кальцием, — молоко, творог, твердый сыр, бобовые, рыбу, другие морепродукты, отказавшись от злоупотребления кофе и спиртными напитками [12, 62, 83].

Профилактика остеопороза. Хотя постменопаузальный остеопороз является прогрессирующим заболеванием, регулярное поддерживающее лечение и здоровый образ жизни позволяют существенно уменьшить вероятность переломов.

Цель профилактики остеопороза — сохранение плотности костной ткани и предупреждение переломов [17, 86].

Первичная профилактика направлена на создание и поддержку прочности скелета в различные периоды жизни женщины (в период интенсивного роста и формирования пика костной массы, во время беременности и лактации, в постменопаузальный период).

Первичная профилактика включает:

- Здоровое питание (продукты с высоким содержанием кальция, исключение избыточного потребления белка).
- Активный образ жизни и регулярные физические упражнения.
- Поддержание оптимальной массы тела.
- Адекватное потребление кальция (до 1000 мг/сут) и витамина D (400 МЕ/сут) начиная с раннего детства.
- Обеспечение организма кальцием в период беременности и лактации (1200 мг/сут).
- Обеспечение организма кальцием (1000 мг/сут) и витамином D (800

МЕ/сут) в пери и постменопаузе.

- Здоровый образ жизни (исключение курения, потребления алкоголя, злоупотребления кофе, голодания и несбалансированного питания) [1, 13, 74].
- Достаточное пребывание на солнце [15, 28, 77, 86].

Вторичная профилактика [17, 30] направлена на предупреждение переломов при уже развившемся остеопорозе:

- Использование адекватных доз препаратов кальция и витамина D.
- Коррекция эстрогендефицитных состояний (аменорея, хирургическая и естественная менопауза, химиотерапия, лучевая терапия на область малого таза) с использованием ЗГТ как первой линии профилактики постменопаузального остеопороза.

- Использование негормональной лекарственной терапии остеопороза.
- Профилактика падений.
- Использование протекторов бедра, корсетов.
- Коррекция состояний и заболеваний, повышающих риск падений.
- Терапия состояний, отрицательно влияющих на костный метаболизм.
- Здоровый образ жизни, включающий умеренные физические нагрузки, сбалансированное питание, исключение вредных привычек.

1.2. Вопросы прогнозирования при остеопоротических переломах костей скелета

Согласно прогнозу Международного фонда по остеопорозу, распространенность остеопоротических переломов через несколько лет может возрасти на 23% [4]. Данное обстоятельство требует поиска новых методологических подходов к проведению прогнозирования остеопоротических переломов.

Известен способ прогнозирования развития остеопороза у женщин с первичным гипотиреозом, основанный на определении таких факторов риска, как: масса тела ниже 62 кг, индекс массы тела ниже 25 кг/м^2 , наличие переломов

в анамнезе, ранняя менопауза, продолжительность менструального периода в жизни женщины менее 30 лет, состояние постменопаузы, суточная доза левотироксина более 100 мкг, длительность приема тиреоидных гормонов более 5 лет (Пат. 2270612 Рос. Федерация: МПК А61В 10/00. Способ прогнозирования развития остеопороза у женщин с первичным гипотиреозом / Л.В. Меньшикова, О.А. Щеголева, И.М. Михалевич; правообладатель Щеголева О.А. (RU). - №2004119998/14; заявл. 30.06.04; опубл. 27.02.06, Бюл. 6. - 7 с). В этом методе после определения факторов риска проводят расчет коэффициентов F_1 и F_2 по формулам. В случае если значения F_1 выше F_2 , прогнозируется высокий риск, если F_1 ниже F_2 , - низкий риск развития остеопороза.

Широкое распространение получил способ прогнозирования переломов у мужчин и женщин в ближайшие 10 лет на основании алгоритма ФРАКС (FRAX) (Kanis J.A., Oden A., Johansson H., Borgstrom F., Strom O., McCloskey E.V. FRAX, a new tool for assessing fracture risk: clinical applications and intervention thresholds // Medicographia. 2010. V. 32. №1. P. 33-40). ФРАКС - это реализованный на веб-сайте метод, интегрирующий оценку клинических факторов риска, таких как возраст, пол, индекс массы тела, и некоторых дихотомических переменных (например, перелом в анамнезе, курение, лечение кортикостероидами, ревматоидный артрит, семейный анамнез, злоупотребление алкоголем), с учетом минеральной плотности костной ткани (МПК), так и без нее. В моделях используется регрессия Пуассона для вычисления рисков смерти или перелома в зависимости от исходных данных, а конечный результат выводится в виде 10-летних вероятностей событий (т.е. перелома бедра, основного остеопорозного перелома [бедра, позвоночника, плеча или предплечья]). Эти модели более точно настроены для ряда стран, которые предоставили эпидемиологические данные по переломам. Основные области применения ФРАКС включают выявление пациентов, нуждающихся в определении МПК и медикаментозном лечении (в ряде случаев для этого достаточно данных о клинических факторах риска) [14, 40, 46].

Как показали дальнейшие исследования, система FRAX оказалась

неинформативна у пациентов, которым уже проводилась коррекция остеопоротических изменений. Кроме того, данная прогностическая система не учитывает другие немаловажные факторы переломов [14, 47].

Описан способ прогнозирования вероятности возникновения остеопоротических переломов, основанный на формировании прогностической модели, которая разработана по результатам исследования трех локусов кандидатного гена - COL1A1 (Пат. 2526189 Рос. Федерация: МПК G01N 33/50. Способ прогнозирования риска возникновения переломов / Д.Д. Надыршина, Р.И. Хусаинова, Л.И. Селезнева, Р.Я. и др.; Правообладатель ФГБОУ ВПО «Башкирский государственный университет (RU), ООО «Академические инновационные технологии» (RU), ФГБУН «Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра РАН (RU). - №2012140862/15; заявл. 24.09.12; опубл. 27.03.14, Бюл. 9. - 13 с.). Способ предусматривает выделение ДНК методом полимеразной цепной реакции из лейкоцитов периферической венозной крови и генотипирование 3 полиморфных вариантов - 1997G>T (g.3011T>G, rs1107946), - 1663IndelT (g.3344_3345delTT, rs2412298) и +1245G>T (с. 104-441G>T (rs1800012), расположенных в регуляторном регионе гена COL1A1. При идентификации сочетания генотипов: 1997*G*T/-1663*I*D/+1245*G*T прогнозируют категорию лиц с повышенным риском развития возникновения переломов.

Недостатком данного способа является отсутствие учета снижения показателей минеральной плотности кости, как наиболее важного предиктора остеопоротических переломов.

В литературе встречаются публикации, посвященные оценке риска переломов с учетом минеральной плотности трабекулярной кости [66]. В то же время прочность кости во многом обусловлена ее кортикальной (компактной) частью [54].

Известен способ прогнозирования остеопоротических переломов позвоночника, при котором помимо таких факторов риска, как: вес женщины менее 60 кг; рост выше 160 см; индекс массы тела менее 25 кг/м²; тяжелый

физический труд до 25 лет и после 50 лет; хирургическая менопауза; одиночество, дополнительно оценивают минеральную плотность костной ткани (МПК шейки бедренной кости менее $0,800 \text{ г/см}^2$, позвонков - менее $0,900 \text{ г/см}^2$) (Пат. 2465832 Рос. Федерация: МПК А61В 10/00. Способ прогнозирования остеопоротических переломов позвоночника у женщин старше 50 лет. [Текст] / Ю.О. Варавко, Л.В. Меньшикова, Л.С. Дац и др.; Правообладатель Государственное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования "Иркутский государственный институт усовершенствования врачей Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию" (RU). - №2011131274/14; заявл. 26.07.11; опубл. 10.11.12, Бюл. 31. - 9 с.). В этом методе 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.

К недостаткам данного метода относится то, что оценка риска переломов основана на измерении двухмерной минеральной плотности кости. Это не позволяет учитывать объемную структуру костной ткани и проводить оценку уровня минеральной плотности трабекулярной и кортикальной кости позвонков по отдельности, что отражается на точности прогнозирования.

Описан способ определения риска переломов позвонков путем оценки минеральной плотности трабекулярной кости и кортикального индекса поясничных позвонков (Абдрахманова Ж.С. Костная денситометрия и компьютерная томография в оценке пороговых значений минеральной плотности тел позвонков как фактора риска их переломов.: автореф. дис. канд. мед. наук (14.00.19 - лучевая диагностика, лучевая терапия) / Ж.С. Абдрахманова; рук. работы Р.И. Рахимжанова. - Томск, 2006. - 19 с.). Расчет кортикального индекса (КИ) переднего и бокового отделов тела позвонка проводился по формулам:

передний $KI_1 = ШКС_1/d_1$, боковой $KI_2 = ШКС_2M_2$, где $ШКС_1$ - ширина кортикального слоя в переднем отделе, $ШКС_2$ - ширина кортикального слоя в боковом отделе; d_1 - продольный и d_2 - сагиттальный диаметры тела позвонка. В представленной работе были выявлены пороговые значения МПК переднего, среднего и заднего отделов тел позвонков, при которых наиболее вероятен риск возникновения переломов.

Недостатком данного метода является использование с целью определения минеральной плотности кости единиц Хаунсфилда, так как согласно общепринятым международным рекомендациям МПК необходимо определять в $мг/см^3$ [36]. Данное обстоятельство затрудняет универсальность оценки показателей. Вторым недостатком является отсутствие измерения минеральной плотности кортикальной кости, от уровня которой во многом зависит вероятность перелома. Третьим недостатком является отсутствие билатеральной оценки МПК позвонка, что позволило бы оценить асимметрию распределения минеральной плотности - признак остеопоротических изменений.

Имеется способ, в котором повышение точности и информативности прогнозирования вероятности развития остеопоротических переломов позвонков у женщин в постменопаузальном периоде осуществляется за счет комплексного исследования минеральной плотности трабекулярной, кортикальной кости и индексов билатеральной асимметрии МПК поясничных позвонков [27]. Способ основан на использовании костной денситометрии позвоночника методом количественной компьютерной томографии. При этом оценивают минеральную плотность (МПК) трабекулярной (X_1) и кортикальной (X_2) кости II-IV поясничных позвонков, исключая позвонки, имеющие признаки перелома, а также рассчитывают индексы билатеральной асимметрии МПК трабекулярной (X_3) и кортикальной кости (X_4). Единицы измерения МПК - $mgCa-NA/ml$ или $мг/см^3$.

Комплексная оценка МПК позволяет достигать высокой точности и информативности способа. На основании данных факторов была построена модель бинарной логистической регрессии, позволяющая оценивать вероятность

остеопоротических переломов:

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

где P - прогностическая вероятность возможности наступления переломов при заданных значениях факторов: X_1 , X_2 - показатели минеральной плотности соответственно трабекулярной и кортикальной кости II-IV поясничных позвонков, выраженные в mgCa-HA/ml или в мг/см³, X_3 и X_4 - показатели индексов билатеральной асимметрии минеральной плотности трабекулярной и кортикальной кости. Показано, что чем ниже значения показателей минеральной плотности трабекулярной и кортикальной кости и выше индексы билатеральной асимметрии МПК, тем более вероятен риск возникновения перелома.

Проведенный ROC-анализ позволил подобрать наиболее подходящий порог отсечения, равный 0,371, при котором чувствительность модели равна Se=0,778, а специфичность модели равна Sp=0,867. На основании полученных данных были сформированы диапазоны качественной оценки риска наступления переломов. Значение вероятности остеопоротических переломов позвонков изменяется в пределах от 0 до 1. Если прогностическая вероятность больше 0,5, то пациент будет отнесен к группе пациентов с высоким риском возникновения перелома, если прогностическая вероятность находится в пределах от 0,5 до 0,371, риск переломов оценивается как средний, и, если менее 0,371, - как низкий.

Построенная модель прогнозирования вероятности переломов позвонков у женщин поясняется примерами.

Пример 1. У пациентки, 67 лет, при проведении ККТ-денситометрии были получены следующие результаты: МПК трабекулярной кости - 50,7 мг/см³, МПК кортикальной кости - 196,9 мг/см³, индекс билатеральной асимметрии МПК трабекулярной кости - 1,69, индекс билатеральной асимметрии МПК кортикальной кости - 1,66. В результате прогностическая вероятность составила - 0,905. Риск остеопоротического перелома позвонков оценивается как высокий.

Пример 2. Пациентка, 65 лет. Проведена трехмерная денситометрия: МПК

трабекулярной кости - 89 мг/см^3 , МПК кортикальной кости - 157 мг/см^3 , индекс билатеральной асимметрии МПК трабекулярной кости - 1,44, индекс билатеральной асимметрии МПК кортикальной кости - 1,49. В результате прогностическая вероятность составила - 0,465. Риск остеопоротического перелома позвонков оценивается как средний.

Пример 3. Пациентка, 52 лет. Показатели трехмерной денситометрии составили: МПК трабекулярной кости - 114 мг/см^3 , МПК кортикальной кости - 217 мг/см^3 , индекс билатеральной асимметрии МПК трабекулярной кости - 1,14, индекс билатеральной асимметрии МПК кортикальной кости - 1,29. В результате прогностическая вероятность составила - 0,026. Риск остеопоротического перелома позвонков оценивается как низкий.

Известен иммунный способ дооперационного прогнозирования замедленного формирования костного регенерата [22]. В способе определяют концентрацию Ig A. При величине Ig A более $3,5 \text{ г/л}$ прогнозируется замедленная консолидация, а при значениях $3,5$ и менее – нормальная консолидация костной ткани (диагностическая ошибка составляет 5 %). Достоинствами способа являются: высокая степень прогноза (95 % случаев можно прогнозировать правильно). Недостатками данного способа являются: необходимость взятия венозной крови для исследования; необходимость автоматического определения концентрации Ig A (с использованием наборов реагентов и специального иммунологического или биохимического анализатора); длительность процедуры определения концентрации (не меньше 2-х часов); прогнозирование замедленной консолидации только при дистракционном остеогенезе, тогда как в ряде случаев лечение проводится также и в условиях стабильного остеосинтеза.

Известен также способ прогнозирования замедленной консолидации в лечении повреждений нижней челюсти, включающий определение до операции количества лимфоцитов и при значениях $1,89 \pm 0,09 \cdot 10^9/\text{л}$ прогнозируется нормальная регенерация, а при величине $2,09 \pm 0,20 \cdot 10^9/\text{л}$ – замедленная регенерация нижней челюсти [67]. Достоинствами способа являются: скорость определения показателя (менее 1 минуты); возможность малоинвазивного

вмешательства (взятие капиллярной крови). Недостатками данного способа являются: использование для прогнозирования замедленной консолидации нижней челюсти, а не позвоночника; неизвестная точность прогнозирования; перекрывающиеся диапазоны значений для прогнозирования замедленной и нормальной консолидации костной ткани ($1,89-1,98 \cdot 10^9/\text{л}$ – при установлении значения из данного диапазона – невозможно прогнозировать возникновение осложнения).

1.3. Лечение компрессионных переломов позвоночника

Неосложнённые компрессионные переломы 1 степени обычно лечатся консервативным путем, тогда как для устранения переломов 2 и 3 степени требуется хирургическое вмешательство [1, 7, 9]. Независимо от выбора тактики лечения, больным назначается медикаментозная терапия, направленная на укрепление костей, разрушенных остеохондрозом. Она включает прием препаратов кальция, терапию ультрафиолетом и специальную диету [3, 13, 75].

При остеопорозе большое значение отводится диете. Диета при остеопорозе заключается в насыщении рациона продуктами, содержащими в повышенных количествах кальций, фосфор и другие микроэлементы. Это: кисломолочные продукты; овсяная, гречневая каши; бобовые; морепродукты и рыба; овощи [12, 79]. Отказ от жирной и высококалорийной пищи, а также от алкоголя, крепкого чая и кофе.

В большинстве случаев хирургическое лечение компрессионных переломов осуществляется методами чрескожной хирургии [1, 65, 72]. Эти методы отличаются высокой безопасностью и эффективностью, выполняются через точечные проколы мягких тканей и не приводят к образованию существенных косметических недостатков. В более сложных случаях, когда компрессионный перелом сопровождается развитием нестабильности позвонков или неврологических нарушений применяется транспедикулярная фиксация [26, 72].

Консервативное лечение компрессионного перелома позвоночника.

Первым этапом лечения часто выступает скелетное вытяжение, позволяющее увеличить расстояние между позвонками, что способствует нормализации положения сдавленного позвонка. Сразу же после этого позвоночник фиксируют с помощью гипсовой повязки, ортопедического корсета или реклинатора. Первое время пациент должен придерживаться строгого постельного режима, причем матрас заменяют жестким щитом или устанавливают специальный ортопедический матрас с высокой степенью жесткости. Все это время больной принимает индивидуально подобранные лекарственные средства, а затем ему назначается ЛФК и физиотерапия [1, 7, 9, 13, 26, 72].

Медикаментозная терапия. Первоначальной задачей медикаментозного лечения является устранение болевого синдрома. С этой целью пациенту вводятся обезболивающие средства и выполняются новокаиновые блокады [1, 75, 88]. В отдельных случаях боли настолько сильные, что для их купирования применяются наркотические обезболивающие. При переломах позвоночника, случившихся на фоне остеохондроза, боли часто становятся хроническими и с ними не всегда удается справиться современными обезболивающими средствами. Также пациентам назначаются: кортикостероиды – предназначены для купирования выраженного воспалительного процесса; антибиотики – используются при развитии или высоком риске развития инфекционных осложнений, пневмонии и других заболеваний, часто возникающих у лежачих больных; иммуномодуляторы – способствуют укреплению иммунитета и естественных защитных сил организма; хондропротекторы – препараты, обещающие улучшить течение регенеративных процессов; препараты кальция, фосфора, витамина D – способствуют укреплению костной ткани, скорейшему сращиванию перелома и уменьшению риска его повторного появления [15, 57, 83, 89]. Для каждого пациента препараты подбираются отдельно на основании его состояния. Также индивидуально рассчитывается продолжительность их приема. ЛФК

Лечебная физкультура – обязательная составляющая консервативного

лечения и последующей реабилитации. Буквально, с первых дней лечения назначается дыхательная гимнастика, которая помогает поддерживать тонус мышц. Все упражнения выполняются под наблюдением специалиста с постепенно увеличивающейся интенсивностью. Затем переходят к активным упражнениям в положении лежа. Еще немного позже к ходьбе и выполнению упражнений из вертикального положения. На каждом этапе нагрузка и продолжительность занятий наращивается постепенно с учетом особенностей физической подготовки больного, характера имеющейся травмы и особенностей восстановления [12, 44]. Регулярные занятия ЛФК помогают сохранить тонус мышц, разрабатывают суставы и позволяют избежать застойных явлений. Они являются профилактикой пролежней и активизируют всасывание кальция из пищи и получаемых препаратов, что крайне важно при остеопорозе [12, 56].

Физиотерапия. Физиотерапевтические процедуры способствуют скорейшей регенерации позвонков, уменьшают отечность, боли и активизируют обмен веществ в области воздействия [3, 56,88]. Как правило, больным назначается 10–12 сеансов: УФО; УВЧ; ультразвуковой терапии; рефлексотерапии; электрофореза с препаратами кальция и фосфора; парафиновых и озокеритовых обертываний и пр. Изначально процедуры проводят через гипс или корсет, но впоследствии переходят к оказанию прямого воздействия. Продолжительность каждого сеанса физического воздействия колеблется от 10 до 15 минут. Практически одновременно с физиотерапией начинают проводить массаж. Изначально зону поражения вовсе не задействуют, а работают с конечностями и другими частями тела. Но по мере восстановления специалист начинает осторожно прорабатывать мышцы в проекции пораженного позвонка, что усиливает их тонус, способствует восстановлению гибкости позвоночника и уменьшению болей [83].

