

КАРАГАНДИНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ

УДК 616.71-001.5-021.3 на правах рукописи

ТУРЕМУРАТОВА ДАМИРА ТОЛЕУБАЕВНА

Прогностическое значение факторов риска остеопороза у женщин

Диссертация на соискание академической степени
магистра по специальности
6М110100 «Медицина»

Научный руководитель: д.м.н., профессор Тайжанова Дана Жумагалиевна

Караганда, 2018

СОДЕРЖАНИЕ

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ	3
ОПРЕДЕЛЕНИЯ	4
ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ	5
ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА I. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	
1.1.Современное состояние проблемы остеопороза среди женщин в мире и Республике Казахстан.....	8
1.2.Современные аспекты диагностики остеопороза.....	10
1.2.1.Метод количественного УЗИ плотности пяточной кости в диагностике остеопороза.....	10
1.2.2.Роль С-телопептидов коллагена I типа в патогенезе, диагностике и прогнозе остеопороза.....	13
1.3.Обзор клинических факторов риска остеопороза.....	17
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МАТЕРИАЛА. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ	
2.1. Общая характеристика исследования.....	21
2.2.Клиническая характеристика обследованных.....	22
2.3.Общеклинические методы исследования.....	22
2.4. Количественное определение С-телопептидов коллагена I типа в сыворотке.....	23
2.5.Ультразвуковая остеометрия пяточной кости.....	25
2.6. Методы статистической обработки результатов исследования.....	27
2.7. Этическое одобрение.....	29
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	
3.1.Оценка факторов риска развития остеопороза по распространенности.....	29
3.2. Результаты плотности костной ткани по методу количественного УЗИ.....	34
3.3. Оценка прогностической значимости факторов риска развития остеопороза.....	35
3.4.Оценка эффективности измерений С-концевых телопептидов коллагена типа Iв диагностике остеопороза у женщин.....	41
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	46
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	49
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	50
ПРИЛОЖЕНИЕ А Анкета по раннему выявлению факторов риска остеопороза на государственном и русском языках.....	57
ПРИЛОЖЕНИЕ Б Свидетельство о регистрации прав на объект авторского права.....	60
ПРИЛОЖЕНИЕ В Акты внедрения.....	61

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

1. ГОСТ 7.32-2001 (Межгосударственный стандарт) Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Отчет о научно - исследовательской работе. Структура и правила оформления.
2. ГОСТ 7.1-2003. Библиографическая запись. Библиографическое описание. Сокращение слов на русском языке. Общие требования и правила составления.
3. ГОСТ 7.9-95 (ИСО 214-76) Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Реферат и аннотация. Общие требования.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В настоящей диссертации применяют следующие термины с соответствующими определениями

Отношение шансов (ОШ, OR от "odds ratio") – статистический показатель, отражающий в численном выражении то, насколько отсутствие или наличие определённого исхода связано с присутствием или отсутствием определённого фактора в конкретной статистической группе.

Относительный риск (ОР или RR от "relative risk")– это отношение частоты исходов среди исследуемых, на которых оказывал влияние изучаемый фактор, к частоте исходов среди исследуемых, не подвергавшихся влиянию этого фактора.

С-концевые телопептиды коллагена типа I – продукт деградации спирального белка коллагена, из которого на 90% состоит матрикс кости. Является биохимическим маркером резорбции костной ткани.

Ультразвуковая остеометрия (количественное ультразвуковое исследование, QuantitativeUltraSound, QUS) – технология измерения свойств костной ткани на периферических частях скелета.

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

BOS – Basel Osteoporosis Study

BUA – Broadband Ultrasound Attenuation

DXA – Dualenergy X-ray Absorptiometry

IOF – International Osteoporosis Foundation

ISCD – The International Society for Clinical Densitometry

QUS – Quantitative UltraSound,

SD – Standard Deviation

SoS – Speed of Sound

ИМТ – индекс массы тела

КТ – компьютерная томография

МПКТ – минеральная плотность костной ткани

ОР – относительный риск

ОШ – отношения шансов

УЗИ – ультразвуковое исследование

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

В настоящее время остеопороз и связанные с ним переломы в Республике Казахстан, как и во всем мире, представляет одну из важных проблем здравоохранения. Проблема остеопороза и связанных с ним остеопоротических переломов обусловлена их значительной распространенностью, высокой смертностью и значительными экономическими расходами, которые ложатся бременем на систему здравоохранения и общество в целом. Высокая распространенность данной патологии предопределена увеличением продолжительности жизни населения Республики значительным возрастанием числа лиц старших возрастных периодов.

В последние годы все больше людей страдают от тяжелых осложнений этого заболевания - переломов. По прогнозам экспертов ВОЗ количество переломов бедренной кости у женщин пожилого возраста в мире к 2025 году составит около 3 миллионов случаев в год, что практически в 2 раза превышает аналогичный показатель в 1990 году. Как свидетельствуют результаты многих исследований, смертность в течение 1-го года у пациентов с переломами позвонков составляет 250 случаев на 1000 пациентов, с переломами бедра - 150 на 1000 пациентов.

В основе остеопороза лежит нарушение процессов костного ремоделирования с повышением резорбции костной ткани и снижением костеобразования. Маркеры резорбции и образования костной ткани в настоящее время используются для оценки скорости обмена и спаренности процессов ремоделирования. Рабочая группа Международного фонда остеопороза и Международной федерации клинической химии и лабораторной медицины рекомендуют биохимический маркер резорбции костной ткани - сывороточный С-телопептид коллагена I типа в качестве эталонного маркера, который будет использоваться в будущих исследованиях для оценки риска перелома. Установлено, что сочетание повышенных маркеров резорбции у женщин в постменопаузе со сниженной минеральной плотностью костной ткани или предшествующими переломами ассоциируется с увеличением риска возникновения переломов в 2 раза. [1]

Однако возможность использования костных маркеров для предсказания выраженности потерь минеральной плотности кости и риска переломов в клинической практике не была доказана, что в значительной степени связано с выраженной индивидуальной вариабельностью значений исследуемого маркера. Остается открытым вопрос выбора и возможности использования различных маркеров костного обмена для прогноза степени снижения минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и риска переломов у женщин в различные возрастные интервалы, а также для оценки эффективности различных схем лечения остеопороза. [2]

Таким образом, вышеизложенные факты обуславливают необходимость раннего выявления клинических факторов риска остеопороза, детальной оценки факторов с учетом этнических, региональных особенностей развития и прогрессирования заболевания. Это позволит провести своевременную

диагностику резорбтивных процессов костной ткани, коррекцию их активности, предупредить костные переломы и тяжелые последствия: утраты трудоспособности, госпитализации, летальные исходы.