Хирургическое лечение компрессионного перелома позвоночника. Проведение операции показано при: компрессионных переломах 2 и 3 степени; отсутствии эффекта от консервативного лечения; нестабильности позвоночника; образовании острых осколков; поражении нервных корешков или спинного

мозга [26, 72]. Вертебропластика – простая в выполнении, безопасная чрескожная операция, отличающаяся высокой эффективностью. Она подразумевает наполнение тела сломанного позвонка специальным композитным составом, названным костным цементом, который быстро затвердевает и обеспечивает позвонку высокую прочность и устранение риска его перелома в дальнейшем [56]. Сегодня вертебропластика, несмотря на все свои достоинства, наиболее часто применяется именно для лечения компрессионных переломов, возникших на фоне остеопороза. Операция выполняется под местной анестезией и заключается во введении пункционной иглы в тело позвонка под рентген-контролем. Затем готовят костный цемент и нагнетают его через иглу в позвонок. Поскольку в состав композитного материала входит рентген-контрастное соединение, нейрохирург может четко контролировать количество введенного костного цемента и степень наполнения позвонка. Состав затвердевает в течение 10 минут, после чего иглу удаляют, а место ее введения закрывают стерильной повязкой. Используемый костный цемент полностью биосовместим и обладает необходимой вязкостью для предотвращения его вытекания за пределы поврежденного позвонка. Именно это является основной опасностью операции, поскольку застывшие твердые конгломераты могут вызывать компрессию нервов и стеноз позвоночного канала. Но при должной квалификации нейрохирурга подобных осложнений удастся избежать. Они наблюдаются только в 3% случаев и обычно устраняются посредством медикаментозной терапии [65, 72]. Но процедура может быть проведена только при компрессионных переломах с уменьшением высоты позвонка менее чем на 70%. В остальных случаях показана кифопластика [55, 26].

Кифопластика. Эта чрескожная операция полностью аналогична вертебропластике за одним исключением – перед введением костного цемента в позвоночник внедряют специальный баллон. Посредством заполнения его физиологическим раствором удастся восстановить нормальные размеры позвонка и только после этого наполнить его костным цементом и тем самым

зафиксировать в нужном состоянии. Подобное дает существенные преимущества: возможность проведения при снижении высоты позвонка более чем на 70%; уменьшение риска вытекания цемента за пределы позвонка; возможность устранения кифотической деформации позвоночника [65]. Кифопластика проводится под общим наркозом, поэтому она требует более серьезной подготовки. При тяжелых заболеваниях сердца, почек и некоторых других она не может выполняться в силу обусловленных ими высоких интраоперационных рисков [72].

Транспедикулярная фиксация. Методика транспедикулярной фиксации применяется в осложненных случаях [26, 65]. Она показана при сдавливании нервных корешков или стенозе позвоночного канала фрагментами позвонка, а также развитии нестабильности позвоночника [65, 72]. Операция более травматичная, чем предыдущие, поскольку выполняется через классический разрез. Но она дает нейрохирургу возможность визуально оценить состояние позвонка, освободить зажатые его частями нервы и устранить риск повреждения спинного мозга. Хирургическое вмешательство проводится под общим наркозом и подразумевает оголение остистых отростков и дуг позвонков с последующей установкой титановых винтов и пружинистых штанг, которые формируют единую конструкцию. Каждый позвонок имеет суставные и поперечные отростки. Винты монтируются строго в точку их пересечения после просверливания отверстия специальным зондом. Как только все винты будут установлены, в присутствующие в их головках отверстия вводятся штанги, соединяя конструкцию воедино и обеспечивая равномерное распределение нагрузки при физической активности на все ее составляющие. Поскольку титан является высокопрочным и при этом инертным металлом, такие конструкции способны служить пациентам до конца жизни и не вызывать никаких осложнений [26, 65].

Основная опасность компрессионных переломов при остеопорозе кроется в слабости их проявления. Поэтому больные не всегда своевременно обращаются за медицинской помощью. Это приводит к деформации позвоночного столба,

развитию неврологических осложнений, даже если изначально перелом был неосложненным. Подобное может провоцировать: сегментарную нестабильность позвонков; кифотическую деформацию (образование горба); сколиоз; радикулит; стойкие двигательные нарушения, вплоть до паралича; остеохондроз, протрузии и грыжи межпозвоночных дисков; образование костноструктурных мозолей; нарушение работы внутренних органов, в частности ЖКТ и мочеполовой системы [26, 69, 70].

Реабилитация. Компрессионные переломы позвоночника, особенно возникшие на фоне остеопороза, являются серьезными травмами, которые требуют комплексной реабилитации, независимо от характера проводимого лечения [7, 17, 73]. В легких случаях больные полностью восстанавливаются через 6 месяцев, но в тяжелых случаях реабилитационный период может растянуться до 1,5 и более лет [4, 9, 76]. Если имела место травма спинного мозга и нервных корешков, иногда не удается добиться полноценного восстановления или человек остается инвалидом. В течение реабилитационного периода пациентам может быть показано продолжение медикаментозной терапии, направленной на повышение уровня кальция в организме, ЛФК, а также физиотерапия [12, 13, 79]. Важно избегать серьезных физических нагрузок, резких движений и много отдыхать.

Регулярные занятия ЛФК помогают укрепить мышечный корсет, который служит поддержкой позвоночнику. Это не только позволит избежать появления болей после травмы, но и является профилактикой новых компрессионных переломов, ведь остеохондроз не исчезает спонтанно [13]. Также упражнения способствуют восстановлению прежней подвижности и гибкости позвоночника, поэтому, чем более ответственно больной относится к своему здоровью, тем быстрее он возвращается к нормальному состоянию и восстанавливает былую трудоспособность. Величина нагрузки для каждого больного подбирается индивидуально. Первые занятия проводятся под контролем специалиста, и только если он видит, что пациент освоил методику выполнения всех упражнений, разрешает заниматься дома самостоятельно. Параллельно с

занятиями ЛФК проводятся курсы физиотерапии. Обычно пациентам назначается УФО, электрофорез и массаж. По окончании реабилитации больным настоятельно рекомендуют санаторно-курортное лечение, причем неоднократное. Поскольку полностью решить проблему остеопороза, особенно у людей пожилого возраста, невозможно, регулярное пребывание под контролем специалистов и получение профилактического лечения позволяет избежать компрессионных переломов и связанных с ними осложнений в дальнейшем [14, 21].

Исследования свидетельствуют, что от быстроты начала лечения во многом зависит исход компрессионного перелома. При 1 степени травмы больные имеют все шансы на полное и быстрое восстановление. Но при компрессионных переломах 2 и 3 степени существует высокая вероятность сохранения хронических болей и остаточной неврологической симптоматики.

Таким образом, недостаточно изучены патогенетические особенности костного метаболизма при остеопоротических переломах у женщин в постменопаузальном периоде. Описанные нами способы прогнозирования остеопоротических переломов костей скелета дают возможность с высокой достоверностью оценить вероятность возникновения остеопоротических переломов и проводить своевременную профилактику данного вида осложнений остеопороза. Однако не все методы удобны для практического применения. На наш взгляд, в прогностических методах недостаточно учитываются факторы костного метаболизма, а также слабо представлен комплексный учет некоторых простых и информативных клинических показателей, отражающих наиболее важные звенья патогенеза остеопоротических переломов. Недостаточно разработаны вопросы прогнозирования осложненного течения переломов после оперативного лечения, прогнозирования нестабильности, местных инфекционных осложнений.

Недостаточная изученность патогенеза остеопоротических переломов позвоночника у женщин в постменопаузе и усовершенствование методов их прогноза, профилактики и лечения представляет важную научную и социальную задачу и служит побудительным мотивом для выполнения данной работы.

РАЗДЕЛ II

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Нами были изучены результаты лечения 322 женщин с постменопаузальным остеопорозом, которые находились на стационарном лечении в клинике нейрохирургии НИИ травматологии и ортопедии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького и Республиканского травматологического центра МЗ ДНР за период 2010–2019 гг.

Для уточнения роли ПТГ в патогенезе переломов позвонков у женщин с постменопаузальным остеопорозом изучены показатели метаболизма костной ткани в сыворотке крови у 139 женщин в возрасте от 50 до 65 лет (рис. 2.1).

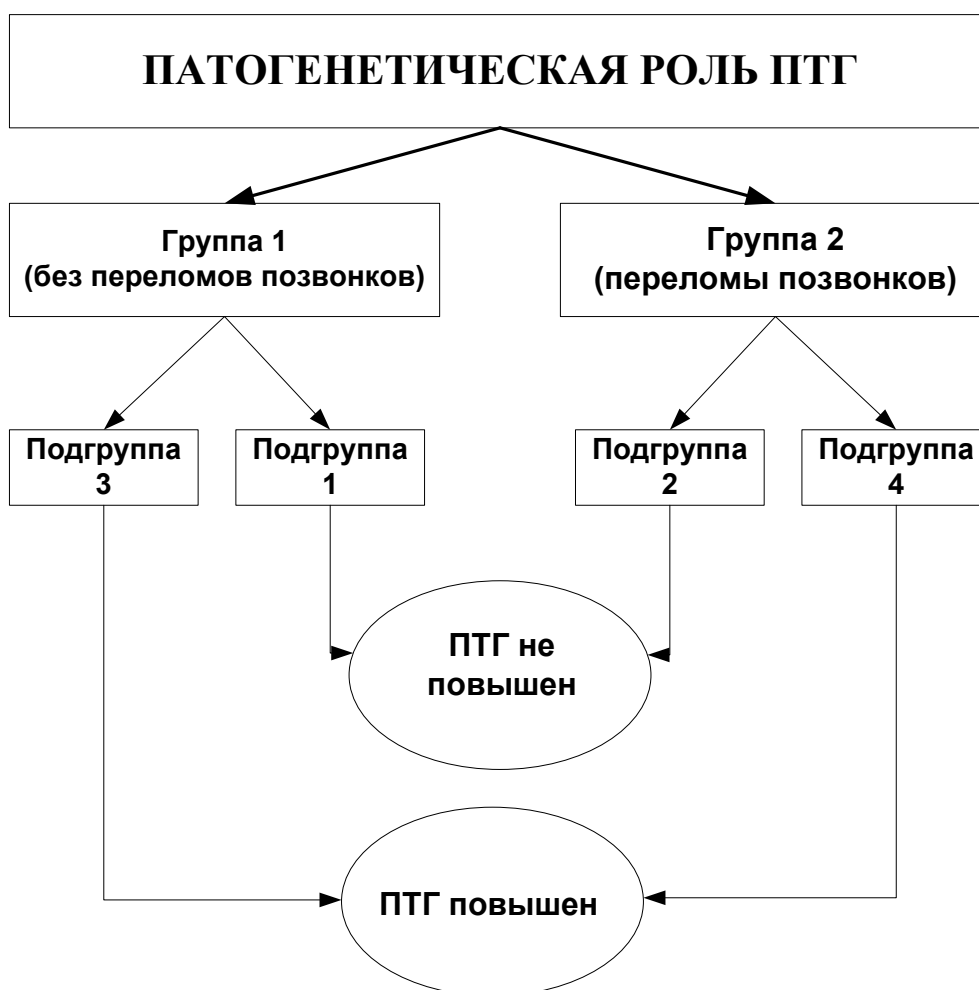


Рис. 2.1. Структура исследования для выявления патогенетической роли ПТГ в развитии остеопоротических переломов.

Средний возраст обследованных женщин составил $58,3 \pm 4,8$ лет. Продолжительность периода менопаузы к моменту забора крови составила в среднем $8,7 \pm 5,9$ лет. У всех обследованных женщин состояние минеральной плотности костной ткани (МПКТ) диагностировали по данным рентгеновской абсорбциометрии и трактовали как остеопороз при T (L2-L4) $< -2,5$ [18]. Все женщины с первичным остеопорозом были разделены на две группы. В первую группу (n=76) вошли пациентки без переломов позвонков, во вторую (n=63) – с переломами позвонков. Для выявления роли ПТГ в патогенезе остеопоротических переломов позвонков каждая группа пациентов была разделена на две подгруппы. В первую подгруппу вошли пациентки с нормальными значениями ПТГ и без переломов (n=32). Во вторую подгруппу – с нормальным уровнем ПТГ, но с переломами позвонков (n=23). В третью подгруппу включены женщины с повышенным уровнем ПТГ и без переломов позвонков (n=44). В четвертую группу – с повышенным уровнем ПТГ и с переломами позвонков (n=40).

У всех женщин с переломами позвонков травма локализовалась в грудопоясничном отделе позвоночника. По механизму травмы преобладали низкоэнергетические повреждения – 85,7%, когда перелом происходил под влиянием незначительной нагрузки (чаще падения). У 9 женщин повреждения были высокоэнергетическими при ДТП (травма внутри автомобиля). У всех пациенток имелся выраженный болевой синдром. Неврологические нарушения, как следствие остеопоротических переломов позвонков, были выявлены у 40 женщин (63,5%). Данные нарушения были представлены радикулярным болевым синдромом с уровня перелома (49,2%), а у 9 (14,3%) больных отмечались явления нижнего парапареза с чувствительными расстройствами.

В контрольную группу (n=20) включены женщины без постменопаузального остеопороза, средний возраст которых составлял $57,9 \pm 6,8$ лет и с продолжительностью постменопаузального периода $9,0 \pm 5,3$ лет. Состояние МПКТ у них по T – критерию (L2-L4) было равно – $0,5 \pm 0,8$.

При разработке метода прогнозирования остеопоротических переломов позвоночника по отдельным клиническим, лучевым и лабораторным критериям

нами были использованы данные двух групп пациентов с остеопорозом (n=139) и группы контроля (n=20) - всего 159 человек.

Пациентам второй группы (n=63), были выполнены различные операции в связи с переломами позвоночника (применялась тактика устранения деформации с фиксацией поврежденного сегмента позвоночника с использованием транспедикулярных винтов). В этой группе больных в зависимости от продолжительности консервативного (медикаментозного) лечения нами были изучены особенности костного метаболизма.

В послеоперационном периоде комплексная фармакотерапия включала в себя:

- препараты кальция – с дозой кальция 0,5 г/сутки;
- активные метаболиты витамина D – с дозой витамина D 800 ME/сутки;
- антирезорбент – Алеандронат в дозе 70 мг 1 раз в неделю, или Ибандронат в дозе 150 мг 1 раз в месяц;
- антиостеопоротическое средство с анаболической активностью Ранелат стронция в дозе 2 г (1 капсула) на ночь.

Все препараты больные должны были применять длительно – в течение года, приходя на контроль через 6 и 9 месяцев после выполнения операций. Во время контрольного посещения проводили комплексную оценку результатов лечения. Результаты лечения оценивали клинически по критериям купирования болевого синдрома и неврологических расстройств, по достижению стабильности на уровне перелома и состояния МПКТ (по данным лучевых методов исследования), а также по биохимической картине крови. Через 9 месяцев после оперативного лечения все больные были разделены на две подгруппы. В первую подгруппу вошли пациентки, у которых имелось не осложненное течение переломов позвоночника (n=34), во вторую подгруппу с нарушенной консолидацией (n=20). На основании сравнения биохимических показателей в подгруппах делали выводы о характере нарушения костного метаболизма и влияния на него фармакотерапии.

Для прогнозирования местных гнойно-воспалительных осложнений поле

оперативного лечения нами выполнено одноцентровое рандомизированное ретроспективное когортное клиническое исследование. Проведен анализ общеклинических, лучевых и лабораторных показателей у 183 женщин, получивших низкоэнергетическую травму с переломами позвонков (падение с высоты собственного роста) в возрасте от 50 до 65 лет. Средний возраст женщин составил $58,9 \pm 3,5$ лет. У всех пациентов была менопауза. Продолжительность периода менопаузы к моменту обследования составила в среднем $8,2 \pm 0,7$ лет. У женщин с переломами позвонков травма локализовалась в грудно-поясничном отделе позвоночника и сопровождалась выраженным радикулярным болевым синдромом, исходящим с уровня перелома позвонков.

Критериями включения были: первичные хирургические вмешательства на позвоночнике у женщин в постменопаузальном периоде с переломами позвонков, лечившихся в клинике НИИ травматологии и ортопедии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького и Республиканского травматологического центра МЗ ДНР за период 2010–2019 гг.

Критерии исключения: первичные хирургические вмешательства на позвоночнике у женщин с онкологической патологией, утрата связи с пациентами менее, чем через 12 месяцев после операции, их смерть в сроки менее 1 года после вмешательства.

Отдаленные результаты лечения оценивали через 12 месяцев после выполнения операций на позвоночнике, выявляя для разработки прогностического метода количественные характеристики факторов, связанных с состоянием здоровья и оперативного лечения пациентов. Не осложненное течение имело место у 115 человек, осложненное – у 68. У 86 (74,8%) пациентов травме предшествовал остеопороз.

2.2. Методы исследования

У всех пациентов проводился тщательный сбор анамнеза касательно низкотравматичных переломов в активный период заболевания. Низкотравматичным считался перелом кости, произошедший при падении с высоты собственного роста на ту же поверхность или меньшей травме. Все пациенты с подозрением на остеопоротический перелом тела позвонка были обследованы по определенной схеме с оценкой неврологического статуса и лабораторного исследования с индикацией показателей костного метаболизма.

Инструментальное обследование включало спондилографию, компьютерную томографию (КТ) области перелома, КТ или рентгеновскую денситометрию. На аппарате Axiom Icons R200 “Siemens” проводили рентгенологическое исследование в прямой и боковой проекциях грудного и поясничного отделов позвоночника Th4-L5. Переломы тел позвонков диагностировались на основании визуальной оценки рентгенограмм при снижении высоты тел позвонков (передней, средней и задней проекциях) на 20% и более [2, 12, 19, 29]. При необходимости обследование расширяли.

Остеопороз диагностировали в соответствии с рекомендациями группы ВОЗ (1994) по Т-критерию и официальными положениями международного общества клинической денситометрии - The International Society For Clinical Densitometry (2007).

МПКТ определяли с помощью рентгеновского денситометра «Hologec Discavery A/SL/B/C» (USA), характер переломов позвонков уточняли с помощью МРТ на аппарате «Magnetom Corcerto» (фирмы Simens, Германия) и компьютерной томографии на аппарате «Brilliance CT10 Slice» (фирмы Phillips).

Биохимические методы. Биохимические методики исследования выполняли на базе клинико-диагностической лаборатории «Биолайн». Для оценки метаболизма костной ткани в сыворотке крови женщин определяли уровень общего и ионизированного кальция, неорганического фосфора, магния, креатина, общего белка, холестерина [31, 32, 38]. Для выявления особенностей

ремоделирования костной ткани в сыворотке определяли концентрацию остеокальцина (ОК), С-терминальные телопептиды, образующиеся при деградации коллагена I типа (В-CrossLaps), активность общей щелочной фосфатазы [42]. Проводили также исследование ПТГ – и витамина 25(ОН)D в сыворотке крови [45, 49]. Исследования выполняли на автоматическом многоканальном биохимическом анализаторе HITACHI 911 производства «Roche Diagnostics», с использованием реагентов «Cormay» (Польша).

Для изучения показателей костного метаболизма осуществляли забор крови из кубитальной вены, утром, натощак, не менее, чем после 10-12 часового ночного голодания. Кровь центрифугировали, сыворотку крови хранили при температуре -38°C до проведения исследования.

Оценка качества жизни пациентов проводилась на основании валидизированного опросника EQ-5D, а также с использованием опросника ECOS 16, специально разработанного для оценки качества жизни пациентов с остеопорозом и переломами. Функциональные возможности пациентов исследовали с помощью функциональных тестов, используемых для оценки мышечной слабости: тест «подъема со стула», «встать и идти на время», тест – тандем на равновесие.

При проведении оперативного лечения и выборе его вариантов (рис. 2.2) мы использовали алгоритм, разработанный К.А. Бердюгиным (2013).



Рис. 2.2. Алгоритм применения транспедикулярной фиксации погружной конструкцией при переломах грудного и поясничного отделов позвоночника.

Учитывая опыт клиники нейрохирургии РТЦ ДНР в области лечения пациентов с переломами грудных и поясничных позвонков важно отметить, что методика транспедикулярной фиксации погружными фиксаторами оказалась наиболее эффективной и социально-адаптированной среди разных методов оперативного лечения пострадавших с переломами грудных и поясничных позвонков. Именно эта методика и была применена нами в настоящем исследовании.

2.3. Методы статистической обработки данных

Математическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакетов программ Microsoft Excel 2010, STATISTICA 10 (StatSoft Inc., USA), онлайн-калькулятора (<http://gen-exp.ru/calculatoror.php>).

Полученные данные были проверены на соответствие законам нормального (гауссовского) распределения с применением пакета программного обеспечения «Statistica 6,0 для Windows (Stat Soft», США). Результаты представлены в виде средней (M) и ее ошибки (m). При сравнении средних значений двух выборок использовался критерий Стьюдента (в случае нормального закона распределения анализируемых данных) либо критерий Вилкоксона (когда закон распределения отличался от нормального). При сравнении частоты встречаемости качественных признаков для двух выборок использовался критерий χ^2 . Во всех случаях достоверными считали отличия при уровне значимости $p < 0,05$.

Для построения прогностической модели использована технология многофакторной логистической регрессии с пошаговым включением независимых переменных из программного пакета GLZ (Statistica 10, StatSoft, Inc. США) [11, 61].

При разработке логистической модели в качестве зависимой переменной уравнения регрессии использовали переменную идентификатора группы (ID).

Отбор оптимальных предикторов осуществляли по методу максимального правдоподобия. Эффективность последних, оценивалась интервальным методом на основе статистики Вальда (Wald), а общую адекватность модели – с использованием диаграммы операционной характеристики (ROC), по которой рассчитывали площадь под ROC-кривой – AUC, ее ошибку и 95% доверительный интервал (95% ДИ). Кроме этого для модели вычисляли коэффициент максимального правдоподобия (Log-Likelihood) и χ^2 [16, 61].

РАЗДЕЛ III

НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА КОСТНОЙ ТКАНИ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ОСТЕОПОРЕТИЧЕСКИХ ПЕРЕЛОМОВ ПОЗВОНКОВ В ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ У ЖЕНЩИН

Остеопороз является заболеванием скелета, для которого характерно снижение минеральной прочности костной ткани и повышение риска переломов костей [3, 80]. По данным экспертов ВОЗ, остеопороз по своей распространенности занимает одно из ведущих мест среди неинфекционных заболеваний наряду с сердечно-сосудистой, онкологической патологией и сахарным диабетом [12].

3.1. Особенности нарушения метаболизма костной ткани при остеопоретических переломах позвоночника у женщин в постменопаузальном периоде

У женщин преобладает первичный остеопороз пострепродуктивного возраста (постменопаузальный и сенильный), достигающий 85% [3, 50]. Безмолвное вначале течение остеопороза часто заканчивается переломами костей и позвонков, являющимися причинами значительной инвалидности и смертности лиц пожилого и старческого возраста [13, 50, 81]. Хирургическое лечение последствий остеопороза в виде патологических переломов позвоночника у лиц старшей возрастной группы и, особенно у женщин в периоде менопаузы, представляет сложную задачу, поскольку не всегда удается осуществить полноценную коррекцию деформации и фиксации поврежденного отдела позвоночника [50, 67]. Этому в немалой степени способствует системный остеопороз, недостаточная разработанность методов хирургического лечения и фармакологической коррекции остеопоретических переломов. Фундаментом для успешного решения этих задач является знание механизмов нарушения метаболизма костной ткани при остеопорозе.

Целью настоящего фрагмента исследования явилось выявление особенностей нарушения метаболизма костной ткани и уточнение роли паратрина при переломах позвоночника, а также причины роста его концентрации и снижения концентрации витамина ДЗ в сыворотке крови у женщин в постменопаузальном периоде.

Для достижения этой цели изучены показатели метаболизма костной ткани в сыворотке крови у 139 женщин в возрасте от 50 до 65 лет с постменопаузальным остеопорозом. Средний возраст обследованных женщин составил $58,3 \pm 4,8$ лет. Продолжительность периода менопаузы к моменту забора крови составила в среднем $8,7 \pm 5,9$ лет. У всех обследованных женщин состояние минеральной плотности костной ткани (МПКТ) диагностировали по данным рентгеновской абсорбциометрии и трактовали как остеопороз при T (L2-L4) $< -2,5$ [59]. Все женщины с первичным остеопорозом были разделены на четыре подгруппы в зависимости от значений паратиреоидного гормона ПТГ и наличия переломов позвонков. В первую подгруппу вошли пациентки с нормальными значениями ПТГ и без переломов ($n=32$). Во вторую подгруппу – с нормальным уровнем ПТГ, но с переломами позвонков ($n=23$). В третью подгруппу включены женщины с повышенным уровнем ПТГ и без переломов позвонков ($n=44$). В четвертую группу – с повышенным уровнем ПТГ и с переломами позвонков ($n=40$).

У всех женщин с переломами позвонков травма локализовалась в грудопоясничном отделе позвоночника. По механизму травмы преобладали низкоэнергетические повреждения – 85,7%, когда перелом происходил под влиянием незначительной нагрузки (чаще падения). У 9 женщин повреждения были высокоэнергетическими при ДТП (травма внутри автомобиля). У всех пациенток имелся выраженный болевой синдром. Неврологические нарушения, как следствие остеопоретических переломов позвонков, были выявлены у 40 женщин (63,5%). Данные нарушения были представлены радикулярным болевым синдромом с уровня перелома (49,2%), а у 9 (14,3%) больных отмечались явления нижнего парапареза с чувствительными расстройствами.

В контрольную группу (n=20) включены женщины без постменопаузального остеопороза, средний возраст которых составлял $57,9 \pm 6,8$ лет и с продолжительностью постменопаузального периода $9,0 \pm 5,3$ лет. Состояние МПКТ у них по Т – критерию (L2-L4) было равно $-0,5 \pm 0,8$.

Для оценки метаболизма костной ткани в сыворотке крови женщин определяли уровень общего и ионизированного кальция, неорганического фосфора и магния [3, 31]. Для выявления особенностей ремоделирования костной ткани в сыворотке определяли концентрацию остеокальцина (ОК), С-терминальные телопептиды, образующиеся при деградации коллагена I типа (В-CrossLaps), активность общей щелочной фосфатазы [28, 35]. Проводили также исследование ПТГ – и витамина 25(ОН)D в сыворотке крови [16, 24].

Изменение биохимических показателей сыворотки крови в контрольной группе и при постменопаузальном остеопорозе у женщин представлены в таблице 3.1.

Как видно из этой таблицы, уровень общего кальция в подгруппах больных не изменялся. Уровень ионизированного кальция во второй подгруппе был снижен на 15,6% ($p < 0,05$), а в четвертой подгруппе – снижен на 20,3% ($p < 0,05$). Ионизированный кальций является биологически активной формой. Он участвует в ферментных реакциях, обеспечивает сократимость мышц и нейромускулярное проведение. При остеопорозе одной из причин его снижения в сыворотке крови является недостаточное всасывание из кишечника [18].

Концентрация магния в исследуемых группах не изменялась, хотя и имела тенденцию к снижению.

Уровень неорганического фосфора в первой подгруппе женщин, по сравнению со значениями этого показателя у женщин без остеопороза был повышен на 35,5% ($p < 0,05$). В остальных подгруппах концентрация фосфора была в пределах нормы. Несмотря на повышение уровня неорганического фосфора в первой подгруппе женщин критических значений этот показатель не достигал.

Таблица 3.1.

Изменение биохимических показателей крови в четырех подгруппах больных остеопорозом по сравнению с контролем ($M \pm m$)

Показатели, ед (N)	Контроль (n=20)	Группы остеопоретических больных			
		Уровень ПТГ			
		Нормальный		Повышен	
		Переломы позвонков		Переломы позвонков	
		Нет (подгруппа 1, n=32)	Есть (подгруппа 2, n=23)	Нет (подгруппа 3, n=44)	Есть (подгруппа 4, n=40)
Общий кальций крови (2,25-2,65 ммоль/л)	2,49±0,14	2,47±0,13	2,28±0,12	2,31±0,14	2,21±0,12
Ионизированный кальций (1,12-1,32 ммоль/л)	1,28±0,05	1,25±0,06	1,05±0,07 ^{1,2}	1,19±0,08	1,02±0,07 ^{1,2}
Щелочная фосфатаза (80-135 МЕ/л)	85,3±4,7	82,5±6,3	126,9±8,2 ^{1,2}	93,4±9,63	156,5±9,2 ^{1,3,4}
Магний крови (0,8-1,0 ммоль/л)	0,84±0,09	0,85±0,08	0,83±0,09	0,75±0,11	0,71±0,10
Фосфор крови (0,65-1,3 ммоль/л)	0,93±0,08	1,26±0,11 ¹	1,11±0,17	1,12±0,14	0,88±0,15
25(OH) D (24-53 нг/мл)	29,7±1,6	22,6±1,81	19,4±1,51	16,7±1,61,2	13,6±1,2 ^{1,2,3,4}
ПТГ (15-65 нг/мл)	27,6±2,6	29,7±3,3	38,1±3,3 ¹	75,9±4,8 ^{1,2,3}	83,1±5,9 ^{1,2,3}
ОК (11-32 нг/мл)	30,5±1,4	32,41±2,6	26,27±2,23	23,14±1,73 ¹	20,60±1,45 ¹
β-CrossLaps (0,57-1,0 нг/мл)	0,56±0,04	0,568±0,032 ¹	0,957±0,011 ¹	0,663±0,069 ³	1,211±0,024 ^{1,2,3,4}

Примечание: 1) – достоверные различия по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$);

2) – достоверные различия по сравнению с группой 1 ($p < 0,05$);

3) – достоверные различия по сравнению с группой 2 ($p < 0,05$);

4) – достоверные различия по сравнению с группой 3 ($p < 0,05$).

Активность общей ЩФ в первой и третьей подгруппах остеопоретических больных не изменялась, а во второй и четвертой, по сравнению с данными группы контроля повышалась. Это повышение во второй подгруппе было на 48,7% ($p < 0,05$), а в четвертой – на 83,5% ($p < 0,05$). Наиболее значимым также повышение было в четвертой подгруппе (в которой уровень ПТГ был повышен и имелись переломы позвонков). Повышенные значения ЩФ у больных с

остеопорозом и наличием переломов позвонков указывали на выход ферментов из поврежденной костной ткани [67].

Исследование крови на витамин Д – 25(ОН)D показало, что во всех подгруппах больных имелся его дефицит, который увеличивался, достигая максимальных значений в четвертой подгруппе женщин. К примеру, в первой подгруппе его снижение было, по сравнению, с контролем меньше на 23,4% ($p<0,05$), во второй – на 34,7% ($p<0,05$), в третьей – на 43,8% ($p<0,05$), в четвертой – на 54,2% ($p<0,001$). Малое содержание витамина D при остеопорозе, особенно сопровождаемом переломами позвонков, в наших исследованиях коррелировало с содержанием ионизированного кальция и могло быть связано с сопутствующими заболеваниями желудочно-кишечного тракта и недостаточным превращением его предшественника витамин D2 в почках [15, 18, 24].

Уровень ПТГ, на основании значений которого были сформированы подгруппы, характеризовался наибольшими значениями в третьей и четвертой подгруппах больных. В этих подгруппах его значения выходили за пределы нормальных колебаний показателя, отображая истинную гиперпаратиреоидемию. В третьей подгруппе, по сравнению со значениями гормона в контрольной группе, величина ПТГ была в 2,8 раза ($p<0,001$), а в четвертой подгруппе – в 3,0 раза выше ($p<0,001$). Состояние, при котором паратиреоидный гормон выделяется в избыточных количествах из-за высокой функции самих паращитовидных желез называется первичным гиперпаратиреозом [10, 42]. При гиперпаратиреозе кости становятся хрупкими, они часто ломаются, в кровь поступает кальций, который либо удаляется почками, либо откладывается в тканях и сосудах. Нередко из-за этого в почках образуются камни [45]. Причиной повышенной активности паращитовидных желез у женщин с постменопаузальным остеопорозом может быть недостаточное поступление в течение длительного времени кальция из ЖКТ [18, 52].

Изменение остеокальцина у больных остеопорозом показало, что в третьей и четвертой подгруппах, по сравнению с контролем, имело место снижение значений на 24,1% ($p<0,05$) и 32,5% ($p<0,05$) соответственно. И хотя такое

снижение носило достоверный характер, его все же нельзя было назвать истинной гипоостеокальциемией, поскольку значение ОК за грань референтных значений нормы не выходило (т.е. было > 11 нг/мл). Уровень остеокальцина отражал синтетическую активность остеобластов и одонтобластов, являясь неколлагеновым белком костного матрикса, который связывает кальций и гидроксиапатиты [49, 80]. Витамин D3 стимулирует, а ПТГ, наоборот, подавляет синтез синтез остеокальцина в остеобластах, что сказывается на уровне этого белка в крови [15, 81]. В наших исследованиях повышенный уровень ПТГ и пониженный уровень витамина D3 способствовали большему снижению значений остеокальцина в третьей и четвертой подгруппах. Остеокальцин, выделяемый в результате резорбции кости при остеопорозе, выводится почками в виде метаболитов гамма-карбоксиглутаминовой кислоты [16].

Показатель β -CrossLaps был повышен у больных остеопорозом второй (на 70,6%, $p < 0,01$) и четвертой (в 2,2 раза, $p < 0,001$) подгрупп. В этих подгруппах у больных были остеопоретические переломы. β -CrossLaps является С-терминальным полипептидом, образующимся в результате деградации коллагена I типа [28]. Он характеризует состояние разрушения костной ткани, которое было максимальным у больных с остеопоретическими переломами.

Таким образом, проведенные нами исследования метаболизма костной ткани у женщин с постменопаузальным остеопорозом показали следующее. Выявлено, что при остеопорозе имеет место снижение концентрации ионизированного кальция, а уровень фосфора и магния не изменяется. Наибольшие разрушения костной ткани вызываются самими переломами позвонков, высоким уровнем ПТГ и дефицитом витамина D. При этом в кровь поступают продукты деградации коллагена I типа, увеличивается активность щелочной фосфатазы и снижается синтетическая активность остеобластов [35].

Минимальные нарушения метаболизма костной ткани наблюдаются у женщин с остеопорозом, у которых секреция ПТГ не увеличена и нет переломов позвонков. Максимальные нарушения метаболизма имеют место у женщин с остеопорозом, у которых имеются гиперсекреция ПТГ и переломы позвонков.

Возможно, что дефицит витамина D3 и гиперсекреция ПТГ вызываются нарушением всасывательной активности желудочно-кишечного тракта или нарушением диеты.

Для проверки этого предположения мы проанализировали данные частоты случаев наличия и отсутствия болезней желудочно-кишечного тракта у больных с остеопоротическими переломами позвонков при гиперсекреции ПТГ (А) и дефиците витамина D3 (Б). Для уточнения диагностики этих заболеваний приглашались консультанты-гастроэнтерологи и пациентам проводили дополнительные методы исследования. При анализе материала в составе болезней желудочно-кишечного тракта у больных мы учитывали наличие хронических воспалительных заболеваний желудка, кишечника, поджелудочной железы, а также наличие постхолецистэктомического синдрома. Результаты представлены в таблице 3.2.

Таблица 3.2.

Частота случаев наличия и отсутствия болезней желудочно-кишечного тракта у больных с остеопоротическими переломами позвонков при гиперсекреции ПТГ (А) и дефиците витамина D3 (Б)

Переломы позвонков: при гиперсекреции ПТГ (А), при дефиците D3 (Б)	Имеются болезни ЖКТ	Отсутствуют болезни ЖКТ
А) есть	40	14
А) нет	26	50
Б) есть	47	7
Б) нет	14	62

Анализ данных провели при помощи проверки нулевой гипотезы, которая предполагала, что между болезнями желудочно-кишечного тракта у пациентов с остеопоротическими переломами и самими переломами нет никакой связи

(критерий Хи-квадрат Пирсона). Вычисление критерия Пирсона показало, что при гиперсекреции ПТГ и при дефиците витамина ДЗ нулевая гипотеза не выполняется: хи-квадрат в первом случае равен 20.07 ($p < 0,001$), во втором – 59,68 ($p < 0,001$).

Высокие значения хи-квадрата свидетельствовали, что заболевания желудочно-кишечного тракта, при которых повышался уровень ПТГ и снижалась концентрация витамина ДЗ, и сами остеопоротические переломы находятся в причинной связи. Заболевания желудочно-кишечного тракта приводят к уменьшению всасывания из кишечника кальция и витамина ДЗ. Это приводит к гиперсекреции ПТГ и нарушению костного метаболизма, что, в конечном счете, приводит к развитию остеопороза и остеопоротических переломов позвонков.

Все показатели, характеризующие нарушенный костный метаболизм при остеопорозе и остеопоротических переломах позвонков у женщин в постменопаузальном периоде, целесообразно использовать при разработке критериев тяжести и оценки риска переломов позвонков, а также для оптимизации тактики хирургического лечения и оценки эффективности проводимой терапии.

3.2. Прогнозирование переломов позвонков у женщин в постменопаузальном периоде

В настоящее время основным методом определения остеопоротических изменений в организме является костная денситометрия. Однако для диагностики остеопоротических переломов наибольшей информативностью обладает комплексный подход, включающий всестороннюю оценку факторов риска – клинических проявлений, результатов лучевых методов и лабораторных тестов, направленных на выявление нарушений процессов метаболизма костной ткани. Такая оценка необходима для прогнозирования тяжести и определения эффективности различных методов лечения переломов, а также разработки индивидуальной тактики терапии больных.

Среди способов, оценивающих вероятность остеопоретических переломов, существует модель, основанная на результатах исследования трех локусов кандидатного гена – COL1A1 [67]. Описан также способ оценки веса, роста женщины, тяжести физического труда после 50 лет, наличия хирургической менопаузы, минеральной плотности костной ткани (МПКТ), на основании которых прогнозируется высокий или низкий риск остеопоретических переломов [52]. Но наибольшее распространение получил способ прогнозирования переломов в ближайшие 10 лет (FRAX – fracture risk assessment tool) [92]. Данная модель основана на оценке таких факторов риска как: возраст, пол, индекс массы тела (ИМТ), переломы в анамнезе обследованных, переломы у ближайших родственников, курение, прием глюкокортикоидов, наличие ревматоидного артрита и других заболеваний, злоупотребление алкоголем, уровень минеральной плотности шейки бедренной кости. Однако все перечисленные модели прогнозирования имеют недостатки, связанные со сложностью определения ряда показателей (локусов гена COL1A1), неточностью критериев (неизвестны дозы употребляемых глюкокортикоидов), количества перенесенных переломов, числа выкуренных сигарет, количества выпиваемого алкоголя, времени алкоголизации и прочее.

В связи с ограничением использования на практике известных прогностических моделей по прежнему остро стоит вопрос о целесообразности разработки способов прогнозирования остеопоретических переломов.

Целью настоящего фрагмента исследования явилось разработка метода прогнозирования низкоэнергетических остеопоретических переломов у женщин в постменопаузальном периоде на основе комплексного учета факторов риска.

Для достижения цели исследования были изучены общеклинические, лучевые и лабораторные показатели, имеющие отношение к остеопорозу и остеопоретическим переломам позвоночника у женщин в постменопаузальном периоде. Всего в исследование включено 130 женщин с низкоэнергетическими переломами позвонков (падение с высоты собственного роста) в возрасте от 50 до 65 лет. Средний возраст обследованных женщин составил $58,3 \pm 4,8$ лет.

Продолжительность периода менопаузы к моменту обследования составила в среднем $8,7 \pm 5,9$ лет. У всех женщин состояние МПКТ диагностировали по данным рентгеновской абсорбциометрии и трактовали как остеопороз при $T (L2-L4) < -2,5$ [3, 80]. У всех женщин с переломами позвонков травма локализовалась в груднопоясничном отделе позвоночника. У всех пациенток имелся выраженный радикулярный болевой синдром, исходящий с уровня перелома позвонков.

В контрольную группу ($n=20$) включены женщины без постменопаузального остеопороза, средний возраст которых составил $57,9 \pm 6,8$ лет и с продолжительностью постменопаузального периода $9,0 \pm 5,3$ лет. Состояние МПКТ у них по T -критерию было равно $-0,5 \pm 0,8$. Женщин, имевших онкологические заболевания, в исследование не включали.

На первом этапе работы у женщин с остеопорозом были исследованы биохимические показатели сыворотки крови, которые характеризовали метаболизм костной ткани. Они нужны были для отбора наиболее информативных показателей, указывающих на наличие переломов позвоночника. Всех женщин распределили на 2 подгруппы. В первую подгруппу ($n=76$) вошли пациентки без переломов позвонков, во вторую ($n=54$) – с переломами позвонков.

Из биохимических показателей определяли уровень общего и ионизированного кальция, неорганического фосфора и магния [35, 42]. Изучали также концентрацию остеокальцина, C -терминальных телопептидов, образующихся при деградации коллагена I типа (β -CrossLaps), активность общей щелочной фосфатазы [31], концентрацию паратиреоидного гормона (ПТГ) и витамина $25(OH)D$ [10, 18, 59].