Данная работа посвящена оценке клинических факторов риска остеопороза у женщин и их взаимосвязи с минеральной плотностью костной ткани на уровне пяточной кости и уровнем маркера костной резорбции. Работа представляет интерес, как для практического здравоохранения, так и для прикладной науки.

Цель исследования: Оценить факторы риска остеопороза у женщин, проживающих в городе Караганды.

Задачи исследования:

1. Оценить распространенность остеопороза у женщин г. Караганды путем определения МПКТ.
2. Определить ключевые факторы риска развития остеопороза у женщин.
3. Провести оценку маркера С-концевых телопептидов коллагена I типа в диагностике остеопороза у женщин.
4. Предложить алгоритм ранней диагностики остеопороза в зависимости от степени риска.

Научная новизна

- На основании комплексного обследования женщин г. Караганды получены новые данные о распространенности остеопороза, ключевых клинических факторах риска развития остеопороза у женщин.

- Получены дополнительные сведения о диагностической ценности маркера С-концевых телопептидов коллагена типа Iв диагностике остеопороза.

Практическая значимость:

Результаты исследования могут быть использованы в практическом здравоохранении для расширения диагностического и прогностического потенциала в ранней диагностике остеопороза, своевременном проведении профилактических мер костных переломов.

Предложены практические рекомендации и алгоритм ранней диагностики остеопороза у женщин с учетом групп риска.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Частота остеопороза по данным ультразвуковой остеометрии в процессе скрининг-диагностики у женщин города составил 13,5%, что выше общереспубликанского показателя (12,5%). При этом остеопороз в 40% случаев выявлен у молодых женщин. У значительной части обследованных (28%) определена остеопения.
2. К факторам риска развития остеопороза, показавших наибольшую значимость относятся: низкая физическая активность (ОШ 8; ОР 4,3), частые падения (ОШ 6,76; ОР 4,52), пожилой возраст (ОШ 3,6; ОР 2), хронические боли в поясничной области и бедренных костях (ОШ 4,8; ОР 3,4), курение ≥ 20 сигарет в сутки (ОШ 2,8; ОР 2,3), прием противозачаточных гормональных средств более 6 месяцев (ОШ 2,8; ОР 2,3), дефицит массы тела ИМТ $< 18,5$ кг/м² (ОШ 2,3; ОР 2,1), понижение роста на протяжении жизни ≥ 4 см (ОШ 2,5; ОР 2,2), недостаточное

потребление молочных продуктов (ОШ 2,2; ОР 2), возраст начала менархе старше 16 лет (ОШ 2; ОР 1,8). При этом установлено, что снижения ИМТ ≤ 19 кг/м² также повышает риск остеопороза.

3. Уровень С-концевых телопептидов коллагена I типа имеют диагностическую значимость у пациентов с явными признаками остеопороза ($r=0,14$, $p=0,6$).

Внедрение в практику

Получено свидетельство о регистрации прав на объект авторского права № 1260 от 25 апреля 2018 года, ИС № 2368 «Анкета по раннему выявлению факторов риска остеопороза», «Остеопороздың даму факторларын ерте анықтау сауалнамасы» (Приложение Б).

Апробация работы

Основные положения и результаты работы докладывались на международной научно-практической конференции молодых ученых «Мир науки и молодежь: эра стремительных изменений» (28 апреля 2018 года, Караганда, Казахстан); на заседании кафедры внутренних болезней №1 (протокол №10 от 23 мая 2018 года).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 4 работ. В изданиях, рекомендованных Комитетом по контролю в сфере образования и науки МОН РК и ВАК РФ 2 публикации. В изданиях, входящих в базу РИНЦ 1 работа.

Личный вклад автора

Автором выполнен сбор анкетных, антропометрических данных, проведено определение уровней С-телопептида коллагена I типа в сыворотке, измерялась МПКТ пяточной кости пациентов на ультразвуковом остеометре SONOST-3000. Самостоятельно разработана анкета для проведения исследования. В ходе проведения научно-исследовательской работы автором давались персонализированные рекомендации участникам исследования по дальнейшей диагностике, лечению и профилактики остеопороза. Автором проведен анализ полученных результатов, написаны все разделы диссертационной работы.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 61 странице компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, основной части (материалы и методы, результаты исследования), заключения, списка использованных источников, приложений.

Диссертация иллюстрирована 16 таблицами и 19 рисунками. Список использованной литературы включает 84 источника, из которых 7 - на русском языке, 77 - на английском. Диссертация имеет 4 приложения.

ГЛАВА I. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1. Распространенность остеопороза среди женщин в мире и Республике Казахстан

Остеопороз является заболеванием населения Земли, сопровождающее человечество с древних времен. Впервые изменения костей характерные для

остеопороза были найдены при раскопках у жителей Северной Америки 2500-2000 лет до н. э. На картинах художников Древнего Китая и Греции изображены внешний облик и изменения осанки характерные для остеопороза. Первыми обратили внимание на перелом шейки бедра у пожилых людей английские доктора в начале 19 века. С тех времен и до нынешних дней проблема остеопороза и связанных с ним переломов остается актуальной.

Ещё 10 лет назад остеопороз считался преимущественно болезнью пожилых женщин. В настоящее время, по мнению экспертов, заболевание может развиваться у всех людей вне зависимости от возраста. [3] Распространенность остеопороза варьируется в зависимости от пола, расы, региона и этноса. [4, 5] По оценкам экспертов, остеопороз затрагивает более 200 миллионов женщин во всем мире. Вследствие его высокой распространенности во многих странах мира, остеопороз признан серьезной проблемой общественного здравоохранения на мировом уровне. По результатам измерения минеральной плотности костной ткани проведенным методом рентгеновской денситометрии в ряде стран, распространенность остеопороза среди женского населения в среднем и старших возрастных периодах наглядно отображена на рисунке 1.

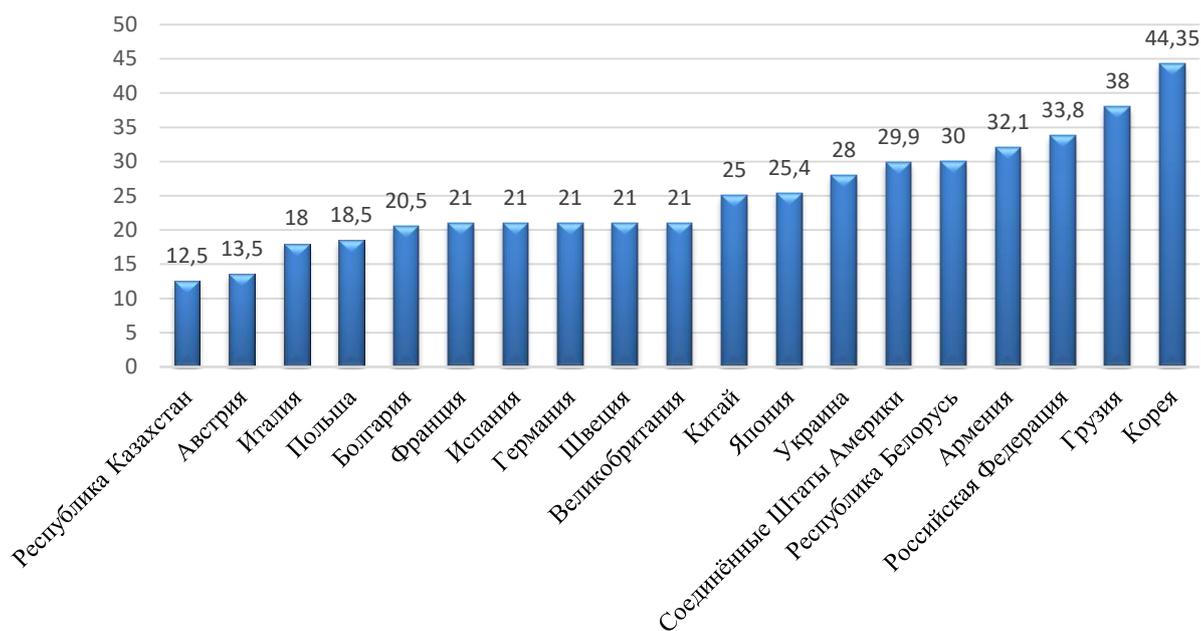


Рисунок 1 - Распространенность остеопороза среди женщин 50 лет и старше от общей численности населения женщин (%)

В Европе большая доля утраты трудоспособности и смерти населения возникает вследствие остеопороза, чем от ревматоидного артрита. [6] Так, по результатам эпидемиологического исследования в США установлено, что в 29,9% случаев остеопороз наблюдается у женщин старше 50 лет и заболеваемость увеличивается до 77,1% у женщин старше 80 лет. [5, 7] Согласно проведенным исследованиям в странах Европейского союза (Великобритании, Германии, Франции, Италии, Испании) остеопорозом страдают 21% женщин в возрасте от 50 до 84 лет. [8] Подсчитано, что на

страны Европейского союза и США приходится 51% всех остеопоротических переломов, в то время как большая доля остальной части переломов происходит в странах Юго-Восточной Азии и Океании. [5, 9]

Согласно данным представленным International Osteoporosis Foundation (IOF) в 2010 году на Аудите состояния проблемы остеопороза в странах Центральной Азии и Восточной Европы зафиксирован высокий процент заболеваемости остеопорозом среди женщин старше 50 лет. Так, по результатам многоцентровых исследований, проведенных в Российской Федерации, у 33,8% исследуемых лиц выявлен остеопороз, у 43,3% зарегистрирована низкая минеральная плотность костной ткани. В Украине подсчитано около 7 миллионов женщин имеющих данное заболевание, что составляет 28% от общего числа женщин, проживающих в государстве. [10] В 32,1% случаев остеопороз выявлен у женщин Армении. Среди женщин Болгарии частота остеопороза составила 20,5%, остеопении – 32,5%. В Польше подсчитано, что распространенность остеопороза у женщин в средней возрастной группе составляет 18,5%, остеопении – 40,7%. [11]

По прогнозам экспертов IOF, азиатский регион приближен к эпидемии остеопороза. По их оценкам, к 2050 году у азиатских женщин доля переломов шейки бедра составит 50% от всех переломов в мире. Такой рост переломов эксперты связывают с увеличением численности пожилого населения в странах Азии. [12]

За последние 10 лет в Китае было выявлено явное увеличение распространенности остеопороза у лиц женского пола в возрасте 50 лет и старше, чем в 2006 году (25,4% и 14,0% соответственно). [13] В Японии зарегистрировано 25,41% женщин старше 50 лет страдающих остеопорозом, в то время как в Корее данная категория женщин составляет практически половину населения – 44,35%.

В Республике Казахстан распространенность остеопороза среди зрелого населения составила 21,6%, в том числе у 12,5% женщин. [14] Изучение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) методом ультразвуковой костной сонометрии в Республике Казахстан в 2011 году, проведенным Казахской академией питания и Казахским национальным медицинским университетом им. С. Д. Асфендиярова, выявило низкую МПКТ у 74,4% обследованных людей, в том числе остеопороз зарегистрирован в 22,2% случаев. [14] Следовательно, проведенные научные исследования позволяют сделать вывод, что проблема остеопороза является актуальной и для населения Республики Казахстан. Между тем, остеопороз не признан важной медико-социальной проблемой в Казахстане, в виду отсутствия точных эпидемиологических данных в государстве.