На втором этапе работы по отдельным клиническим, лучевым и лабораторным критериям разрабатывали метод прогнозирования переломов позвонков у женщин в постменопаузальном периоде. Для этого использовали данные женщин из группы контроля у больных с остеопорозом (всего 150 человек).

Изменения биохимических показателей сыворотки крови в контрольной группе и у женщин с остеопоретическими переломами представлены в таблице 3.3.

Таблица 3.3.

Значение биохимических показателей крови в контроле и в подгруппах больных с остеопорозом ($M \pm m$)

Показатели, ед (N)	Контроль (n=20)	Подгруппы остеопоретических больных	
		Нет переломов позвоночника (n=76)	Есть переломы позвоночника (n=54)
Общий кальций крови (2,25-2,65 ммоль/л)	2,49±0,14	2,39±0,13	2,25±0,12
Ионизированный кальций (1,12-1,32 ммоль/л)	1,28±0,05	1,22±0,07	1,03±0,021
Щелочная фосфатаза (80-135 МЕ/л)	85,3±4,7	88,0±7,9	141,7±8,51,2
Магний крови (0,8-1,0 ммоль/л)	0,84±0,09	0,80±0,095	0,77±0,09
Фосфор крови (0,65-1,3 ммоль/л)	0,93±0,08	1,09±0,12	1,01±0,16
25(OH)D (25-53 нг/мл)	29,7±1,6	19,7±1,71	15,5±1,41,2
ПТГ (15-65 нг/мл)	27,6±2,6	50,8±4,11	95,6±3,6 1,2
ОК (11-32 нг/мл)	30,5±1,4	27,8±2,3	23,4±1,81
B-CrossLaps (0,57-1,0 нг/мл)	0,56±0,04	0,616±0,05	1,18±0,031,2

Примечание: 1 – достоверные различия, по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$); 2 – достоверные различия, по сравнению с группой без перелома позвонков ($p < 0,05$).

Как видно из этой таблицы, уровень общего кальция в подгруппах больных не изменялся. Уровень ионизированного кальция во второй подгруппе женщин, имевших переломы позвонков, по сравнению с контролем, был снижен на 15,6% ($p < 0,05$). Такое снижение является неблагоприятным для организма. Кальций участвует в энзимных реакциях, обеспечивает контрактильность мышц и

нейромускулярное проведение. При остеопорозе одной из причин его снижения в сыворотке крови является недостаточное всасывание из кишечника [24, 85].

Концентрация магния и фосфора в подгруппах больных остеопорозом не изменялась.

Активность ЩФ во второй подгруппе больных, по сравнению с контролем, повышалась на 66,1% ($p<0,05$). Такое повышение активности указывало на выход ферментов из поврежденной костной ткани [31, 81].

Исследование крови на витамин D3 – 25(OH)D показало, что во всех подгруппах больных остеопорозом имелся его дефицит. В первой подгруппе, по сравнению с контролем, величина витамина D3 была на 33,6% ($p<0,05$), а во второй – на 47,8% ($p<0,01$) меньше. Дефицит витамина D3 при остеопорозе коррелировал с содержанием ионизированного кальция и мог быть связан с сопутствующими заболеваниями желудочно-кишечного тракта и недостаточным превращением его из предшественника – витамина D2 в почках [24, 28].

Уровень ПТГ у больных остеопорозом был повышен. Это повышение было больше выражено у женщин с переломами позвонков. В первой подгруппе, в частности, оно было на 84% ($p<0,01$), а во второй – в 3,4 раза ($p<0,001$) выше, чем в группе контроля. Состояние, при котором паратиреоидный гормон выделяется в избыточных количествах из-за высокой функции самих паращитовидных желез называется первичным гиперпаратиреозом [10, 18, 45]. При гиперпаратиреозе кости становятся хрупкими, они часто ломаются, в кровь поступает кальций, который либо удаляется почками, либо откладывается в тканях и сосудах. Нередко из-за этого в почках образуются камни [49]. Причиной повышенной активности паращитовидных желез у женщин с постменопаузальным остеопорозом является недостаточное в течение длительного времени поступление кальция из ЖКТ [24, 52].

Концентрация остеокальцина у женщин второй подгруппы, по сравнению с его значениями в группе контроля, была на 23,3% ($p<0,05$) ниже. И хотя такое снижение носило достоверный характер, его все же нельзя было назвать истинной гипоостеокальциемией, поскольку значения остеокальцина за грань

референтных значений нормы не выходило (т.е. было больше 11 нг/мл). уровень остеокальцина отражал синтетическую активность остеобластов и одонтобластов, являясь не коллагеновым белком костного матрикса, который связывает кальций и гидроксиапатиты [50]. Витамин D3 стимулирует, а ПТГ, наоборот, подавляет синтез остеокальцина в остеобластах, что сказывается на уровне этого белка в крови [15]. В наших исследованиях повышенный уровень ПТГ и пониженный уровень витамина D3 способствовали большему снижению значений остеокальцина во второй подгруппе пациентов. Остеокальцин, выделяемый в результате резорбции кости при остеопорозе, выводится почками в виде метаболитов гамма-карбоксиглутаминовой кислоты [13].

Показатель В-CrossLaps был повышен у больных с остеопоротическими переломами позвонков. По сравнению с контролем его повышение было в 2,1 раза выше ($p < 0,01$). В-CrossLaps является С-терминальным полипептидом, образующимся в результате деградации коллагена I типа [31]. Он характеризует состояние разрушения костной ткани у больных с переломами позвонков.

Полученные данные свидетельствуют, что у женщин с постменопаузальным остеопорозом имеет место снижение концентрации ионизированного кальция, а уровень фосфора и магния не изменяется. Наибольшие разрушения костной ткани вызываются самими переломами позвонков, высоким уровнем ПТГ и дефицитом витамина D3. При этом в кровь поступают продукты деградации коллагена I типа, увеличивается активность ЩФ и снижается синтетическая активность остеобластов [42]. Дефицит витамина D3 и гиперсекреция ПТГ, по данным литературы, вызывается нарушением всасывательной активности желудочно-кишечного тракта или несбалансированной диетой [59].

В целом, минимальные нарушения метаболизма костной ткани наблюдаются у женщин с остеопорозом, у которых нет переломов позвонков. максимальные – у женщин с остеопорозом, у которых имеются переломы позвонков.

На втором этапе работы мы создали две группы женщин, находящихся в постменопаузальном периоде. В первую группу были включены все случаи, при которых переломов позвонков не было ($n=96$). Во вторую – у которых были переломы позвонков ($n=54$). В этих группах провели оценку факторов риска травмы позвонков.

Для оценки в качестве факторов риска выбраны следующие показатели: боль в области позвоночника, величина критерия T(L2-L4), число сопутствующих заболеваний и индекс массы тела (ИМТ). Эти факторы вместе со своими пограничными значениями для оценки взяты из литературы [67, 92]. Но дополнительно к ним мы добавили биохимические показатели, полученные в нашем исследовании, которые различались в группах женщин с постменопаузальным остеопорозом. Такими показателями явились: концентрация ПТГ, В-CrossLaps, 25(OH)D и активность ЩФ.

Для суммарного учета и вклада всех факторов риска в процесс развития остеопоротических переломов мы применили метод Вальда [16], с помощью которого определяли диагностические коэффициенты (ДК), отражающие логарифмическую меру информативности каждого показателя. Распределение случаев при наличии и отсутствии тестируемых признаков в группах без переломов и с переломами позвонков, мы представили в виде частот, и разместили в таблице 3.4.

Диагностические коэффициенты вычисляли по формулам:

$$-ДК = 10 \log(P1/P2), \quad 3.1$$

$$+ДК = 10 \log(P3/P4), \quad 3.2$$

Для учета всех этих факторов риска в процессе развития переломов позвонков у женщин в постменопаузальном периоде необходимо значения этих признаков у каждой тестируемой женщины сопоставить с табличными и определить сумму всех ДК. Если эта сумма будет больше или равна +20, то,

согласно метода Вальда, с вероятностью 95% можно исключить перелом позвонков у такой пациентки, если эта сумма будет меньше или равна -20, то, с такой же вероятностью следует думать о возможном у нее переломе позвонков.

Таблица 3.4

Частота случаев, при которых имеются или отсутствуют переломы позвонков и значения ДК в группах женщин в постменопаузальном периоде

№ п/п	Показатели и критерии	Частота случаев, при которых		
		Нет переломов позвонков	Есть переломы	ДК
1	Боль в позвоночнике	8	35	-6,4
	Отсутствие боли	53	4	11,2
2	Т-критерий $\leq 2,5$	9	77	-9,3
	Т-критерий $> -2,5$	13	1	11,1
3	Число сопутствующих заболеваний ≥ 3	21	26	-0,9
	< 3	40	13	4,9
4	ИМТ ≤ 20 кг/м ²	8	40	-7,0
	> 20 кг/м ²	43	9	6,8
5	ПТГ $\geq 6,5$ пг/мл	14	28	-3,0
	$< 6,5$ пг/мл	45	13	5,4
6	Активность ЩФ ≥ 100 МЕ	15	28	-2,7
	< 100 МЕ	42	15	4,5
7	B-CrossLaps $\geq 0,9$ нг/мл	9	35	-5,9
	$< 0,9$ нг/мл	41	15	4,4
8	25(OH)D ≤ 19 нг/мл	17	31	-2,6
	> 19 нг/мл	36	16	3,5

где: $\pm$ ДК – информативность признака в баллах (положительные значения ДК исключают наличие переломов позвонков; отрицательные – подтверждают вероятность таких переломов), P1 – частота случаев отсутствия переломов в группе с наличием указанного в таблице признака; P2 – частота случаев в группе, в которой имеются переломы позвонков и также имеется указанный признак; P3 – частота случаев отсутствия переломов в группе с отсутствием указанного признака; P4 – частота случаев в группе, в которой имеются переломы и

отсутствует указанный признак. Все частоты в сумме дают 100%. В последней колонке таблицы 2 указаны значения ДК для восьми признаков.

Рассмотрим пример суммарного учета признаков у женщины А., 62 лет с постменопаузальным остеопорозом на предмет возможного перелома позвонков.

Значение показателей: 1) имеется боль в области позвоночника; 2) $T(L2-L4) = -2,7$; 3) в числе сопутствующих заболеваний – сахарный диабет второго типа, гипертоническая болезнь и ИБС; 4) $ИМТ = 28 \text{ кг/м}^2$; 5) концентрация ПТГ = 85 пг/мл ; 6) активность ЩФ = 157 МЕ ; 7) концентрация В-CrossLaps = $1,3 \text{ нг/мл}$; 8) концентрация 25(ОН)D = 18 нг/мл .

Производим расчет: $\Sigma ДК = -6,4 - 9,3 - 0,9 + 6,8 - 3,0 - 2,7 - 5,9 - 2,6 = -24$.

Вывод: суммарный показатель ДК равен -24. Это означает, что у женщины А. с вероятностью 95%, имеет место либо высокий риск перелома, либо уже имеется перелом позвонков.

Проверка предложенного метода прогнозирования остеопоротических переломов на независимой выборке историй болезни двадцати женщин с постменопаузальным остеопорозом показала 95% точность метода.

Из полученных результатов вытекают и практические рекомендации.

1. Все пациенты с выявленными остеопоротическими переломами нуждаются в углубленном обследовании с определением в сыворотке крови биохимических показателей ПТГ и 25 (ОН)D.

2. Выявленное повышенное значение ПТГ и дефицит витамина Д3 является основанием для дополнительного обследования больных на предмет наличия сопутствующих болезней желудочно-кишечного тракта.

3. Больным с заболеваниями желудочно-кишечного тракта целесообразно дополнить антирезорбтивную терапию препаратами, направленными на лечение выявленных заболеваний.

Резюме:

1. Метаболизм костной ткани при остеопоротических переломах позвонков в постменопаузальном периоде, по сравнению с показателями женщин без переломов, характеризуется снижением концентрации ионизированного кальция

на 15,6% ($p<0,05$), повышением активности ЩФ на 66,1% ($p<0,01$), снижением уровня витамина 25(OH)D на 44,4% ($p<0,01$), повышением концентрации ПТГ в 3,1 раза ($p<0,001$). При этом также снижается концентрация остеокальцина на 23,3% ($p<0,05$). Однако значения этого показателя не выходили за грань референтных значений нормы. При остеопорозе также наблюдалось увеличение концентрации продуктов деградации коллагена В-CrossLaps на 92,9% ($p<0,001$).

2. На степень расстройств костного метаболизма существенное влияние оказывает активность паращитовидных желез и дефицит витамина D3. Уровень ПТГ, в частности, увеличивается во второй подгруппе женщин на 38,0% ($p<0,05$), а в четвертой – в 3,0 раза ($p<0,001$). Концентрация витамина D3 снижается на 34,7% ($p<0,05$) во второй и на 54,2% ($p<0,05$) в четвертой подгруппе.

3. Причиной гиперсекреции ПТГ и дефицита витамина D3 у больных остеопоротическими переломами является нарушение всасывания кальция и витамина D3 в кишечнике, возникающее в связи с сопутствующими воспалительными заболеваниями желудочно-кишечного тракта. Нулевую гипотезу об отсутствии связи между хроническими воспалительными заболеваниями и остеопоротическими переломами отвергают высокие значения Хи-квадрата, который при гиперсекреции ПТГ равен 20.07 ($p<0,001$), а при дефиците витамина D3 – 59,68 ($p<0,001$).

4. На основании учета четырех клинико-инструментальных (боль в позвоночнике, величина Т-критерия, число сопутствующих болезней и ИМТ) и четырех биохимических показателей, характеризующих риск остеопоротических переломов (ПТГ, В-CrossLaps, 25(OH)D и активность ЩФ), разработан метод прогнозирования переломов позвонков у женщин в постменопаузальном периоде. Точность разработанного метода, определенная на независимой выборке 20 историй болезней женщин с остеопорозом, составила 95%.

РАЗДЕЛ IV

**ОСОБЕННОСТИ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА ПРИ
ОСТЕОПОРОТИЧЕСКИХ ПЕРЕЛОМАХ ПОЗВОНОЧНИКА В
ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ КОНСЕРВАТИВНОГО
ЛЕЧЕНИЯ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У ЖЕНЩИН В
ПОСТМЕНОПАУЗЕ**

У женщин постменопаузальный и сенильный остеопороз достигает уровня 85%, а связанная с переломами летальность не имеет тенденции к снижению [80]. В структуре летальных исходов переломы позвонков составляют 28% [16]. В связи с переломами тел позвонков на фоне остеопороза увеличивается число операций. Появление современных стабилизирующих устройств значительно расширяет показания к оперативному лечению у этой категории пациентов [68]. Однако оперативные методики лечения остеопоротических переломов позвоночника нередко осложняются. Чаще всего возникает недостаточная металлофиксация костных отломков, при которой не устраняется деформация и (или) не восстанавливается опорная функция позвоночника [65].

Значение показателей костного метаболизма в позднем послеоперационном периоде изучено недостаточно, нуждается в коррекции и сама фармакотерапия, применяемая на протяжении длительного периода реабилитации больных. Часто пациенты, ссылаясь на дороговизну лекарств или полипрагмазию, самовольно прекращают прием препаратов. Это заканчивается прогрессированием остеопороза, нарушением консолидации переломов, появлением новых переломов и развитием инфекции.

Целью настоящего фрагмента исследований явилась оценка костного метаболизма и характера заживления остеопоротических переломов позвонков в зависимости от продолжительности комплексного курса фармакотерапии в динамике раннего и позднего послеоперационного периода у женщин в постменопаузе.

Для достижения цели изучены общеклинические, лучевые и лабораторные показатели, имеющие отношение к остеопорозу и остеопоротическим переломам позвоночника у 54 женщин, находящихся в постменопаузальном периоде. У них травма была вызвана низкоэнергетическими переломами позвонков (падение с высоты собственного роста). Средний возраст обследованных женщин составил $58,3 \pm 4,8$ лет. Продолжительность периода менопаузы к моменту обследования составила в среднем $8,7 \pm 5,9$ лет. У всех женщин состояние минеральной плотности костной ткани (МПКТ) диагностировали по данным рентгеновской абсорбциометрии и трактовали как остеопороз при T (L2–L4) $< -2,5$ [4, 86]. Переломы позвонков у пациенток локализовались в грудопоясничном отделе позвоночника и характеризовались выраженным радикулярным болевым синдромом с уровня перелома позвонков.

В контрольную группу (n=20) включены женщины без постменопаузального остеопороза, средний возраст которых составил $57,9 \pm 6,8$ лет с продолжительностью постменопаузального периода $9,0 \pm 0,5$ лет. Состояние МПКТ у них по T-критерию было равно $-0,5 \pm 0,8$. Женщин, имевших онкологические заболевания, в исследование не включали.

У всех женщин с остеопорозом определяли биохимические показатели сыворотки крови, которые характеризовали метаболизм костной ткани (см. раздел 2). Показатели исследовали в динамике раннего (на 2-е, 10-е сутки) и позднего (через 6 и 9 месяцев) постоперационного периода.

У всех больных применяли тактику устранения деформации с фиксацией поврежденного сегмента позвоночника с использованием транспедикулярных винтов.

В послеоперационном периоде проводили комплексную фармакотерапию, которая включала:

- препараты кальция – с дозой кальция 0,5 г/сутки;
- активные метаболиты витамина D – с дозой витамина D 800 ME/сутки;

- антирезорбент – Алеандронат в дозе 70 мг 1 раз в неделю, или Ибандронат в дозе 150 мг 1 раз в месяц;
- антиостеопоротическое средство с анаболической активностью Ранелат стронция в дозе 2 г (1 капсула) на ночь.

Все препараты больные должны были применять длительно – в течение года, приходя на контроль через 6 и 9 месяцев после выполнения операций. Во время контрольного посещения проводили комплексную оценку результатов лечения. Результаты лечения оценивали клинически по критериям купирования болевого синдрома и неврологических расстройств, по достижению стабильности на уровне перелома и состояния МПКТ (по данным лучевых методов исследования), а также по биохимической картине крови.

По результатам лечения, выполненного через 9 месяцев после оперативного лечения, все больные были разделены на две группы. В первую группу вошли пациентки, у которых имелось не осложненное течение переломов позвоночника ($n=34$), во вторую группу с нарушенной консолидацией ($n=20$).

Изменения биохимических параметров сыворотки крови в контрольной группе и у женщин с остеопоротическими переломами в динамике представлены в таблице 4.1.

Как видно из этой таблицы, у всех больных на вторые сутки после операции активность ЩФ в крови была повышенной. В группе с не осложненным течением переломов она была на 65,2% ($p<0,05$), а в группе с нарушенной консолидацией переломов – на 60,1% ($p<0,05$) выше, чем в группе контроля.

Концентрация ОК на вторые сутки у этих больных не изменялась. Увеличение активности ЩФ свидетельствовало об усилении процесса остеогенеза в поврежденном сегмента позвоночника. Концентрация β -CrossLaps, показателя деградации коллагена I типа, в двух группах на второй день после операции тоже не изменялась.