1.2. Современные аспекты диагностики остеопороза

1.2.1. Ультразвуковая остеометрия пяточной кости в диагностике остеопороза

Как известно, остеопороз – это «безмолвная» болезнь, протекающая без очевидных симптомов до появления первого перелома. Ранняя диагностика остеопороза является ключевым вопросом для эффективного лечения и

выявления лиц с высоким риском перелома. Согласно критериям ВОЗ, диагноз остеопороза выставляется на основании показателей МПКТ, оцененной на шейке бедренной кости и позвоночнике. [15] МПКТ чаще всего измеряется показателями T-критерия или Z-критерия, оба из которых являются единицами стандартного отклонения (Standard Deviation, SD). T-критерий отражает количество SD МПКТ у индивидуума, отличающееся от среднестатистического значения пика костной массы у молодых здоровых людей. T-критерий равный либо меньше $-2,5$ SD рекомендован ВОЗ как диагностический критерий остеопороза. Однако существуют ограничения использования данного критерия, определенные Международным обществом клинической денситометрии (The International Society for Clinical Densitometry, ISCD), для женщин в период менопаузы, мужчин в возрасте до 50 лет и детей. Z-критерий показывает количество SD, при котором МПКТ у индивидуума отличается от среднестатистического значения у здоровых лиц соответствующего возраста и пола. С помощью Z-критерия можно также учитывать нормальное снижение костной плотности с возрастом. ISCD рекомендует использовать Z-критерий, скорректированный на этническую или расовую принадлежность. Z-критерий равный либо ниже $-2,0$ SD определяется как «низкая минеральная плотность кости для хронологического возраста». [16]

В настоящее время количественный анализ МПКТ и оценку T-критерия рекомендуется проводить с помощью метода двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (Dual energy X-ray Absorptiometry, DXA) [15, 16, 17] Достоинство этого метода заключается в использовании мощного потока ионизирующего излучения и обеспечение тем самым высокой разрешающей способности устройств, значительное снижение продолжительности сканирования (до 5-10 минут), уменьшение толщины пучка фотонов и увеличение точности измерения костной плотности (ошибка измерений не более 2%). Вследствие значительной разрешающей способности двухэнергетические рентгеновские денситометры дают более точное изображение сканируемой области, в отличие от количественной рентгенографии, что важно при повторных исследованиях у одного и того же больного. При определении минеральной плотности костной ткани поясничного отдела позвоночника эти устройства обеспечивают четкую визуализацию межпозвоковых промежутков, которые нечетко прослеживаются при применении фотонных денситометров, особенно у больных с низкой плотностью костной массы. Также к преимуществам данного метода относятся: быстрота исследования (несколько минут), минимальная лучевая нагрузка в отличие от облучения при традиционной рентгенографии.

Тем не менее, метод DXA, признанный ВОЗ «золотым стандартом» в оценке МПКТ, лишь частично даёт информацию о прочности кости, и по-прежнему имеет ограничения в своём применении. Для того чтобы обеспечить надежные показания приборов, рентгеновские и фотонные денситометры должны регулярно калиброваться с использованием специальных фантомов. Для правильной сравнительной оценки минеральной костной массы и МПКТ результаты исследований, полученные на денситометрах разных фирм,

необходимо стандартизировать с помощью калибровочных коэффициентов, что ограничивает применение данного метода для широкого круга населения. Следующими ограничениями в доступности метода DXA для широкого использования на этапе первичной медицинской помощи являются громоздкость устройства и высокая стоимость обследования.

Вследствие этого, в последнее время было разработано несколько методик оценки плотности костной ткани и риска переломов, в частности, количественная компьютерная томография, количественное ультразвуковое исследование, цифровая рентгеновская радиограмметрия.

Количественная компьютерная томография – метод измерения минеральной плотности костной ткани с помощью компьютерной томографии (КТ). Существуют два варианта количественной компьютерной томографии: одноэнергетическая и биоэнергетическая. Результаты, полученные с помощью стандартной количественной КТ, хорошо коррелируют с данными биоэнергетической томографией, но поскольку при проведении одноэнергетической КТ доза облучения ниже, именно этот метод рекомендуется для определения МПКТ.

Количественная КТ позволяет отдельно оценивать МПКТ трабекулярной и кортикальной костной ткани в телах поясничных позвонков, что делает ее уникальной среди других денситометрических методов исследования костей. Однако, данный метод также имеет ограничения в применении вследствие большой лучевой нагрузки, поэтому не метод предназначен для контрольных измерений.

Количественное ультразвуковое исследование (Quantitative UltraSound, QUS) – технология измерения свойств костной ткани на периферических частях скелета, является портативной и доступной методикой, по сравнению с DXA без использования ионизирующего излучения. QUS позволяет измерить не только абсорбцию, но и скорость распространения, отражение ультразвуковых волн в толще кости и на ее поверхности. Для оценки кости выделяют 2 основных параметра: скорость ультразвуковых волн (Speed of Sound – SoS, м/с) и затухание ультразвуковых волн (Broadband Ultrasound Attenuation – BUA, дБ/мГц). [15]

В 2007 г. ISCD рассмотрело клиническое применение количественного УЗИ для диагностики остеопороза, назначения лечения и мониторинга, оценки риска переломов. Согласно официальным позициям ISCD, единственным подтвержденным участком скелета для клинического использования QUS при диагностике остеопороза является пяточная кость. Исследование пяточной кости сонометром предсказывает риск перелома у женщин в постменопаузе (шейки бедра, позвонков) и мужчин старше 65 лет (шейки бедра и периферических частей скелета), независимо от МПКТ осевого скелета. [16]

Данный метод был применен для оценки плотности костной ткани, риска переломов в нескольких когортных проспективных исследованиях. В результате были сделаны выводы о возможности применения методики количественного ультразвука в оценивании риска переломов позвоночника и шейки бедренных костей. [15, 16, 17, 18, 19]

Количественное ультразвуковое исследование широко применяется для скрининга пациентов с риском развития остеопороза и переломов в Японии. [20] Ряд проспективных исследований показали, что у мужчин и женщин в постменопаузе QUS пяточной кости достаточно высоко прогнозирует риск перелома, как оценивание МПКТ позвоночника методом DXA. [21, 22, 23]

Кроме того, для оценки эффективности устройств QUS и DXA при прогнозировании переломов позвонков в 2009 г. проводилось популяционное проспективное исследование Basel Osteoporosis Study (BOS), в котором наблюдались 432 женщины в возрасте 60-80 лет в течение 3 лет. Исследователями были выполнены измерения костей с использованием DXA (позвочника и тазобедренного сустава) и измерения QUS (пяточная и проксимальные фаланги кистей рук). Показано, что измерения QUS на пяточной кости являются значительными предикторами переломов позвоночника. Отношения рисков для измерений QUS на пяточной кости имеют такую же величину, как и для измерений DXA [24]

Имеются данные проспективного исследования когорты из 5201 женщин в постменопаузе Испании, о независимой связи некоторых клинических факторов риска с низкими значениями QUS пяточной кости и риском перелома шейки бедренной кости, дистальных отделов костей предплечья. [25]

Таким образом, количественное ультразвуковое исследование пяточной кости может быть приемлемой альтернативой для оценки риска переломов в ситуациях, когда DXA недоступен. [26]

Следует отметить, что нормальные показатели плотности кости в области периферического скелета не исключают остеопороз позвонков и шейки бедра. Показатели пяточной кости, соответствующие остеопорозу, указывают на возможность генерализованного остеопороза. При этом согласно официальным позициям ISCDQUS не может быть использован в определении диагноза и тактики лечения остеопороза, а также его мониторинга, так как поставить диагноз можно лишь на основании денситометрии поясничных позвонков и шейки бедра. [27]

Помимо методов визуализации костной ткани остаются необходимыми альтернативные методы для ранней диагностики остеопороза.

1.2.2. Роль С-телопептидов коллагена I типа в патогенезе, диагностике и прогнозе остеопороза

Известно, что костная ткань является метаболически активной «площадкой», где в течение всей жизни человека происходят процессы активной перестройки и обновления костных структур. В значительной части скелета постоянно происходят процессы ремоделирования костей: разрушение старых костных структур и формирование новых. Скелет полностью формируется к 30 годам жизни человека. После завершения созревания регенерация протекает в виде периодического замещения старой кости новой костной тканью. Ремоделирование продолжается в течение всей жизни и приводит к полной замене старых костных структур на новые каждые 10 лет. [28] Полагают, что процесс ремоделирования костных тканей необходимо для

поддержания гомеостаза, структурной интеграции и функциональной активности не только костной ткани, но и других компонентов и систем организма человека.

Ремоделирование начинается с резорбции участка старой костной ткани. Процесс резорбции продолжается около 2 недель и заканчивается формированием полости резорбции. Остается открытым вопрос о сигнальных факторах к запуску процесса резорбции. Далее, в течение 3 месяцев, остеобласты в полости резорбции строят новый костный матрикс с последующей его минерализацией. Оба процесса ремоделирования кости тесно связаны между собой и являются результатом клеточного взаимодействия остеокластов и остеобластов. Интервал между последовательными эпизодами ремоделирования в одном и том же участке скелета – 2-5 лет. Скорость обмена всего скелета – 10% в год, в том числе кортикальной кости – 4% в год, трабекулярной кости – 28% в год. [29]

Предшественниками остеобластов являются мультипотентные мезенхимальные стволовые клетки, а предшественниками остеокластов – гемопоэтические клетки моноцитарно-макрофагальной линии. Дифференцировка и развитие остеокластов и остеобластов контролируется синтезирующимися в костном мозге факторами роста, цитокинами и молекулами адгезии. Эти структуры обеспечивают взаимодействие между клетками и матриксом и опосредуют эффекты системных гормонов и механических сигналов. [30]

В здоровом скелете остеобласты и остеокласты объединяются в уникальные временные структуры, так называемые основные многоклеточные единицы. Ежегодно формируются около 3-4 миллионов базовых многоклеточных единиц и около миллиона одновременно учувствуют в процессе ремоделирования в каждый отдельно взятый промежуток времени.[31]

Центральным звеном патогенеза остеопороза является дисбаланс в процессе ремоделирования костной ткани: повышение резорбции и снижение костеобразования (рисунок 2).



Рисунок 2 – Дисбаланс костногоремоделирования при остеопорозе

За последние десять лет активно исследуются биохимические маркеры костного ремоделирования. Процесс ремоделирования костной ткани состоит из механизмов резорбции и формирования кости. Для специфической и чувствительной оценки скорости резорбции и образования кости доступны различные биомаркеры.

Биохимические маркеры метаболизма костной ткани рассматриваются относительно их происхождения. Так, различают маркеры ферментативной активности остеобластов, костных белков и фрагментов проколлагенов, выделяющихся при формировании кости; деградации коллагена типа I, высвобождаемые при остеокластической резорбции кости; регуляторные белки, регулирующие дифференцировку и пролиферацию предшественников остеокластов в зрелые остеокласты или участвующие в связи между остеобластами и остеокластами.

К маркерам формирования кости относят: общую щелочную фосфатазу, костно-специфическую щелочную фосфатазу, остеокальцин, пропептид пролонгированного типа проколлагена I-го типа и C-концевой пропептидпроколлагена типа I.

Биомаркеры костной резорбции представляют собой гидроксипролин, гидроксизин, дезоксипиридинолин, пиридинолин, остеопонтин, кислотную фосфатазу 5b, карбокси-терминальный сшитый телопептид коллагена I-го типа, аминокс-терминальный сшитый телопептид коллагена I-го типа и катепсин K.

Регуляторными белками костного ремоделирования являются: рецепторный активаторлиганда NF- κ B, остеопротегерини склеростина. Процесс ремоделирования костной ткани и биохимические маркеры наглядно представлены на рисунке 3.