Таблица 4.1

Значение показателей костного метаболизма в контроле, а также у пациентов с не осложненным течением переломов и нарушением консолидации в динамике

Группы, время после операции	Показатели			
	Щелочная фосфатаза (80-135 МЕ/л)	Остеокальцин (11-32 нг/мл)	β -CrossLaps (0,57-1,0 нг/мл)	25(OH)D (25-53 нг/мл)
Контроль (n=20)	85,3 $\pm$ 4,7	30,5 $\pm$ 1,4	0,56 $\pm$ 0,04	29,7 $\pm$ 1,6
Не осложненное течение переломов (n=34)				
2-е сутки	140,9 $\pm$ 8,4 ¹	29,7 $\pm$ 2,2	0,62 $\pm$ 0,04	18,9 $\pm$ 1,6 ¹
10-е сутки	94,2 $\pm$ 6,7 ²	30,3 $\pm$ 2,7	0,58 $\pm$ 0,04	17,4 $\pm$ 1,5 ¹
6 месяцев	89,5 $\pm$ 6,5	30,8 $\pm$ 2,9	0,57 $\pm$ 0,05	26,8 $\pm$ 1,7 ^{2,3}
9 месяцев	84,7 $\pm$ 6,3	32,3 $\pm$ 3,1	0,59 $\pm$ 0,04	32,2 $\pm$ 2,4 ^{2,3,4}
Нарушение консолидации переломов (n=20)				
2-е сутки	136,6 $\pm$ 8,9 ^{1,3,4,5}	28,5 $\pm$ 2,6	0,64 $\pm$ 0,05	16,5 $\pm$ 1,4 ^{1,4,5}
10-е сутки	127,5 $\pm$ 9,3 ^{1,3,4,5}	22,3 $\pm$ 1,6 ^{1,2,3,4,5}	1,03 $\pm$ 0,02 ^{1,2,3,4,5}	16,8 $\pm$ 1,5 ^{1,4,5}
6 месяцев	121,8 $\pm$ 8,9 ^{1,2,3,4,5}	25,6 $\pm$ 1,8 ¹	1,13 $\pm$ 0,04 ^{1,2,3,4,5}	17,9 $\pm$ 1,5 ^{4,5}
9 месяцев	132,4 $\pm$ 9,1 ^{1,3,4,5}	26,1 $\pm$ 1,7	1,09 $\pm$ 0,04 ^{1,2,3,4,5}	20,4 $\pm$ 2,1 ^{1,5}

Примечание: ¹ – достоверность показателей по сравнению с контролем (p<0,05); ² – достоверность показателей по сравнению со 2-ми сутками послеоперационного периода (p<0,05); ³ – достоверность показателей по сравнению с 10-ми сутками послеоперационного периода (p<0,05); ⁴ – достоверность показателей по сравнению с 6-ю месяцами послеоперационного периода (p<0,05); ⁵ – достоверность показателей по сравнению с 9-ю месяцами послеоперационного периода у пациентов с не осложненным течением (p<0,05).

Концентрация 25(OH)D на вторые сутки у больных с не осложненным течением переломов была по сравнению с контролем снижена на 36,4% ($p<0,05$), а у больных с нарушенной консолидацией переломов сниженной на 44,4% ($p<0,05$). Низкие показатели 25(OH)D в крови больных указывали на состояние нарушенного костного ремоделирования и гиповитаминоз D3.

На десятые сутки после операции активность ЩФ у пациентов с не осложненным течением переломов снижалась до уровня значений контрольной группы женщин ($p<0,05$). В группе с нарушенной консолидацией переломов величина активности ЩФ имела лишь тенденцию к снижению. Величина ОК в группе с не осложненным течением переломов не изменялась, а в группе с нарушенной консолидацией уменьшалась по сравнению с контролем на 26,9% ($p<0,05$). Такое уменьшение свидетельствовало о нарушении процесса остеогенеза в этой группе. Концентрация β -CrossLaps на десятые сутки в группе с не осложненным течением не изменялась, а в группе с осложненным – увеличивалась на 83,9% ($p<0,05$). Такое увеличение свидетельствовало о продолжающемся процессе разрушения кости, нарушении стабильности коллагенового матрикса и усилении экскреции продуктов деградации коллагена I типа [6]. Величина показателя 25(OH)D у больных с нормальной консолидацией переломов на 10-е сутки была на 41,5% ($p<0,05$) меньше, чем в контроле.

Через 6 месяцев после операции у больных с не осложненным течением переломов показатели ЩФ, ОК, β -CrossLaps и 25(OH)D восстанавливались до уровня нормы. У пациентов с нарушенной консолидацией переломов показатели ЩФ были на 14,3% ($p<0,05$) выше, ОК – на 16,1% ($p<0,05$) ниже, β -CrossLaps в 2 раза выше, а 25(OH)D на 39,7% ($p<0,05$) ниже, чем в контроле. Такое состояние указывало на сохраняющиеся нарушения метаболизма костной ткани.

Через 9 месяцев после операции у всех больных с нормальной консолидацией переломов биохимическая картина крови по сравнению с предыдущим контролем не изменялась. У больных с нарушенной консолидацией переломов биохимическая картина крови сохраняла следы нарушенного костного метаболизма. За исключением ОК у них активность ЩФ была на 55,2%

($p < 0,05$), β -CrossLaps – га 94,6% ($p < 0,01$) выше нормы, а уровень 25(OH)D был на 31,4% ($p < 0,05$) ниже контрольных данных.

Таким образом, у пациентов с не осложненным течением переломов биохимические маркеры костного метаболизма восстанавливались с 10-го дня послеоперационного периода, а у пациентов с осложненным типом течения восстановления не происходило и к 9 месяцам этого периода.

На следующем этапе исследования мы изучали частоту случаев прерванного фармакологического лечения у больных в 9-ти месячном периоде наблюдения. Установлено, что 38,9% пациентов не выполняли врачебные рекомендации. Как правило, у них не исчезал болевой синдром, не проходили неврологические расстройства и не увеличивалась МПКТ. Продолжительность лечения у них не превышала 6 месяцев. У пациентов, которые продолжали лечение, имелась положительная клиническая динамика болезни с исчезновением болевого синдрома, неврологических расстройств и увеличением МПКТ.

61,1% больных к моменту второго контроля продолжали прием назначенных препаратов.

Распределение числа случаев нарушенной и нормальной консолидации переломов в зависимости от фактора риска – прерванности лечения, представлено в таблице 4.2.

Для проверки нулевой статистической гипотезы, что фактор риска не влияет на нарушение консолидации переломов в послеоперационном периоде, рассчитывали критерий χ^2 . Установлено, что величина этого критерия равная 28,4, исключила факт отсутствия влияния с вероятностью ошибки 0,001.

Таблица 4.2

Распределение числа случаев нарушенной и нормальной консолидации переломов позвоночника в зависимости от прерванности курса фармакотерапии (n)

Курс терапии (фактор риска)	Консолидация переломов		n (%0)
	Нарушенная	Нормальная	
Прерванный	17	4	21 (38,9)
Постоянный	3	30	33 (61,1)
Всего	20	34	54 (100)

В целом статистический анализ результатов исследования показал, что непрерывный характер комбинированной фармакотерапии в послеоперационном периоде улучшает консолидацию переломов позвонков, способствует росту позитивной клинической динамики, увеличивает МПКТ и восстанавливает ее метаболизм.

Резюме:

1. Не осложненное течение переломов после применения транспедикулярной фиксации поврежденного сегмента позвоночника и комбинированной фармакотерапии возникает у женщин с остеопорозом в постменопаузе в 61,1% случаев.

2. О не осложненном течении переломов указывают восстановленные к десятым суткам послеоперационного периода показатели активности ЩФ, снижение концентрации ОК и β -CrossLaps.

3. Повышенные значения активности ЩФ и концентрации β -CrossLaps, снижение концентрации ОК и 25(OH)D на 10-е сутки, а также через 6 и 9 месяцев указывают на нарушение консолидации переломов.

4. Непрерывный характер комбинированной фармакотерапии в послеоперационном периоде улучшает консолидацию переломов позвонков, способствует росту позитивной клинической динамики, увеличивает МПКТ и восстанавливает метаболизм кости.

РАЗДЕЛ V

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ МЕСТНЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ПЕРЕЛОМАХ ПОЗВОНКОВ У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

Несмотря на успехи в травматологии и хирургии травматизм, тяжесть травм и летальность у пострадавших во всем мире не имеет тенденции к снижению [67, 72]. Растет доля пациентов со спинальной травмой [56, 65]. В значительной мере негативные последствия такой травмы составляют 3–33% и связаны они с развитием как местных (инфекционные, неврологические), так и общих послеоперационных осложнений [70, 72]. Местная инфекция в области хирургического вмешательства диагностируется в 1-18% случаев [69]. Увеличению числа переломов, их тяжести, частоты осложнений и летальных исходов способствует остеопороз, который в настоящее время принял характер «безмолвной эпидемии» [52, 86]. Первичный остеопороз у женщин пострепродуктивного возраста (постменопаузальный, сенильный) достигает уровня 85% [52]. Летальность в этой группе женщин достигает 85% [52].

Летальность при остеопоротических переломах достигает 28% от уровня общей летальности, обусловленной переломами костей [56], а частота инфекционных осложнений в области хирургического вмешательства через 12 месяцев после операции превышает 33% [69].

Для профилактики инфекционных осложнений в послеоперационном периоде и улучшения результатов хирургического лечения пациентов с переломами позвоночника важное значение приобретает разработка методов их прогнозирования [67, 70]. Однако у женщин с остеопоротическими переломами, леченных хирургическим методом, таких методов прогнозирования не разработано.

Целью настоящего фрагмента исследования явилась разработка метода прогнозирования местных гнойно-воспалительных осложнений после хирургического восстановления целостности позвоночника у женщин в

постменопаузе.

Проведено одноцентровое рандомизированное ретроспективное когортное клиническое исследование.

Критериями включения были: первичные хирургические вмешательства на позвоночнике у женщин в постменопаузальном периоде с переломами позвонков, лечившихся в клинике НИИ травматологии и ортопедии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького и Республиканского травматологического центра МЗ ДНР за период 2010–2019 гг.

Критерии исключения: первичные хирургические вмешательства на позвоночнике у женщин с онкологической патологией, утрата связи с пациентами менее, чем через 12 месяцев после операции, их смерть в сроки менее 1 года после вмешательства.

Для решения задач исследования изучены общеклинические, лучевые и лабораторные показатели у 183 женщин, получивших низкоэнергетическую травму с переломами позвонков (падение с высоты собственного роста) в возрасте от 50 до 65 лет. Средний возраст женщин составил $58,9 \pm 3,5$ лет. У всех пациентов была менопауза. Продолжительность периода менопаузы к моменту обследования составила в среднем $8,2 \pm 0,7$ лет. У женщин с переломами позвонков травма локализовалась в грудно-поясничном отделе позвоночника и сопровождалась выраженным радикулярным болевым синдромом, исходящим с уровня перелома позвонков.

Минеральную плотность костной ткани диагностировали по данным рентгеновской абсорбциометрии и трактовали как остеопороз при $T(L2-L4) < -2,5$ [52, 86]. Кроме этого больным применяли компьютерную и магниторезонансную томографию, электрокардиографию и другие методы специальных исследований. Отдаленные результаты лечения оценивали через 12 месяцев после выполнения операций на позвоночнике, выявляя для разработки прогностического метода количественные характеристики факторов, связанных с состоянием здоровья и оперативного лечения пациентов.

В зависимости от наличия местных гнойно-воспалительных осложнений все

больные были разделены на две группы. В первую группу вошли женщины, не имевшие таких осложнений ($n=115$), во вторую – с осложнениями ($n=68$). У 86 (74,8%) пациентов травме предшествовал остеопороз.

Полученные данные обрабатывали с применением методов вариационной статистики. В обеих группах сравнивались частоты выраженности оцениваемых признаков. В программу исследования для математической оценки включены как наиболее значимые 11 факторов риска развития местных гнойно-воспалительных осложнений. Для их суммарного учета и разработки метода прогнозирования применен метод Вальда [16]. С помощью этого метода определяли для каждого оцениваемого фактора риска диагностические коэффициенты ($ДК_i$). Сами коэффициенты выражали в баллах логарифмической шкалы информативности (см формулы 5.1 и 5.2).

Диагностические коэффициенты вычисляли по формулам:

$$-ДК = 10 \cdot \log (P_1/P_2), \quad 5.1$$

$$+ДК = 10 \cdot \log (P_3/P_4), \quad 5.2$$

где: $\pm ДК$ – информативность признака в баллах (положительные значения $ДК$ с определенной долей вероятности исключают наличие местных гнойно-воспалительных осложнений; отрицательные – подтверждают вероятность таких осложнений; P_1 – частота случаев отсутствия осложнений при наличии указанного анализируемого признака; P_2 – частота случаев осложнений при наличии указанного анализируемого признака; P_3 – частота случаев отсутствия осложнений при отсутствии указанного анализируемого признака; P_4 – частота случаев наличия осложнений при отсутствии указанного анализируемого признака. Прогнозирование осуществляли с учетом всех оцениваемых признаков (суммировали все $ДК_i$).

В таблице 5.1 представлены одиннадцать признаков в той или иной степени влияющих на конечный прогнозируемый результат (в соответствии с вычисляемой величиной $ДК_i$). В состав этих признаков вошли:

1. Время от травмы до операции в днях;
2. Социальный статус пациентов (работают или пенсионеры);
3. Индекс массы тела: низкий ($<18,5$), нормальный ($18,5-25$), повышенный (>25).
4. МПКТ по данным Т-критерия: остеопороз $T(L1-L4) < -2,5$; остеопения и норма $T(L1-L4) > -2,5$;
5. Оценка соматического статуса пациента, определяемая перед операцией и относящаяся к 1-5 классу. В частности:
 - к первому классу, отнесены пациенты находящиеся в удовлетворительном состоянии (нет системных расстройств, в эту группу включены практически здоровые люди);
 - ко второму классу – пациенты с легкими или умеренными системными расстройствами, обусловленными переломами позвонков;
 - к третьему классу отнесены пациенты с тяжелыми системными расстройствами, которые в значительной степени затрудняют нормальную жизнедеятельность;
 - в четвертый класс включены пострадавшие с крайне тяжелыми системными расстройствами нарушающими нормальную жизнедеятельность, которые являются опасными для жизни;
 - к пятому классу отнесены пациенты, предоперационное состояние которых настолько тяжелое, что можно ожидать их смерти в течение 24 часов даже без дополнительного воздействия операции.
6. Наличие сопутствующих инфекционных заболеваний легких, печени, почек;
7. Наличие сопутствующего сахарного диабета (первого и второго типов);
8. Повреждение одного сегмента позвоночника или двух и более;
9. Продолжительность операции в часах;
10. Кровопотеря во время выполнения операции, определяемая одним из прямых методов (в литрах);
11. Наличие или отсутствие послеоперационной гематомы.

Таблица 5.1

Распределение пациентов с позвоночной травмой по отношению к инфекционным осложнениям и их балльная оценка в послеоперационном периоде

№ п/ п	Показатели, ед.	Число наблюдений, n (%)		ДКі, баллы
		Без осложнений (n=115)	С осложнения ми (n=68)	
1	Время от травмы до операции, дни: 1–10	67 (58,2)	28 (41,1)	1,5
	>10	48 (41,7)	40 (58,9)	–1,5
2	Социальный статус: работает	68 (59,1)	24 (35,3)	2,2
	пенсионер	47 (40,9)	44 (64,7)	–2,0
3	ИМТ: снижена <18,5	21 (18,3)	21 (30,9)	–2,3
	норма 18,5-25	68 (59,1)	23 (33,8)	2,4
	повышена >25	26 (22,6)	24 (35,3)	–1,9
4	МПКТ: остеопороз, T(L1-L4) <-2,5	26 (22,6)	60 (88,2)	–5,9
	остеопения и норма T>-2,5	89 (77,4)	8 (11,8)	8,2
5	Оценка соматического состояния, класс: 1-2	41 (35,6)	10 (14,7)	3,8
	3	59 (51,4)	43 (63,2)	–0,9
	4-5	15 (13,0)	15 (22,1)	–2,3
6	Наличие сопутствующих инфекционных заболеваний легких, печени, почек: есть	14 (12,2)	17 (25,0)	–3,1
	нет	101 (87,8)	51 (75,0)	0,7
7	Наличие сахарного диабета: есть	8 (7,0)	20 (29,4)	–6,2
	нет	107 (93,0)	48 (70,6)	1,2
8	Объем операции: 1 сегмент	65 (56,5)	20 (29,4)	5,1
	>2 сегментов	50 (43,5)	48 (70,6)	–2,1
9	Продолжительность операции: в часах: ≤ 2	46 (40,0)	13 (19,1)	3,2
	>2	69 (60,0)	55 (80,9)	–1,3
10	Кровопотеря во время операции, л: <0,5	55 (47,8)	13 (19,1)	4,0
	0,5-1,5	45 (39,1)	38 (55,9)	–1,6
	>1,5	15 (13,1)	17 (25,0)	–2,8
11	Наличие гематомы в послеоперационном периоде	18 (15,6)	25 (36,7)	–3,7
	отсутствие	97 (84,4)	43 (63,3)	1,2

Все диагностические коэффициенты, представленные в таблице 5.1, рассчитаны по уравнениям 5.1-5.2. На практике для прогнозирования осложненного течения переломов позвонков необходимо сравнить данные пациента по 11 табличным признакам и найти соответствующую каждому признаку величину ДКі. Затем вычислить общую сумму всех ДКі. Если величина суммы всех ДКі будет ≥ 20 , то, согласно метода Вальда, делается заключение, что у данного пациента с вероятностью 95%, течение болезни позвоночника будет без инфекционных осложнений. Если величина этой суммы будет ≤ -20 , то у данного пациента с вероятностью 95% послеоперационное течение осложнится инфекцией. При значениях суммарного показателя, лежащего в интервале от +19 до -19, заключение имеет меньшую точность прогноза, чем 95% [16].

Пример 1. Женщина В., 62 лет, поступила в отделение с переломом X грудного позвонка. Прооперирована на 2-й день. Работает. ИМТ = 20,0. МПКТ (Т = -1,0). Соматическое состояние перед операцией – класс 2. сопутствующих инфекционных заболеваний и сахарного диабета нет. Операция выполнена в объеме одного сегмента. Ее продолжительность 1 час 15 минут. Интраоперационная кровопотеря до 0,5 л. Послеоперационный период гладкий, гематомы в области операционной раны не было.

Производим расчет:

$$\Sigma \text{ДКі} = 1,5 + 2,2 + 2,4 + 8,2 + 3,8 + 0,7 + 1,2 + 5,1 + 3,2 + 4,0 + 1,2 = 33,5.$$

Вывод: суммарный показатель ДКі равен 33,5. это означает, что у женщины В. С вероятностью 95% следует ожидать нормальное (неосложненное) заживление перелома позвоночника.

Пример 2. Женщина Т., 63 года. Поступила в отделение с переломом XII грудного позвонка. Прооперирована на 3-й день. Пенсионерка. ИМТ = 26. МПКТ (Т = -2,6). Соматическое состояние перед операцией – класс 3. Их хронических инфекционных заболеваний – хронический пиелонефрит, мочекаменная болезнь; сахарный диабет 2-го типа. Операция выполнена в объеме 1 сегмента. Ее продолжительность 2 часа 10 минут. Интраоперационная кровопотеря 0,8 л. В послеоперационном периоде в области операционной раны гематома.

Производим расчет:

$$\Sigma DK_i = 1,5 - 2,0 - 1,9 - 5,9 - 0,9 - 3,1 - 6,2 + 5,1 - 1,3 - 1,6 - 3,7 = -20,0.$$

Вывод: суммарный показатель ДК равен $-20,0$. Это означает, что у женщины Т. с вероятностью 95% следует ожидать осложненное заживление перелома позвоночника.

Проверка предложенного метода прогнозирования послеоперационных местных инфекционных осложнений при переломах позвонков у женщин в постменопаузе на независимой выборке историй болезни двадцати женщин, находящихся в постменопаузе, с переломами позвонков показала 95% точность метода.

Метод прогнозирования будет полезным при совершенствовании средств и способов, повышающих эффективность профилактики и лечения пациентов с переломами позвоночника в послеоперационном периоде.

Резюме:

1. Для разработки метода прогнозирования послеоперационных местных инфекционных осложнений при переломах позвонков у женщин в постменопаузе могут быть использованы одиннадцать клинических признаков, характеризующих состояние здоровья пациентов и условия, при которых выполнены операции, восстанавливающие целостность позвоночника.

2. Метод прогнозирования основан на учете оценочных признаков по балльной системе и вычисления суммарного значения диагностических показателей (ΣDK_i).

3. Точность разработанного метода, определенная на независимой выборке историй болезни женщин, находящихся в постменопаузе с переломами позвоночника, составила 95%.

4. Метод прогнозирования целесообразно использовать для совершенствования средств и способов, повышающих эффективность профилактики и лечения пациентов с переломами позвоночника в послеоперационном периоде.

АНАЛИЗ И ОБОБЩЕНИЕ МАТЕРИАЛА

Остеопороз является заболеванием скелета, для которого характерно снижение минеральной прочности костной ткани и повышение риска переломов костей [3, 20]. По данным экспертов ВОЗ, остеопороз по своей распространенности занимает одно из ведущих мест среди неинфекционных заболеваний наряду с сердечно-сосудистой, онкологической патологией и сахарным диабетом [18]. У женщин преобладает первичный остеопороз пострепродуктивного возраста (постменопаузальный и сенильный), достигающий 85% [1, 14]. Безмолвное вначале течение остеопороза часто заканчивается переломами костей и позвонков, являющимися причинами значительной инвалидности и смертности лиц пожилого и старческого возраста [5, 19, 21]. Хирургическое лечение последствий остеопороза в виде патологических переломов позвоночника у лиц старшей возрастной группы и, особенно у женщин в периоде менопаузы, представляет сложную задачу, поскольку не всегда удается осуществить полноценную коррекцию деформации и фиксации поврежденного отдела позвоночника [26, 72]. Этому в немалой степени способствует системный остеопороз, недостаточная разработанность методов хирургического лечения и фармакологической коррекции остеопоретических переломов. Фундаментом для успешного решения этих задач является знание механизмов нарушения метаболизма костной ткани при остеопорозе.

В диссертационной работе дано теоретическое обоснование общих закономерностей нарушения метаболизма костной ткани при остеопоретических переломах позвоночника у женщин в постменопаузальном периоде и усовершенствованы методы их прогнозирования.

Для достижения цели исследования были поставлены задачи:

1. Выявить нарушения метаболизма костной ткани, патогенетическое значение, причину роста ПТГ и дефицита витамина Д3 при остеопоретических переломах позвоночника у женщин в постменопаузе;

2. Разработать критерии и метод прогнозирования остеопоротических переломов позвонков у женщин с постменопаузальным остеопорозом;

3. Установить особенности костного метаболизма при остеопоротических переломах позвоночника в зависимости от продолжительности консервативного лечения (фармакотерапии) в послеоперационном периоде у женщин в постменопаузе;

4. Разработать метод прогнозирования послеоперационных местных инфекционных осложнений при переломах позвонков у женщин в постменопаузе.

Результаты исследования базировались на оценке клинических, рентгенологических и биохимических показателей 322 женщин с постменопаузальным остеопорозом, которые находились на стационарном лечении в клинике нейрохирургии НИИ травматологии и ортопедии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького и Республиканского травматологического центра МЗ ДНР за период 2010–2019 гг.

Работа состояла из четырех этапов исследования, каждый из которых выполнялся в соответствии с формулировкой той или иной задачи.

При проведении работы использовали следующие методы: общеклинические и ортопедические, рентгенологические (двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия костной ткани позвоночника и проксимального отдела бедренной кости, компьютерная и магниторезонансная томография, а также лабораторная диагностика. При оценке метаболических нарушений костной ткани определяли: уровень кальция в сыворотке, в т.ч. его ионизированной формы, фосфора, магния. Изучены в сыворотке крови кальций регулирующие гормоны: ПТГ, вит. Д3, а также маркеры костного обмена: остеокальцин, общая и специфическая костная ЩФ, проколлагеновые С– и N-пептиды, β -Crosslaps, кислая фосфатаза сыворотки. Результаты исследования обработаны методами статистического анализа.

Для выявления особенностей нарушения метаболизма костной ткани и уточнение роли паратрина при переломах позвоночника, а также причины роста

его концентрации в сыворотке крови и снижения концентрации витамина ДЗ у женщин в постменопаузальном периоде изучены показатели метаболизма костной ткани в сыворотке крови у 139 женщин в возрасте от 50 до 65 лет с постменопаузальным остеопорозом. Средний возраст обследованных женщин составил $58,3 \pm 4,8$ лет. Продолжительность периода менопаузы к моменту забора крови составила в среднем $8,7 \pm 5,9$ лет. У всех обследованных женщин состояние минеральной плотности костной ткани (МПКТ) диагностировали по данным рентгеновской абсорбциометрии и трактовали как остеопороз при T (L2-L4) $< -2,5$ [18]. Все женщины с первичным остеопорозом были разделены на четыре подгруппы в зависимости от значений паратиреоидного гормона ПТГ и наличия переломов позвонков. В первую подгруппу вошли пациентки с нормальными значениями ПТГ и без переломов ($n=32$). Во вторую подгруппу – с нормальным уровнем ПТГ, но с переломами позвонков ($n=23$). В третью подгруппу включены женщины с повышенным уровнем ПТГ и без переломов позвонков ($n=44$). В четвертую группу – с повышенным уровнем ПТГ и с переломами позвонков ($n=40$).

У всех женщин с переломами позвонков травма локализовалась в грудопоясничном отделе позвоночника. По механизму травмы преобладали низкоэнергетические повреждения – 85,7%, когда перелом происходил под влиянием незначительной нагрузки (чаще падения). У 9 женщин повреждения были высокоэнергетическими при ДТП (травма внутри автомобиля). У всех пациенток имелся выраженный болевой синдром. Неврологические нарушения, как следствие остеопоротических переломов позвонков, были выявлены у 40 женщин (63,5%). Данные нарушения были представлены радикальным болевым синдромом с уровня перелома (49,2%), а у 9 (14,3%) больных отмечались явления нижнего парапареза с чувствительными расстройствами.

В контрольную группу ($n=20$) включены женщины без постменопаузального остеопороза, средний возраст которых составлял $57,9 \pm 6,8$ лет и с продолжительностью постменопаузального периода $9,0 \pm 5,3$ лет. Состояние МПКТ у них по T – критерию (L2-L4) было равно – $0,5 \pm 0,8$.

Изучение костного метаболизма показало, что уровень общего кальция в подгруппах больных не изменялся. Уровень ионизированного кальция во второй подгруппе был снижен на 15,6% ($p < 0,05$), а в четвертой подгруппе – снижен на 20,3% ($p < 0,05$). Ионизированный кальций является биологически активной формой. Он участвует в энзимных реакциях, обеспечивает сократительность мышц и нейромускулярное проведение. При остеопорозе одной из причин его снижения в сыворотке крови является недостаточное всасывание из кишечника [50, 85].

Концентрация магния в исследуемых группах не изменялась, хотя и имела тенденцию к снижению.

Уровень неорганического фосфора в первой подгруппе женщин, по сравнению со значениями этого показателя у женщин без остеопороза был повышен на 35,5% ($p < 0,05$). В остальных подгруппах концентрация фосфора была в пределах нормы. Несмотря на повышение уровня неорганического фосфора в первой подгруппе женщин критических значений этот показатель не достигал.

Активность общей ЩФ в первой и третьей подгруппах остеопоретических больных не изменялась, а во второй и четвертой, по сравнению с данными группы контроля повышалась. Это повышение во второй подгруппе было на 48,7% ($p < 0,05$), а в четвертой – на 83,5% ($p < 0,05$). Наиболее значимым также повышение было в четвертой подгруппе (в которой уровень ПТГ был повышен и имелись переломы позвонков). Повышенные значения ЩФ у больных с остеопорозом и наличием переломов позвонков указывали на выход ферментов из поврежденной костной ткани [31, 32].

Исследование крови на витамин Д – 25(ОН)D показало, что во всех подгруппах больных имелся его дефицит, который увеличивался, достигая максимальных значений в четвертой подгруппе женщин. К примеру, в первой подгруппе его снижение было, по сравнению, с контролем меньше на 23,4% ($p < 0,05$), во второй – на 34,7% ($p < 0,05$), в третьей – на 43,8% ($p < 0,05$), в четвертой – на 54,2% ($p < 0,001$). Малое содержание витамина D при остеопорозе,

особенно сопровождаемом переломами позвонков, в наших исследованиях коррелировало с содержанием ионизированного кальция и могло быть связано с сопутствующими заболеваниями желудочно-кишечного тракта и недостаточным превращением его предшественника витамин D₂ в почках [38, 42].

Уровень ПТГ, на основании значений которого были сформированы подгруппы, характеризовался наибольшими значениями в третьей и четвертой подгруппах больных. В этих подгруппах его значения выходили за пределы нормальных колебаний показателя, отображая истинную гиперпаратиреоидемию. В третьей подгруппе, по сравнению со значениями гормона в контрольной группе, величина ПТГ была в 2,8 раза ($p < 0,001$), а в четвертой подгруппе – в 3,0 раза выше ($p < 0,001$). Состояние, при котором паратиреоидный гормон выделяется в избыточных количествах из-за высокой функции самих паращитовидных желез называется первичным гиперпаратиреозом [17, 45, 49]. При гиперпаратиреозе кости становятся хрупкими, они часто ломаются, в кровь поступает кальций, который либо удаляется почками, либо откладывается в тканях и сосудах. Нередко из-за этого в почках образуются камни [25]. Причиной повышенной активности паращитовидных желез у женщин с постменопаузальным остеопорозом может быть недостаточное поступление в течение длительного времени кальция из ЖКТ [17].

Изменение остеокальцина у больных остеопорозом показало, что в третьей и четвертой подгруппах, по сравнению с контролем, имело место снижение значений на 24,1% ($p < 0,05$) и 32,5% ($p < 0,05$) соответственно. И хотя такое снижение носило достоверный характер, его все же нельзя было назвать истинной гипоостеокальциемией, поскольку значение ОК за грань референтных значений нормы не выходило (т.е. было > 11 нг/мл). Уровень остеокальцина отражал синтетическую активность остеобластов и одонтобластов, являясь неколлагеновым белком костного матрикса, который связывает кальций и гидроксиапатиты [15, 20]. Витамин D₃ стимулирует, а ПТГ, наоборот, подавляет синтез остеокальцина в остеобластах, что сказывается на уровне этого

белка в крови [15, 45]. В наших исследованиях повышенный уровень ПТГ и пониженный уровень витамина D3 способствовали большему снижению значений остеокальцина в третьей и четвертой подгруппах. Остеокальцин, выделяемый в результате резорбции кости при остеопорозе, выводится почками в виде метаболитов гамма-карбоксиглутаминовой кислоты [49].

Показатель β -CrossLaps был повышен у больных остеопорозом второй (на 70,6%, $p < 0,01$) и четвертой (в 2,2 раза, $p < 0,001$) подгрупп. В этих подгруппах у больных были остеопоротические переломы. β -CrossLaps является С-терминальным полипептидом, образующимся в результате деградации коллагена I типа [31]. Он характеризует состояние разрушения костной ткани, которое было максимальным у больных с остеопоротическими переломами.

Таким образом, проведенные нами исследования метаболизма костной ткани у женщин с постменопаузальным остеопорозом показали следующее. Выявлено, что при остеопорозе имеет место снижение концентрации ионизированного кальция, а уровень фосфора и магния не изменяется. Наибольшие разрушения костной ткани вызываются самими переломами позвонков, высоким уровнем ПТГ и дефицитом витамина D. При этом в кровь поступают продукты деградации коллагена I типа, увеличивается активность щелочной фосфатазы и снижается синтетическая активность остеобластов [23, 32].

Минимальные нарушения метаболизма костной ткани наблюдаются у женщин с остеопорозом, у которых секреция ПТГ не увеличена и нет переломов позвонков. Максимальные нарушения метаболизма имеют место у женщин с остеопорозом, у которых имеются гиперсекреция ПТГ и переломы позвонков.

Возможно, что дефицит витамина D3 и гиперсекреция ПТГ вызываются нарушением всасывательной активности желудочно-кишечного тракта или нарушением диеты.

Для проверки этого предположения мы проанализировали данные частоты случаев наличия и отсутствия болезней желудочно-кишечного тракта у больных с остеопоротическими переломами позвонков при гиперсекреции ПТГ (А) и

дефиците витамина ДЗ (Б). Для уточнения диагностики этих заболеваний приглашались консультанты-гастроэнтерологи и пациентам проводили дополнительные методы исследования. При анализе материала в составе болезней желудочно-кишечного тракта у больных мы учитывали наличие хронических воспалительных заболеваний желудка, кишечника, поджелудочной железы, а также наличие постхолецистэктомического синдрома. Анализ данных провели при помощи проверки нулевой гипотезы, которая предполагала, что между болезнями желудочно-кишечного тракта у пациентов с остеопоротическими переломами и самими переломами нет никакой связи (критерий χ^2 Пирсона). Вычисление критерия Пирсона показало, что при гиперсекреции ПТГ и при дефиците витамина ДЗ нулевая гипотеза не выполняется: χ^2 в первом случае равен 20.07 ($p < 0,001$), во втором – 59,68 ($p < 0,001$). Высокие значения χ^2 свидетельствовали, что заболевания желудочно-кишечного тракта, при которых повышался уровень ПТГ и снижалась концентрация витамина ДЗ, и сами остеопоротические переломы находятся в причинной связи. Заболевания желудочно-кишечного тракта приводят к уменьшению всасывания из кишечника кальция и витамина ДЗ. Это стимулирует гиперсекрецию ПТГ и приводит к нарушению костного метаболизма, развитию остеопороза и остеопоротических переломов позвонков.

При разработке метода прогнозирования низкоэнергетических остеопоротических переломов у женщин в постменопаузальном периоде на основе комплексного учета факторов риска были изучены общеклинические, лучевые и лабораторные показатели, имеющие отношение к остеопорозу и остеопоротическим переломам позвоночника у женщин в постменопаузальном периоде. Всего в исследование включено 130 женщин с низкоэнергетическими переломами позвонков (падение с высоты собственного роста) в возрасте от 50 до 65 лет. Средний возраст обследованных женщин составил $58,3 \pm 4,8$ лет. Продолжительность периода менопаузы к моменту обследования составила в среднем $8,7 \pm 5,9$ лет. У всех женщин состояние МПКТ диагностировали по данным рентгеновской абсорбциометрии и трактовали как остеопороз при T (L2–

L4) $<-2,5$ [1, 20]. У всех женщин с переломами позвонков травма локализовалась в груднопоясничном отделе позвоночника. У всех пациенток имелся выраженный радикулярный болевой синдром, исходящий с уровня перелома позвонков.

В контрольную группу ($n=20$) включены женщины без постменопаузального остеопороза, средний возраст которых составил $57,9 \pm 6,8$ лет и с продолжительностью постменопаузального периода $9,0 \pm 5,3$ лет. Состояние МПКТ у них по Т-критерию было равно $-0,5 \pm 0,8$. Женщин, имевших онкологические заболевания, в исследование не включали.

Для оценки в качестве факторов риска выбраны следующие показатели: боль в области позвоночника, величина критерия $T(L2-L4)$, число сопутствующих заболеваний и индекс массы тела (ИМТ). Эти факторы вместе со своими пограничными значениями для оценки взяты из литературы [41, 47]. Но дополнительно к ним мы добавили биохимические показатели, полученные в нашем исследовании, которые различались в группах женщин с постменопаузальным остеопорозом. Такими показателями явились: концентрация ПТГ, В-CrossLaps, 25(OH)D и активность ЩФ.

Для суммарного учета и вклада всех факторов риска в процесс развития остеопоротических переломов мы применили метод Вальда [16], с помощью которого определяли диагностические коэффициенты (ДК), отражающие логарифмическую меру информативности каждого показателя. Распределение случаев при наличии и отсутствии тестируемых признаков в группах без переломов и с переломами позвонков, мы представили в виде частот, и разместили в специальной таблице.

Диагностические коэффициенты вычисляли по формулам:

$$-ДК = 10 \log(P1/P2), \quad 1$$

$$+ДК = 10 \log(P3/P4), \quad 2$$

Для учета всех этих факторов риска в процессе развития переломов позвонков у женщин в постменопаузальном периоде необходимо значения этих

признаков у каждой тестируемой женщины сопоставить с табличными и определить сумму всех ДК. Если эта сумма будет больше или равна +20, то, согласно метода Вальда, с вероятностью 95% можно исключить перелом позвонков у такой пациентки, если эта сумма будет меньше или равна -20, то, с такой же вероятностью следует думать о возможном у нее переломе позвонков.

Проверка предложенного метода прогнозирования остеопоротических переломов на независимой выборке историй болезни двадцати женщин с постменопаузальным остеопорозом показала 95% точность метода.

При оценке костного метаболизма и характера заживления остеопоротических переломов позвонков в зависимости от продолжительности комплексного курса фармакотерапии в динамике раннего и позднего послеоперационного периода у женщин в постменопаузе изучены общеклинические, лучевые и лабораторные показатели, имеющие отношение к остеопорозу и остеопоротическим переломам позвоночника у 54 женщин, находящихся в постменопаузальном периоде. У них травма была вызвана низкоэнергетическими переломами позвонков (падение с высоты собственного роста).

Таблица 1

Частота случаев, при которых имеются или отсутствуют переломы позвонков и значения ДК в группах женщин в постменопаузальном периоде

№ п/п	Показатели и критерии	Частота случаев, при которых		
		Нет переломов позвонков	Есть переломы	ДК
1	Боль в позвоночнике	8	35	-6,4
	Отсутствие боли	53	4	11,2
2	Т-критерий $\leq 2,5$	9	77	-9,3
	Т-критерий $> -2,5$	13	1	11,1
3	Число сопутствующих заболеваний ≥ 3	21	26	-0,9
	< 3	40	13	4,9
4	ИМТ ≤ 20 кг/м ²	8	40	-7,0
	> 20 кг/м ²	43	9	6,8
5	ПТГ $\geq 6,5$ пг/мл	14	28	-3,0
	$< 6,5$ пг/мл	45	13	5,4
6	Активность ЩФ ≥ 100 МЕ	15	28	-2,7
	< 100 МЕ	42	15	4,5
7	В-CrossLaps $\geq 0,9$ нг/мл	9	35	-5,9
	$< 0,9$ нг/мл	41	15	4,4
8	25(ОН)D ≤ 19 нг/мл	17	31	-2,6
	> 19 нг/мл	36	16	3,5

где: $\pm$ ДК – информативность признака в баллах (положительные значения ДК исключают наличие переломов позвонков; отрицательные – подтверждают вероятность таких переломов), P1 – частота случаев отсутствия переломов в группе с наличием указанного в таблице признака; P2 – частота случаев в группе, в которой имеются переломы позвонков и также имеется указанный признак; P3 – частота случаев отсутствия переломов в группе с отсутствием указанного признака; P4 – частота случаев в группе, в которой имеются переломы и отсутствует указанный признак. Все частоты в сумме дают 100%. В последней колонке таблицы указаны значения ДК для восьми признаков.

Средний возраст обследованных женщин составил $58,3 \pm 4,8$ лет. Продолжительность периода менопаузы к моменту обследования составила в среднем $8,7 \pm 5,9$ лет. У всех женщин состояние минеральной плотности костной

ткани (МПКТ) диагностировали по данным рентгеновской абсорбциометрии и трактовали как остеопороз при $T (L2-L4) < -2,5$ [1, 13]. Переломы позвонков у пациенток локализовались в грудопоясничном отделе позвоночника и характеризовались выраженным радикулярным болевым синдромом с уровня перелома позвонков.

У всех женщин с остеопорозом определяли биохимические показатели сыворотки крови, которые характеризовали метаболизм костной ткани (см. раздел 2). Показатели исследовали в динамике раннего (на 2-е, 10-е сутки) и позднего (через 6 и 9 месяцев) постоперационного периода.

У всех больных применяли тактику устранения деформации с фиксацией поврежденного сегмента позвоночника с использованием транспедикулярных винтов.

В послеоперационном периоде проводили комплексную фармакотерапию, которая включала:

- препараты кальция – с дозой кальция 0,5 г/сутки;
- активные метаболиты витамина D – с дозой витамина D 800 МЕ/сутки;
- антирезорбент – Алеандронат в дозе 70 мг 1 раз в неделю, или Ибандронат в дозе 150 мг 1 раз в месяц;
- антиостеопоротическое средство с анаболической активностью Ранелат стронция в дозе 2 г (1 капсула) на ночь.

Все препараты больные должны были применять длительно – в течение года, приходя на контроль через 6 и 9 месяцев после выполнения операций. Во время контрольного посещения проводили комплексную оценку результатов лечения. Результаты лечения оценивали клинически по критериям купирования болевого синдрома и неврологических расстройств, по достижению стабильности на уровне перелома и состояния МПКТ (по данным лучевых методов исследования), а также по биохимической картине крови.

По результатам лечения, выполненного через 9 месяцев после оперативного лечения, все больные были разделены на две группы. В первую

группу вошли пациентки, у которых имелось неосложненное течение переломов позвоночника ($n=34$), во вторую группу с нарушенной консолидацией ($n=20$).