В нескольких исследованиях показано, что ускоренное ремоделирование костной ткани, оцененное высоким уровнем биомаркеров резорбции, может быть фактором развития остеопороза и переломов. [32, 33]

Наиболее распространенные маркеры резорбции кости являются пептидными фрагментами деградации коллагена типа I, поступающие в кровоток и выводящиеся через почки. В практике определяют уровень пиридинолинов и концевых линейных телопептидов I типа коллагена. Различают аминокс-терминальные (N-концевые телопептиды, NTX-1, OSTEOMARK) и карбокситерминальные (C-концевые телопептиды, CTX-1, CROSSLAPS) телопептиды. [34]

CTX-1 и NTX-1 оба высвобождаются в кровь во время деградации коллагена. В состав C-концевого пептида входит альфа-форма аспарагиновой кислоты, которая со временем превращается в бета-форму (β -Crosslaps). При резорбции костной ткани β -Crosslaps поступает в кровь и служит маркером деградации зрелого коллагена I типа. Определение их уровня в сыворотке крови имеет важное преимущество, так как концевые телопептиды не участвуют в процессах катаболизма.

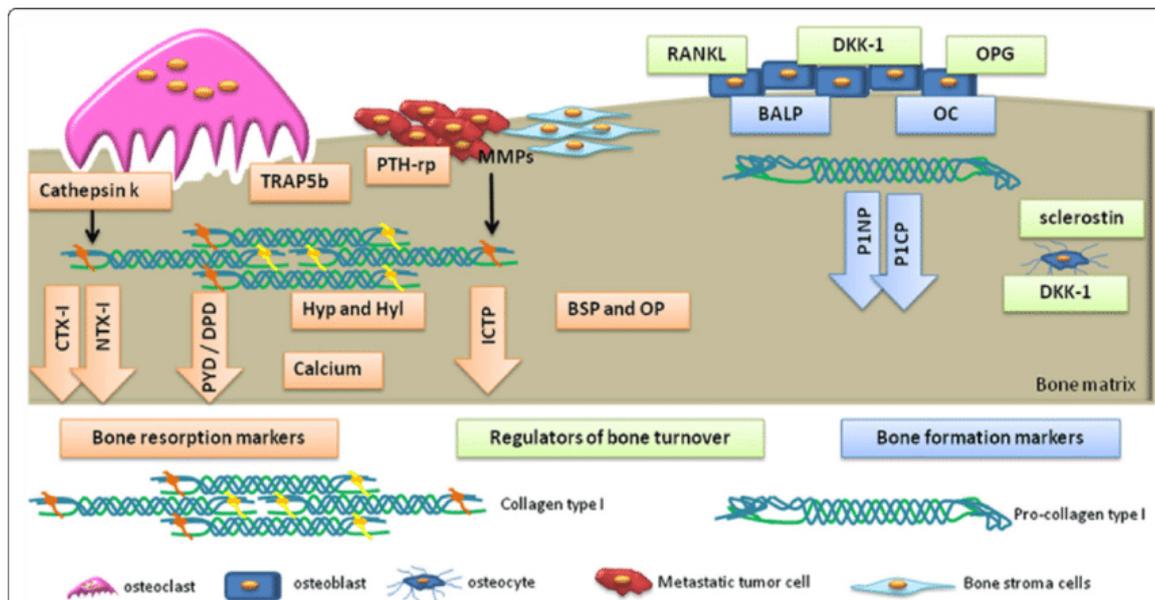


Рисунок 3 – Биохимические маркеры ремоделирования костной ткани

На рисунке 3 изображен процесс ремоделирования костной ткани. [35] Оранжевыми стрелками обозначены маркеры резорбции кости: CTX-1– карбокси-терминальный сшитый телопептид коллагена типа, NTX-1–амино-терминальный сшитый телопептид коллагена 1-го типа, PYD–пиридинолин; DPD–дезоксипиридолин, HYP–гидроксипролин; HYL –гидроксилизин, BSP–костный сиалопротеин, OP –остеопонтин, TRAP 5b–резистентная к тартрату кислота фосфатаза 5b, CTSK–катепсин К. Синими стрелками обозначены маркеры формирования кости: BALP–костно-специфическая щелочная фосфатаза, OC–остеокальцин, P1NP и P1CP–пропептиды проколлагена I типа. Зелеными стрелками обозначены регуляторы костного обмена: RANKL–активатор рецептора лиганда NF-κB, OPG–остеопротегерин, DKK-1–ген белка Dkkorf-1 и склеростин.

Недавнее исследование показало, что CTX-1 является специфическим и чувствительным биомаркером резорбции кости, который может быстро указывать ответ на терапию бисфосфонатом для постменопаузального остеопороза. [36] Однако, уровень CTX-1 в сыворотке зависит от приема пищи. Поэтому рекомендуется производить забор крови в состоянии голодания не менее 8 часов, так как потребление пищи существенно снижает уровень CTX-1.

В одном из исследований С-концевых телопептидов коллагена типа I показано, что высокий уровень маркера не только отражает скорость резорбции кости, но также может предоставлять информацию о составе и тем самым о качестве кости. [37]

Учёными определено, что CTX является специфическим и чувствительным биомаркером резорбции кости, который одним из первых реагирует в ответ на терапию бисфосфонатом в течение нескольких месяцев у женщин страдающих первичным остеопорозом. Следовательно, с помощью данного маркера можно проводить мониторинг лечения, а также оценивать приверженность пациента к лечению. [38, 39]

Исследование уровня СТХ в сыворотке имеет ограничения, поскольку зависит от функции печени и почек, циркадного ритма и приема пищи. Потребление пищи существенно снижает уровень данного маркера, поэтому забор материала у исследуемого должен проводиться в состоянии голодания минимум 8-10 часов. [40]

Тем не менее, IOF и Международная федерация клинической и лабораторной медицины рекомендуют определение уровней С-концевых телопептидов коллагена I типа сыворотки и маркера образования костной ткани (пропептида сыворотки IN propeptide, s-PINP) в клинических исследованиях в качестве эталонных маркеров для оценки костного обмена и ранней диагностики остеопороза. Определение С-концевого телопептида коллагена I типа рекомендуется использовать для ранней диагностики остеопороза, определения показаний к лечению и мониторинга в тех случаях, когда измерение МПКТ методом DXA не дает достаточной информации для постановки диагноза. [37, 38, 39, 40, 41]

В настоящее время остаются открытыми вопросы об использовании маркеров костного обмена для прогнозирования риска переломов. [38, 39]

1.3. Обзор клинических факторов риска остеопороза

Известно, что кость является динамичной живой тканью, высокочувствительной к различным эндогенным и экзогенным воздействиям. Уровни маркеров костного ремоделирования и МПКТ во многом зависят от факторов, влияющих на костную ткань. Следовательно, определение факторов риска оказывающих влияние на метаболизм костной ткани, прочность и упругость кости является приоритетным направлением для ранней диагностики, адекватной терапии и своевременной профилактики остеопороза.