Установлено, что у всех больных на вторые сутки после операции активность ЩФ в крови была повышенной. В группе с неосложненным течением переломов она была на 65,2% ($p<0,05$), а в группе с нарушенной консолидацией переломов - на 60,1% ($p<0,05$) выше, чем в группе контроля.

Концентрация ОК на вторые сутки у этих больных не изменялась. Увеличение активности ЩФ свидетельствовало об усилении процесса остеогенеза в поврежденном сегмента позвоночника. Концентрация β -CrossLaps, показателя деградации коллагена I типа, в двух группах на второй день после операции тоже не изменялась. Концентрация 25(OH)D на вторые сутки у больных с неосложненным течением переломов была по сравнению с контролем снижена на 36,4% ($p<0,05$), а у больных с нарушенной консолидацией переломов сниженной на 44,4% ($p<0,05$). Низкие показатели 25(OH)D в крови больных указывали на состояние нарушенного костного ремоделирования и гиповитаминоз D3.

На десятые сутки после операции активность ЩФ у пациентов с неосложненным течением переломов снижалась до уровня значений контрольной группы женщин ($p<0,05$). В группе с нарушенной консолидацией переломов величина активности ЩФ имела лишь тенденцию к снижению. Величина ОК в группе с неосложненным течением переломов не изменялась, а в группе с нарушенной консолидацией уменьшалась по сравнению с контролем на 26,9% ($p<0,05$). Такое уменьшение свидетельствовало о нарушении процесса остеогенеза в этой группе. Концентрация β -CrossLaps на десятые сутки в группе с неосложненным течением не изменялась, а в группе с осложненным - увеличивалась на 83,9% ($p<0,05$). Такое увеличение свидетельствовало о продолжающемся процессе разрушения кости, нарушении стабильности коллагенового матрикса и усилении экскреции продуктов деградации коллагена I типа [2]. Величина показателя 25(OH)D у больных с нормальной консолидацией переломов на 10-е сутки была на 41,5% ($p<0,05$) меньше, чем в контроле.

Через 6 месяцев после операции у больных с неосложненным течением переломов показатели ЩФ, ОК, β -CrossLaps и 25(OH)D восстанавливались до уровня нормы. У пациентов с нарушенной консолидацией переломов показатели ЩФ были на 14,3% ($p<0,05$) выше, ОК – на 16,1% ($p<0,05$) ниже, β -CrossLaps в 2 раза выше, а 25(OH)D на 39,7% ($p<0,05$) ниже, чем в контроле. Такое состояние указывало на сохраняющиеся нарушения метаболизма костной ткани.

Через 9 месяцев после операции у всех больных с нормальной консолидацией переломов биохимическая картина крови по сравнению с предыдущим контролем не изменялась. У больных с нарушенной консолидацией переломов биохимическая картина крови сохраняла следы нарушенного костного метаболизма. За исключением ОК у них активность ЩФ была на 55,2% ($p<0,05$), β -CrossLaps – на 94,6% ($p<0,01$) выше нормы, а уровень 25(OH)D был на 31,4% ($p<0,05$) ниже контрольных данных.

Таким образом, у пациентов с неосложненным течением переломов биохимические маркеры костного метаболизма восстанавливались с 10-го дня послеоперационного периода, а у пациентов с осложненным типом течения восстановления не происходило и к 9 месяцам этого периода.

На следующем этапе исследования мы изучали частоту случаев прерванного фармакологического лечения у больных в 9-ти месячном периоде наблюдения. Установлено, что 38,9% пациентов не выполняли врачебные рекомендации. Как правило, у них не исчезал болевой синдром, не проходили неврологические расстройства и не увеличивалась МПКТ. Продолжительность лечения у них не превышала 6 месяцев. У пациентов, которые продолжали лечение, имелась положительная клиническая динамика болезни с исчезновением болевого синдрома, неврологических расстройств и увеличением МПКТ. 61,1% больных к моменту второго контроля продолжали прием назначенных препаратов.

Для проверки нулевой статистической гипотезы, что фактор риска (прерванный курс фармакотерапии) не влияет на нарушение консолидации переломов в послеоперационном периоде, рассчитывали критерий χ^2 .

Установлено, что величина этого критерия, равная 28,4, исключила факт отсутствия влияния с вероятностью ошибки 0,001.

В целом статистический анализ результатов исследования показал, что непрерывный характер комбинированной фармакотерапии в послеоперационном периоде улучшает консолидацию переломов позвонков, способствует росту позитивной клинической динамики, увеличивает МПКТ и восстанавливает ее метаболизм.

На заключительном этапе работы при разработке метода прогнозирования местных гнойно-воспалительных осложнений после хирургического восстановления целостности позвоночника у женщин в постменопаузе мы провели одноцентровое рандомизированное ретроспективное когортное клиническое исследование. Были изучены общеклинические, лучевые и лабораторные показатели у 183 женщин, получивших низкоэнергетическую травму с переломами позвонков (падение с высоты собственного роста) в возрасте от 50 до 65 лет. Средний возраст женщин составил $58,9 \pm 3,5$ лет. У всех пациентов была менопауза. Продолжительность периода менопаузы к моменту обследования составила в среднем $8,2 \pm 0,7$ лет. У женщин с переломами позвонков травма локализовалась в грудно-поясничном отделе позвоночника и сопровождалась выраженным радикулярным болевым синдромом, исходящим с уровня перелома позвонков. Минеральную плотность костной ткани диагностировали по данным рентгеновской абсорбциометрии и трактовали как остеопороз при $T(L2-L4) < -2,5$ [2, 9]. Кроме этого больным применяли компьютерную и магниторезонансную томографию, электрокардиографию и другие методы специальных исследований. Отдаленные результаты лечения оценивали через 12 месяцев после выполнения операций на позвоночнике, выявляя для разработки прогностического метода количественные характеристики факторов, связанных с состоянием здоровья и оперативного лечения пациентов.

В зависимости от наличия местных гнойно-воспалительных осложнений все больные были разделены на две группы. В первую группу вошли женщины, не

имевшие таких осложнений ($n=115$), во вторую – с осложнениями ($n=68$). У 86 (74,8%) пациентов травме предшествовал остеопороз.

В обеих группах сравнивались частоты выраженности оцениваемых признаков. В программу исследования для математической оценки включены как наиболее значимые 11 факторов риска развития местных гнойно-воспалительных осложнений. Для их суммарного учета и разработки метода прогнозирования применен метод Вальда [16]. С помощью этого метода определяли для каждого оцениваемого фактора риска диагностические коэффициенты (DK_i). Сами коэффициенты выражали в баллах логарифмической шкалы информативности.

Диагностические коэффициенты вычисляли по формулам:

$$-DK = 10 \cdot \log (P_1/P_2), \quad 3$$

$$+DK = 10 \cdot \log (P_3/P_4), \quad 4$$

Где: $\pm DK$ – информативность признака в баллах (положительные значения DK с определенной долей вероятности исключают наличие местных гнойно-воспалительных осложнений; отрицательные – подтверждают вероятность таких осложнений; P_1 – частота случаев отсутствия осложнений при наличии указанного анализируемого признака; P_2 – частота случаев осложнений при наличии указанного анализируемого признака; P_3 – частота случаев отсутствия осложнений при отсутствии указанного анализируемого признака; P_4 – частота случаев наличия осложнений при отсутствии указанного анализируемого признака. Прогнозирование осуществляли с учетом всех оцениваемых признаков (суммировали все DK_i).

В состав этих признаков вошли:

12. Время от травмы до операции в днях;
13. Социальный статус пациентов (работают или пенсионеры);
14. Индекс массы тела: низкий ($<18,5$), нормальный ($18,5-25$), повышенный (>25).
15. МПКТ по данным Т-критерия: остеопороз $T(L1-L4) < -2,5$; остеопения и норма $T(L1-L4) > -2,5$;
16. Оценка соматического статуса пациента, определяемая перед

операцией и относящаяся к 1-5 классу. В частности:

- к первому классу, отнесены пациенты находящиеся в удовлетворительном состоянии (нет системных расстройств, в эту группу включены практически здоровые люди);

- ко второму классу – пациенты с легкими или умеренными системными расстройствами, обусловленными переломами позвонков;

- к третьему классу отнесены пациенты с тяжелыми системными расстройствами, которые в значительной степени затрудняют нормальную жизнедеятельность;

- в четвертый класс включены пострадавшие с крайне тяжелыми системными расстройствами нарушающими нормальную жизнедеятельность, которые являются опасными для жизни;

- к пятому классу отнесены пациенты, предоперационное состояние которых настолько тяжелое, что можно ожидать их смерти в течение 24 часов даже без дополнительного воздействия операции.

17.Наличие сопутствующих инфекционных заболеваний легких, печени, почек;

18.Наличие сопутствующего сахарного диабета (первого и второго типов);

19.Повреждение одного сегмента позвоночника или двух и более;

20.Продолжительность операции в часах;

21. Кровопотеря во время выполнения операции, определяемая одним из прямых методов (в литрах);

22.Наличие или отсутствие послеоперационной гематомы.

Все диагностические коэффициенты, представленные в таблице 2, рассчитаны по уравнениям 3-4. На практике для прогнозирования осложненного течения переломов позвонков необходимо сравнить данные пациента по 11 табличным признакам и найти соответствующую каждому признаку величину ДК_i. Затем вычислить общую сумму всех ДК_i. Если величина суммы всех ДК_i будет ≥ 20 , то, согласно метода Вальда, делается заключение, что у данного пациента с вероятностью 95%, течение болезни позвоночника будет без

инфекционных осложнений. Если величина этой суммы будет ≤ -20 , то у данного пациента с вероятностью 95% послеоперационное течение осложнится инфекцией. При значениях суммарного показателя, лежащего в интервале от +19 до -19, заключение имеет меньшую точность прогноза, чем 95% [6, 16].

Проверка предложенного метода прогнозирования послеоперационных местных инфекционных осложнений при переломах позвонков у женщин в постменопаузе на независимой выборке историй болезни двадцати женщин, находящихся в постменопаузе, с переломами позвонков показала 95% точность метода.

Метод прогнозирования целесообразно использовать для совершенствования средств и способов, повышающих эффективность профилактики и лечения пациентов с переломами позвоночника в послеоперационном периоде.

Таким образом, в диссертационной работе представлено теоретическое обобщение и достигнуто новое решение актуальной научной задачи по установлению патогенетической значимости нарушений метаболизма костной ткани при остеопоротических переломах позвоночника у женщин в постменопаузальном периоде и разработке методов прогнозирования переломов позвонков и местных инфекционно-воспалительных осложнений в послеоперационном периоде.

Таблица 2

Распределение пациентов с позвоночной травмой по отношению к инфекционным осложнениям и их балльная оценка в послеоперационном периоде

№ п/ п	Показатели, ед.	Число наблюдений, n (%)		ДКі, баллы
		Без осложнений (n=115)	С осложнения ми (n=68)	
1	Время от травмы до операции, дни: 1–10	67 (58,2)	28 (41,1)	1,5
	>10	48 (41,7)	40 (58,9)	–1,5
2	Социальный статус: работает	68 (59,1)	24 (35,3)	2,2
	пенсионер	47 (40,9)	44 (64,7)	–2,0
3	ИМТ: снижена <18,5	21 (18,3)	21 (30,9)	–2,3
	норма 18,5-25	68 (59,1)	23 (33,8)	2,4
	повышена >25	26 (22,6)	24 (35,3)	–1,9
4	МПКТ: остеопороз, T(L1-L4) <-2,5	26 (22,6)	60 (88,2)	–5,9
	остеопения и норма T>-2,5	89 (77,4)	8 (11,8)	8,2
5	Оценка соматического состояния, класс: 1-2	41 (35,6)	10 (14,7)	3,8
	3	59 (51,4)	43 (63,2)	–0,9
	4-5	15 (13,0)	15 (22,1)	–2,3
6	Наличие сопутствующих инфекционных заболеваний легких, печени, почек: есть	14 (12,2)	17 (25,0)	–3,1
	нет	101 (87,8)	51 (75,0)	0,7
7	Наличие сахарного диабета: есть	8 (7,0)	20 (29,4)	–6,2
	нет	107 (93,0)	48 (70,6)	1,2
8	Объем операции: 1 сегмент	65 (56,5)	20 (29,4)	5,1
	>2 сегментов	50 (43,5)	48 (70,6)	–2,1
9	Продолжительность операции: в часах: ≤ 2	46 (40,0)	13 (19,1)	3,2
	>2	69 (60,0)	55 (80,9)	–1,3
10	Кровопотеря во время операции, л: <0,5	55 (47,8)	13 (19,1)	4,0
	0,5-1,5	45 (39,1)	38 (55,9)	–1,6
	>1,5	15 (13,1)	17 (25,0)	–2,8
11	Наличие гематомы в послеоперационном периоде	18 (15,6)	25 (36,7)	–3,7
	отсутствие	97 (84,4)	43 (63,3)	1,2

ВЫВОДЫ

В диссертационной работе представлено теоретическое обобщение и достигнуто новое решение актуальной научной задачи по установлению патогенетической значимости нарушений метаболизма костной ткани при остеопоротических переломах позвоночника у женщин в постменопаузальном периоде и разработке методов прогнозирования переломов позвонков и местных инфекционно-воспалительных осложнений в послеоперационном периоде.

1. Метаболизм костной ткани при остеопоротических переломах позвонков в постменопаузальном периоде, по сравнению с показателями женщин без переломов, характеризуется снижением концентрации ионизированного кальция на 15,6% ($p<0,05$), повышением активности ЩФ на 66,1% ($p<0,01$), снижением уровня витамина 25(OH)D на 44,4% ($p<0,01$), повышением концентрации ПТГ в 3,1 раза ($p<0,001$). При этом также снижается концентрация остеокальцина на 23,3% ($p<0,05$) и наблюдается увеличение концентрации продуктов деградации коллагена В-CrossLaps на 92,9% ($p<0,001$).
2. На степень расстройства костного метаболизма существенное влияние оказывает активность паращитовидных желез и дефицит витамина D3. Уровень ПТГ, также увеличивается при переломах – во второй подгруппе женщин он увеличивается незначительно - на 38,0% ($p<0,05$), а в четвертой (при изначально высокой концентрации ПТГ) – в 3,0 раза ($p<0,001$). Концентрация витамина D3, наоборот, снижается на 34,7% ($p<0,05$) во второй и на 54,2% ($p<0,05$) в четвертой подгруппе.
3. Причиной гиперсекреции ПТГ и дефицита витамина D3 у больных остеопоротическими переломами является нарушение всасывания кальция и витамина D3 в кишечнике, возникающее в связи с сопутствующими воспалительными и атрофическими заболеваниями желудочно-кишечного тракта. Нулевую гипотезу об отсутствии связи между хроническими воспалительными заболеваниями и остеопоротическими переломами

отвергают высокие значения Хи-квадрата, который при гиперсекреции ПТГ равен 20.07 ($p < 0,001$), а при дефиците витамина Д3 – 59,68 ($p < 0,001$).

4. На основании учета четырех клинико-инструментальных (боль в позвоночнике, величина Т-критерия, число сопутствующих болезней и ИМТ) и четырех биохимических показателей, характеризующих риск остеопоротических переломов (ПТГ, В-CrossLaps, 25(ОН)D и активность ЩФ), разработан метод прогнозирования переломов позвонков у женщин в постменопаузальном периоде. Точность разработанного метода, определенная на независимой выборке 20 историй болезней женщин с остеопорозом, составила 95%..
5. Не осложненное течение переломов после применения транспедикулярной фиксации поврежденного сегмента позвоночника и комбинированной фармакотерапии возникает у женщин с остеопорозом в постменопаузе в 61,1% случаев. О не осложненном течении переломов указывают восстановленные к десятым суткам послеоперационного периода показатели активности ЩФ, концентрации ОК и β -CrossLaps. Повышенные по сравнению с нормой значения активности ЩФ и концентрации β -CrossLaps, а также сниженные концентрации ОК и 25(ОН)D на 10-е сутки и через 6 и 9 месяцев указывают на нарушение консолидации переломов.
6. Непрерывный характер комбинированной фармакотерапии в послеоперационном периоде улучшает консолидацию переломов позвонков, способствует росту позитивной клинической динамики, увеличивает МПКТ и восстанавливает метаболизм кости.
7. Для разработки метода прогнозирования послеоперационных местных инфекционных осложнений при переломах позвонков у женщин в постменопаузе могут быть использованы одиннадцать клинических признаков, характеризующих состояние здоровья пациентов и условия, при которых выполнены операции, восстанавливающие целостность позвоночника. Наличие местных инфекционных осложнений и нестабильность результатов хирургического лечения прогнозируется с

учетом оценочных признаков по балльной системе и вычисления суммарного значения диагностических показателей (ΣDK_i).

8. Точность разработанного метода прогнозирования, определенная на независимой выборке историй болезни женщин, находящихся в постменопаузе с переломами позвоночника, составляет 95%, а сам метод прогнозирования целесообразно использовать для совершенствования средств и способов, повышающих эффективность профилактики и лечения пациентов с переломами позвоночника в послеоперационном периоде.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациенты с выявленными остеопоротическими переломами нуждаются в углубленном обследовании с определением в сыворотке крови биохимических показателей ПТГ и 25 (ОН)D.
2. Выявленное повышенное значение ПТГ и дефицит витамина Д3 является основанием для дополнительного обследования больных на предмет наличия сопутствующих болезней желудочно-кишечного тракта.
3. Больным с заболеваниями желудочно-кишечного тракта целесообразно дополнить антирезорбтивную терапию препаратами, направленными на лечение выявленных заболеваний.
4. Применение методов прогнозирования остеопоротических переломов позвонков у женщин с постменопаузальным остеопорозом и прогнозирования послеоперационных местных инфекционных осложнений при переломах позвонков у женщин в постменопаузе позволяет индивидуализировать и оптимизировать профилактику и комплексную их терапию.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алиев М. Л. К вопросу этиологии и тактики лечения переломов позвоночника на фоне остеопороза [Текст] / М. Л. Алиев [и др.] // Нейрохирургия и неврология Казахстана. – 2017. – № 2 (47). – С. 45–48.
2. Батудаева, Т. И. Минеральная плотность костной ткани как фактор риска остеопоротических переломов [Текст] / Т. И. Батудаева, Т. Е. Спасова, А. О. Занданов // Сибирский медицинский журнал. – 2013. – Т. 116. – № 1. – С. 95–97.
3. Беневоленская Л.И. Остеопороз: диагностика, профилактика и лечение. Клинические рекомендации / под ред. Л.И. Беневоленской, О.Н. Лесняк. – М.: ГЭОТАР. - Медиа, 2005. – 271 с.
4. Бердюгин К.А., Бердюгина О.В. Способ дооперационного прогнозирования замедленного формирования костного блока при остеосинтезе позвоночника устройством внешней фиксации // Фундаментальные исследования. – 2013. – №9-6. – С. 991-993.
5. Бистрицька, М. А. Частота остеопорозу та переломів у пацієнтів із травмою хребта і спинного мозку [Текст] / М. А. Бистрицька // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2018. – № 3 (612). – С. 45–49.
6. Боряк А.Л., Золотухин С.Е., Шпаченко Н.Н., Титов Ю.Д. Нарушения метаболизма костной ткани и прогнозирование остеопоротических переломов позвонков в постменопаузальном периоде у женщин // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2019. – Т.23, №4. – С. 371-376.
7. Бурденко Н. Н. Лечение неосложненных компрессионных переломов позвоночника [Текст] / Х. Х. Рузиев [и др.] // Вопросы нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко. – 2019. – Т. 83, № 2. – С. 66–70.
8. Быстрицкая, М. А. Структурно-функциональное состояние и метаболизм костной ткани у пациентов с травмой позвоночника и спинного мозга через 5 и более лет после травмы [Текст] / М. А. Быстрицкая, В. В. Поворознюк // Боль. Суставы. Позвоночник. – 2017. – Т. 7, № 2. – С. 67–72.