Выявление лиц с высоким риском развития остеопороза позволяет диагностировать низкую МПКТ в раннем возрастном периоде, с учетом бессимптомного течения. Прогностически приоритетным в диагностике остеопороза является выявление значимых факторов риска у индивидуумов до развития перелома.

Многие исследования показывают, что диагностика остеопороза и оценка риска переломов должны основываться не только на измерении МПКТ, но и с учетом клинических факторов риска. [42, 43, 44, 45, 46, 47]

Остеопороз является мультифакторным заболеванием. Существуют различные виды факторов риска остеопороза – фиксированные и модифицируемые. Фиксированные факторы риска включают: наследственность, этническую принадлежность, возраст, женский пол, предшествующий перелом. [48, 49] Не смотря на то, что отсутствуют способы для контроля фиксированных рисков, существуют стратегии уменьшающие их эффект. [50]

Модифицируемые факторы риска исходят из образа жизни индивидуума. Поскольку они являются легко контролируемыми и обратимыми, представляют большой интерес к изучению. Оценка факторов образа жизни, имеющих прогностическую ценность, является приоритетным направлением для решения

проблемы остеопороза. При этом определяется необходимость проведения исследований по оценке прогностических факторов в каждом конкретном регионе проживания различных этнических групп.

Низкая физическая активность, снижение мышечной силы, нарушение походки вследствие сидячего образа жизни являются значимыми факторами риска развития остеопороза и переломов. [51, 52]

В то же время, особенно высокому риску развития остеопороза подвержены профессиональные спортсмены, занимающиеся видами спорта с тренировкой выносливости, чрезмерным подъемом тяжестей. Строгая диета, контроль массы тела, длительные тренировки, обуславливают очень низкое содержание жировой ткани, снижение синтеза эстрогенов. Возрастает опасность появления трещин костей в результате чрезмерных нагрузок (стресс – переломов). [3]

Перспективные исследования взаимосвязи низкого потребления кальция с пищей, недостаточным пребыванием на солнце у женщин в молодом возрастном периоде показали сильную прямую связь с развитием остеопороза в возрасте 45 лет и старше. [53, 54] Для роста и поддержания костной массы значение кальция очевидно. Известно, что содержание во взрослом организме гидроксипатита кальция достигает 1000 грамм, из них 99% находится в скелете. Нарушение обмена солей кальция и витамина D3 в организме выступает в качестве одного из основных механизмов развития заболеваний скелета, в том числе и остеопороза.[55] В период постменопаузы снижение уровня эстрогенов приводит к нарушению кальциевого баланса. [56] У пожилых людей в случае низкого поступления кальция с пищей не происходит увеличения его всасывания в кишечнике, как следствие возникает отрицательный кальциевый баланс. Поэтому с возрастом недостаточность кальция приобретает высокое значение в патогенезе остеопороза. [57]

В нескольких рандомизированных плацебо - контролируемых исследованиях было показано, что у женщин в постменопаузе прием адекватных доз кальция снижает риск развития остеопороза и патологических переломов костей. При изучении факторов риска развития остеопороза и переломов на его фоне особое внимание следует уделять оценке потребления молочных продуктов питания как основного источника кальция.

Результаты многочисленных как одномоментных, так и проспективных эпидемиологических исследований доказывают, что низкий вес является предиктором низкой костной массы и значимым фактором риска остеопороза и переломов. Установлено, что масса тела ниже 55 килограмм у европейцев, ниже 50 килограмм у азиаток и ниже 70 кг у мужчин ассоциирована с низкой МПКТ и высоким риском перелома проксимального отдела бедренной кости. [58]

В исследованиях DeLaetС., Kanis J. А. (2005 г.)обнаружили положительную связь между недостаточным весом и низкой МПКТ в репрезентативной выборке у женщин в пременопаузе и определили низкий индекс массы тела <20 кг/м² как значительный фактор риска остеопороза и перелома шейки бедра.[59] Повышенный риск объясняется преимущественно снижением массы костной ткани. Установлены механизмы отвечающие за повышение риска переломов при недостаточной массе тела: снижение механической нагрузки на костную

систему, гипогонадизм, снижение продукции эстрогенов адипоцитами, снижение концентрации инсулина и ИПФ-1, уменьшение слоя жировой ткани над областью вертелов бедренных костей. [3]

Установлено, что протективным влиянием на МПКТ у женщин обладает масса тела более 70 килограмм. [60] Протективный эффект ожирения на МПКТ у женщин в постменопаузе возможно связан с тем, что жировая ткань служит основным периферическим источником эстрогенов, особенно важным в условиях, когда прекращается синтез гормонов в яичниках. Кроме того, считается, что с увеличением массы тела возрастает нагрузка на кость, а это должно стимулировать процесс формирования новой кости. Не исключено, что бедренные кости, заполненные жировой тканью, более устойчивы к переломам при падении. [61] Корейскими учеными предложено усилить образовательные программы, способствующие поддержанию нормального веса среди женщин в период пременопаузы. [62, 63, 64]