9. Ваккаро А.Р., Барон И.М. Хирургия позвоночника. Оперативная техника / Пер. с англ. под ред. Ю.А. Щербука. – М.: Изд-во Панфилова, 2015. – 440 с.
10. Гарднер Д. Базисная и клиническая эндокринология / пер. с англ., под ред. Г.А. Мельниченко. – М.: БИНОМ, 2010. – 383 с.
11. Гельман В.Я. Компьютерный анализ медицинских данных для аспирантов: учебное пособие, издание второе / В.Я. Гельман. – СПб МАПО, 2018. – 65 с.
12. Генант Г.К. Рекомендации рабочей группы ВОЗ по обследованию и лечению больных с остеопорозом / Г.К. Генант, С. Купер, П. Пур и др. // Остеопороз и остеопатии. – 2017. – №2. – С. 2-6.
13. Головач И.Ю. Лечение остеопороза в контексте профилактики переломов: внедрение данных доказательной медицины в клиническую практику. В ракурсе – ибандроновая кислота / И.Ю. Головач // Травма. – 2013. – Т.14, №1. – С. 57-64.
14. Григорьева, Н. В. Показатели 10-летнего риска основных остеопоротических переломов и переломов бедренной кости, определенные с помощью Украинской версии FRAX® у женщин с переломами тел позвонков [Текст] / Н. В. Григорьева, В. В. Поворознюк // Боль. Суставы. Позвоночник. – 2017. – Т. 7, № 1. – С. 7– 14.
15. Громова О.А. Роль кальция и витамина D в профилактике остеопороза / О.А. Громова, Е.М. Гупало // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2018. – Т.8, №4. – С. 73-82.
16. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. – Л.: Медицина, 1978. – 296 с.
17. Дедов И. И., Рожинская Л. Я., Марова Е. И. Первичный и вторичный остеопороз: патогенез, диагностика, принципы профилактики и лечения // Методическое пособие для врачей, 2-е изд. М., 2002. 60 с.
18. Дедов И.И. Болезни эндокринной системы: руководство для врачей // И.И. Дедов, М.Н. Балаболкин, Е.И. Маркова. – М.: Медицина, 2000. – 568 с.

- 19.Добровольская О. В. Периферическая рентгеновская денситометрия как предиктор остеопороза осевого скелета у женщин в постменопаузе, перенесших низкоэнергетические переломы [Текст] / О. В. Добровольская, Н. В. Демин, Н. В. Торопцова // Остеопороз и остеопатии. – 2016. – Т. 19, № 2. – С. 40.
- 20.Добровольская О.В., Демин Н.В., Смирнов А.В., Торопцова Н.В. Состояние минеральной плотности костной ткани и потребность в противоостеопоротической терапии // Медицинский совет. – 2019. – №9. – С. 72-79.
- 21.Добровольская, О. В. Остеопороз: оценка риска возникновения повторных малотравматичных переломов у женщин в постменопаузе [Текст] / О. В. Добровольская, Н. В. Торопцова // Научно-практическая ревматология. – 2016. – Т. 54, № 1. – С. 44–48.
- 22.Донников А. Е. Клинико-прогностическое значение молекулярно-генетических факторов при постменопаузальном остеопорозе [Текст] / А. Е. Донников [и др.] // Остеопороз и остеопатии. – 2016. – Т. 19, № 2. – С. 34.
- 23.Ельчанинов Д. В. Маркеры резорбции и формирования костной ткани у женщин с климактерическим синдромом в период ранней постменопаузы [Текст] / Д. В. Ельчанинов [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2009. – № 10. – С. 21.
- 24.Ершова А.Б. Особенности остеопороза у больных воспалительными заболеваниями кишечника в пожилом возрасте / А.Б. Ершова, В.Г. Румянцев, В.Н. Дроздов и др. // клиническая геронтология. – 2015. – Т.11, №12. – С. 102-106.
- 25.Жугрова, Е. С. Практический опыт применения Терапаратида у пациентов с тяжелым остеопорозом [Текст] / Е. С. Жугрова, В. И. Мазуров // Профилактическая и клиническая медицина. – 2020. – № 2 (75). – С. 52–57.

- 26.Зарецков В.В. Норкин И.А., Арсениевич В.Б. и соавт. Хирургическое лечение повреждений и заболеваний позвоночника. Рыбинск: Рыбинский дом печати, 2007. – 112 с.
- 27.Захаров И. С. Использование трехмерной костной денситометрии в прогнозировании риска остеопоротических переломов позвонков у женщин в постменопаузе [Текст] / И. С. Захаров [и др.] // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2015. – Т. 60, № 5. – С. 46–49.
- 28.Зоткин Е.Г. Возможность клинического применения витамина D и его активных метаболитов / Е.Г. Зоткин, О.Я. Шварц // Эффективная фармакотерапия. – 2013. – №1. – С. 50-59.
- 29.Иванык, О. Минеральная плотность и качество костной ткани, показатели телосложения у женщин в постменопаузальном периоде [Текст] / О. Иванык // Pain. Joints. Spine. – 2016. – № 2 (22). – С. 80–85.
- 30.Игнатенко, Г. А. Клинико-анамнестические факторы риска развития постменопаузального остеопороза [Текст] / Г. А. Игнатенко, Г. А. Майлян, Н. А. Резниченко // Университетская клиника. – 2018. – № 4 (29). – С. 5–10.
- 31.Киселева И.В. Изменение маркеров метаболизма костной ткани в сыворотке крови у больных остеопорозом / И.В. Киселева // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – №3. – С. 553-556.
- 32.Климова Ж.А., Зафт А.А., Зафт В.Б. Современная лабораторная диагностика остеопороза // Международный эндокринологический журнал, – 2014. – №7(63). – С. 75-84.
- 33.Ларина, В. Н. Патологический перелом при постменопаузальном остеопорозе: клиническое наблюдение [Текст] / В. Н. Ларина, К. В. Глибко, И. И. Чукаева // Лечебное дело. – 2018. – № 1. – С. 100–108.
- 34.Лесняк О.М. Остеопороз в Российской Федерации: эпидемиология, медико-социальные и экономические аспекты проблемы (обзор литературы) // О.М. Тесняк, И.А. Баранова, К.Ю. Белова, Е.Н. Гладкова и соавт. / Травматология и ортопедия России. – 2018. – Т.24, №1. С. 155-168.

35. Мартынов А.И. Значение дефицита магния в кардиологии / А.М. Мартынов, И.В. Урлаева, Е.В. Акатова // *Consilium Medicum*. – 2014. – Т.16, №1. – С. 43-46.
36. Марченкова Л.А. Оценка риска остеопоротических переломов и распространенности остеопороза у пациентов в возрасте 50 лет и старше, проходящих медицинскую реабилитацию [Текст] / Л. А. Марченкова [и др.] // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2020. – Т. 19, № 1. – С. 13 – 19.
37. Масик, Н. П. Нарушение метаболизма костной ткани у женщин менопаузального периода, больных хроническим обструктивным заболеванием легких [Текст] / Н. П. Масик // Туберкулез, легочные болезни, ВИЧ-инфекция. – 2013. – № 4 (15). – С. 64–70.
38. Машейко И.В. Биохимические маркеры в оценке процессов ремоделирования костной ткани при остеопении и остеопорозе // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. – 2017. – №2. – С. 149-153.
39. Меньшикова, Л. В. Минеральная плотность костной ткани у женщин с переломами позвоночника [Текст] / Л. В. Меньшикова, Ю. О. Варавко // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2011. – № 3–1 (79). – С. 67–69.
40. Меньшикова, Л. В. Оценка факторов риска переломов позвоночника по инструменту FRAX® у женщин старше 50 лет [Текст] / Л. В. Меньшикова, Ю. О. Варавко // Современные проблемы ревматологии. – 2013. – Т. 5, № 5. – С. 99–101.
41. Минасов, Б. Ш. Диагностика и лечение переломов позвонков при остеопорозе [Текст] / Б. Ш. Минасов, Р. Р. Якупов // Медицинский вестник Башкортостана. – 2010. – Т. 5, № 6. – С. 47–50.
42. Минченко Б.И. Биохимические маркеры метаболизма костной ткани / Б.И. Минченко // *Лабораторная медицина*. – 2018. – №3. – С. 45-59.

- 43.Мироманов А.М., Гусев К.А., Усков С.А. Значение маркеров резорбции костной ткани в прогнозе развития замедленной консолидации переломов длинных костей конечностей // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2013. – №2(90). – С. 53-56.
- 44.Моисеев С. В. Антирезорбтивные средства и остеопоротические переломы // Клиническая фармакология и терапия. 2004. № 13(1). С. 5-7.
- 45.Мокрышева Н.Г. Первичный гиперпаратиреоз. Эпидемиология, клиника, современные принципы диагностики и лечения: автореф дис...докт. мед. наук: 14.01.02. / Мокрышева Наталья Георгиевна. – М., 2011. – 23 с.
- 46.Никитинская, О. А. Прогнозирование остеопоротических переломов у женщин в постменопаузе с использованием алгоритма FRAX® и денситометрического обследования [Текст] / О. А. Никитинская, Н. В. Демин, Н. В. , Торопцова // Остеопороз и остеопатии. – 2016. – Т. 19, № 2. – С. 29.
- 47.Никитинская, О. А. Факторы риска и минеральная плотность кости в прогнозировании риска перелома у женщин в постменопаузе [Текст] / О. А. Никитинская, Н. В. Торопцова, Н. В. Демин // Современная ревматология. –2016. – Т. 10, № 3. – С. 23–28.
- 48.Нишкумай, О. И. Оценка эффективности влияния терапии с применением Бивалоса в лечении женщин с ишемической болезнью сердца и системным остеопорозом в постменопаузе [Текст] / О. И. Нишкумай // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. – 2010. – № 2 (98). –С. 356–369.
- 49.Павлов С.Б. Участие паратиреоидного гормона и кальцитонина в регуляции метаболизма костной ткани при моделировании его нарушений / С.Б. Павлов // Вестник проблем биологии и медицины. – 2013. – Т.1, №2. – С. 185-189.
- 50.Панкратова Ю.В. Витамин К-зависимый белок: остеокальцин, матриксный Gіа-белок и их внекостные эффекты / Ю.В. Панкратов, Е.А. Пигарова, Л.К. Дзеранова // Ожирение и метаболизм. – 2013. – №2. – С. 11-18.

- 51.Панькив, И. В. Анализ влияния субклинического гипертиреоза на параметры костного метаболизма [Текст] / И. В. Панькив // Международный эндокринологический журнал. – 2016. – № 2 (74). – С. 101–105.
- 52.Поворознюк В.В. Особенности потери костной ткани у женщин в пери- и постменопаузальном периодах / В.В. Поворознюк, Н.В. Григорьева // Проблемы старения и долголетия. – 2006. – Т.15, №2. – С. 132-141.
- 53.Поворознюк, В. В. Вертебральный болевой синдром: связь с минеральной плотностью и качеством костной ткани [Текст] / В. В. Поворознюк, Т. В. Орлик, Н. И. Дзерович // Trauma. – 2015. – Т. 16, № 3. – С. 56–61.
- 54.Поворознюк, В. В. Нормативные показатели качества и минеральной плотности костной ткани на уровне поясничного отдела позвоночника у украинских женщин разного возраста [Текст] / В. В. Поворознюк, Н. И. Дзерович, А. С. Мусиенко // Травма. – 2015. – Т. 16, № 2. – С. 36–43.
- 55.Радченко В. А. Минеральная плотность костной ткани поясничного отдела позвоночника после проведения чрескожной вертебропластики у пациентов с остеопорозом [Текст] / В. А. Радченко [и др.] // Травма. – 2019. – Т. 20. – № 2. – С. 47–55.
- 56.Рахматуллаев Ш.Н. Особенности лечения переломов тел позвонков на фоне остеопороза / Ш.Н. Рахматуллаев, В.В. Рерих, М.А. Садовой // Хирургия позвоночника. – 2006. – №2. – С. 43-47.
- 57.Рожинская Л. Я. Клинико экономическое обоснование применения бивалоса (стронция ранелата) у женщин с остеопорозом в менопаузе // Проблемы эндокринологии. 2007. Т.53, № 3. С. 42-48.
- 58.Савельева К. А. Постменопаузальный остеопороз с нормальной и повышенной функцией околощитовидных желез [Текст] / К. А. Савельева // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. – 2017. – Т. 30, № 3. – С. 39–41.
- 59.Савельева К.А. Клинико-лабораторные сопоставления при постменопаузальном остеопорозе с нормальной и повышенной функцией

- околощитовидных желез / К.А. Савельева, С.М. Котова, Н.А. Карпова и др. // Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова. – 2015. – Т.22, №2. – С. 35-37.
- 60.Сафарова, С. С. Предиктивная ценность оценки биохимических маркеров метаболизма кости и измерений минеральной плотности кости у женщин с диабетом в пре- и постменопаузе [Текст] / С. С. Сафарова // Медицинские новости. – 2018. – № 10 (289). – С. 76–79.
- 61.Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 304 с.
- 62.Синяченко О. В. Оптимизация вторичной профилактики переломов костей при остеопорозе у менопаузальных женщин и роль коморбидного метаболического синдрома [Текст] / О. В. Синяченко [и др.] // Травма. – 2020. – Т. 21, № 2. – С. 33–39.
- 63.Скрипникова И. А. Опыт применения препарата Пролиа у пациенток с постменопаузальным остеопорозом в клинической практике [Текст] / И. А. Скрипникова [и др.] // Терапевтический архив. – 2017. – Т. 89, № 12–2. – С. 190–196.
- 64.Скрипникова И.А., Гурьев А.В., Абирова Э.С. Метод оценки абсолютного риска остеопоротических переломов и его применение в клинической практике // Профилактическая медицина – 2015, – №6. – С. 71-77.
- 65.Слиняков Л.Ю Стабилизирующие операции на позвоночнике. Избранные аспекты: Учебное пособие для ординаторов / Л.Ю. Слиняков, А.В. Гаркави, А.В. Черняев – Москва: ООО «Изд-во Медицинское информационное агентство», 2018. – 112 с.
- 66.Способ прогнозирования остеопоротических переломов позвоночника у женщин старше 50 лет Варавко Ю.О., Меньшикова Л.В., Дац Л.С., Колесникова Е.Б. Патент на изобретение RU 2465832 С1, 10.11.2012. Заявка № 2011131274/14 от 26.07.2011.
- 67.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 гос. университет» (RU); заявл. 24.09.2012; опубл. 20.08.2014.
- 68.Тумашева, А. Г. Особенности минерального обмена и метаболизма костной ткани у женщин в постменопаузе [Текст] / А. Г. Тумашева // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2015. – № 10 (185). – С. 277–278.
 - 69.Фадеев Е.М. Частота и структура осложнений при операциях на позвоночнике / Е.М. Фадеев, В.М. Хайдаров, С.В. Виссарионов и др. // Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. – 2017. – Т.5, вып. 2. – С. 75-83.
 - 70.Хайдаров В.М. Прогноз инфекции области хирургического вмешательства при операциях на позвоночнике / В.М. Хайдаров, А.Н. Ткаченко, И.А. Кирилова, Д.Ш. Мансуров // Хирургия позвоночника. – 2018. – Т.15, №2. – С. 84-90.
 - 71.Хашаева Т. А. Костный обмен, адипокины и ожирение у женщин в постменопаузальном периоде [Текст] / Т. Хашаева [и др.] // Проблемы репродукции. – 2016. – Т. 22, № 1. – С. 74–78.
 - 72.Хирургия дегенеративных поражений позвоночника: национальное руководство // под ред. А.О. Гуши, Н.А. Коновалова, А.А. Гриня. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 480 с.
 - 73.Чепурненко, С. А. Возможности ранней диагностики нарушений метаболизма костной ткани в постменопаузе [Текст] / С. А. Чепурненко, З. И. Микашинович, Н. М. Булгакова // Вестник современной клинической медицины. – 2016. – Т. 9, № 1. – С. 71–74.
 - 74.Чепурненко, С. А. Распространенность нарушений метаболизма костной ткани у женщин пожилого и старческого возраста [Текст] / С. А. Чепурненко, Г. В. Шавкута, Н. Н. Лубенец // Ранняя диагностика и современные методы лечения на этапе первичного звена здравоохранения: сборник статей XII конференции врачей первичного звена здравоохранения Юга России. – Ростов-на-Дону, 2017. – С. 132-136.

- 75.Шварц Г.Я. Фармакотерапия остеопороза. М.: Медицинское Информационное Агентство, 2002. С. 239 284, 315 - 324.
- 76.Шкиреева, С.Ю. Бессимптомные компрессионные переломы позвонков у женщин в постменопаузе с системной красной волчанкой [Текст] / С. Ю. Шкиреева, О. М. Лесняк, Е. Г. Зоткин // Rheumatology Science and Practice. –2017. – Т. 55, № 1. – С. 26–31.
- 77.Янковская Л. В. Факторы риска развития остеопороза [Текст] / Л. В. Янковская [и др.] // Здравоохранение. – 2010. – № 9. – С. 32–35.
- 78.Abrahamsen B., van Staa R. et al. Excess mortality following hip fracture: a systematic epidemiological reiew. – Osteoporosis Int. – 2009/ – N20. P. 1633-1650.
- 79.Accuracy of height loss during prospective monitoring for detection of incident vertebral fractures / K. Siminoski et al. // Osteoporosis Int. 2005. № 16 (4). P. 621-627.
- 80.Blake G.H. Pole of dual-tnergy X-ray absorptiometry in the diagnoses and treatment of osteoporosis / G.H. Blake, I. Fogelman // J. Clin. Densitomet. – 2017. – Vol.10, №1. – P. 102-110.
- 81.Bruyere O. Interes of biochemical markers of bone turnover for long-term prediction of new vertebral fracture in postmenopausal osteoporotic women / O. Bruyere, J. Colette, P. Delmas et al. //Maturitas. – 2003. – Vol. 44. – P. 259-265.
- 82.Cummings S.R., Ettinger B., Delmas P.D. The effects of tibolone in older postmenopausal women. N. Engl // J. Med. – 2008.- T.359:- P.697-708.
- 83.Davidson, M. R. Pharmacotherapeuticus for osteoporosis prevention and treatment // J. Midwifery Womens Health. 2003. № 48. P. 39-52.
- 84.De Laet C. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis // Osteoporosis Int. - 2005. -№ 16. - P. 1330-1338.
- 85.Fransis R.M. Pathogenesis of osteoporosis / R.M. Fransis, A.M. Sutcliffe, A.C. Scane // London: Cyapman and Hall Medical, 2018. – P. 29-51.

86. Larroude M. Postmenopausal women with osteoporosis asymptomatic vertebral fracture prevalence and vitamin D deficit / M. Larroude, V. Moggia, M. Yantorno et. al. // Bone. – 2007. – Vol.41. – P. 7.
87. Lindsay R., Hart D.M., Kraszewski A. Prospective doubleblind trial of synthetic steroid (Org OD 14) for preventing postmenopausal osteoporosis//Br. Med. J. - 2020;- 280. – P.1207-1209.
88. Lippuner K. A. Medical- treatment of vertebral osteoporosis // Eur. Spine J. – 2013. - № 12. - P. 132-141.
89. Low body mass not vitamin D receptor polymorphisms predict osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease / C. L. Noble et al. // Aliment. Pharmacol. Ther. 2008. Vol. 27 (7). P. 588-596.
90. Markiewicz L, Gorpide E. In vitro evaluation of estrogenic, estrogen antagonistic and proges-tagenic effects of a steroidal drug (Org OD-14) and its metabolites on human endometrium. J. Steroid Biochem. – 1990, - №35, - P. 535-541.
91. Marshall D., Johnell O., Wedel H. Metaanalysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures/ // BMJ. – 1996. – N312. – P. 1254-1259.
92. Najafi D.A. A combination of ckinical balance measures and FRAX to improve identification of high-risk falles / D.A. Najafi, L.E. Dahlberg, E.E. Hansson // BMC Geriatr. – 2016. – V.16, N1. – P. 94.
93. Nijhof M. W., Dhert W. J., Fleer A. Prophylaxis of implant-related staphylococcal infections using tobramycin-containing bone cement // J. Biomed. Mater. Res. - 2019 -. V.52 (4). - P.754 761.
94. Oleksik A. M. Vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis / Academisch Proeschrift. Amsterdam, - 2019. - 176 p.
95. Singh K., Vaccaro A/R/ Picket atlas of spine surgery. – NY, Stuttgart. Thieme medical publishers, Inc., 2012. – 139 p.
96. Tobias J. H. Use of clinical risk factors to identify postmenopausal women with vertebral fractures / // Osteoporos. Int. - 2017. – № 18 (1). - P. 35-43.

97. Van Geel T. A. Risk factors for clinical fractures among postmenopausal women: a 10-year prospective study // Menopause Int. - 2007. - Vol. 13 (3). - P. 110-115.