Как отмечено ранее, обмен костной ткани, определяющий структурно-функциональные характеристики кости, находится под гормональным контролем, причем особое место отводится эстрогенам. Известно, что изменения гормонального статуса, происходящее в пубертатном и перименопаузальном периодах, оказывают выраженное влияние на состояние органов и систем организма, в том числе и на костную ткань. Связь между остеопорозом и дефицитом эстрогенов была продемонстрирована более 60 лет назад в работах F. Albright. Ускоренная потеря костной массы после наступления менопаузы признается в качестве одного из основных факторов риска развития остеопороза у женщин. Эстрогенная недостаточность, обусловленная естественной или хирургической менопаузой, приводит к ускоренной потере МПКТ. [65]

В ряде работ был показан отрицательный эффект позднего начала менструального цикла на МПКТ, хотя есть исследования проведенные в странах Италии и Германии, где такой зависимости не было найдено. Согласно результатам других исследований, менопауза в возрасте до 40 лет и число лет после менопаузы более 7 лет являются важными индивидуальными факторами риска остеопороза. [66, 67] Gallagher J. C. доказал, что чем раньше происходит менопауза, тем ниже плотность костной ткани наблюдается в последующем. [68]

В настоящее время считается, что длительное курение может привести к снижению плотности костной ткани и увеличению риска переломов. Установлено, что на МПКТ большее влияние оказывает длительность курения, чем количество выкуриваемых сигарет, и что курение в репродуктивном возрасте более тесно связано с показателями МПКТ, чем курение на момент обследования. [69] Никотин ингибирует продукцию эстрогенов, вызывает ускоренное разрушение эстрогенов в печени и обуславливает развитие ранней менопаузы. Негативное влияние воздействия химических соединений, содержащихся в сигарах обусловлено снижением активности остеобластов. [70, 71]

Развитие остеопороза и перелома шейки бедра возникает также при высоком потреблении алкоголя (более 2 единиц ежедневно). Считается, что замедление процесса образования новых костных структур связано прямым токсическим действием этанола на остеобласты вследствие хронической алкоголизации, а также с тем, что больные алкогольной зависимостью не получают полноценного питания и страдают заболеваниями печени. [72, 73]

Подсчитано, что в период лактации мать с молоком передает ребенку примерно 500 мг кальция в сутки. За 5 месяцев грудного вскармливания организм женщины отдает с материнским молоком примерно 300 грамм, что составляет $\frac{1}{3}$ депо кальция в скелете. Значительный риск остеопороза наблюдается у женщин в период постменопаузы с длительным грудным вскармливанием в анамнезе (> 2 лет), особенно у женщин с недостаточным потреблением кальция с пищей (< 800 мг/сутки) и низким уровнем витамина D3 в сыворотке. [74, 75]

Факторы риска падений. Падения определяются множеством факторов, которые можно разделить на две основные группы. Одна – это внутренние факторы: различные хронические соматические заболевания или возрастное снижение нейромоторной регуляции, вторая – факторы внешней среды. В большинстве случаев падения бывают обусловлены сочетанием этих факторов. [76] Риск падений повышается в результате кумулятивного воздействия соматических заболеваний, возраста, мышечной слабости, снижение или потеря некоторых нейромышечных рефлексов, приводящие к потере устойчивости и контроля равновесия, изменению походки.

В течение последнего десятилетия в Европе была проведена серия метаанализов для выявления клинических факторов риска, которые могут быть использованы в стратегии поиска случаев с использованием или без использования МПКТ. Показано, что каждый из вышеупомянутых факторов риска является прогностически значимым в диагностике остеопороза. [77]

В настоящее время преобладает проблема гиподиагностики остеопороза в ранний период, несмотря на появление эффективных инструментальных и лабораторных методов исследования. Оценка факторов образа жизни, имеющих прогностическую ценность, является приоритетным направлением для решения проблемы остеопороза. Поскольку они являются легко контролируемыми и обратимыми, представляют большой интерес к изучению. При этом определяется необходимость проведения исследований по оценке прогностических факторов в каждом конкретном регионе проживания различных этнических групп.

Таким образом, оценка региональных особенностей факторов риска развития остеопороза, вопрос выбора и возможности использования маркёров костного обмена, количественного ультразвука для прогноза степени снижения МПКТ являются приоритетными вопросами в ранней диагностике остеопороза, требующими дальнейшего изучения.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МАТЕРИАЛА. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ

2.1.Общая характеристика исследования

Для достижения цели и задач диссертационного исследования проведено одномоментное поперечное (кросс-секционное) исследование городского населения Караганды. В ходе данного исследования были проведены анкетирование, общеклинические, лабораторные и инструментальные методы обследования (рисунок2).



Рисунок 4 – Дизайн одномоментного поперечного (кросс-секционного) исследования среди женского населения города Караганды

В исследовании принимали участие женщины различных этнических групп (казашки, русские, корейки, немки, белоруски, татарки) в возрасте 30 - 74 лет, проживающие в городе Караганды. В выборку вошли в 111 человек. Из них 32 женщины молодого возраста от 30 до 44 лет - 28,8%, 44 женщины среднего возрастного периода (от 45 до 59 лет) - 39,6%, 35 женщин пожилого возрастного периода (60-74 лет) - 31,6%.

Критериями включения в исследование явились: женщины, проживающие в условиях города Караганды в возрасте 30-74 лет, давшие информированное согласие на участие в исследовании.

Из исследования исключались женщины с заболеваниями эндокринной системы: болезнь и синдром Иценко-Кушинга, тиреотоксикоз, гипогонадизм, гиперпаратиреоз, гипопитуитаризм; ревматическими заболеваниями: ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилоартрит, системная красная волчанка; заболеваниями органов пищеварения: состояние после резекции желудка, мальабсорбция, хронические болезни печени; заболеваниями почек: хроническая почечная недостаточность; заболеваниями крови: миеломная болезнь, лейкозы; генетическими болезнями: несовершенный остеогенез, синдром Марфана; с другими заболеваниями и состояниями: хроническая обструктивная болезнь легких, остеопороз, нервная анорексия, овариэктомия, трансплантация органов, иммобилизация. Также исключались женщины, принимающие следующие лекарственные средства более 3 месяцев: глюкокортикоиды, иммунодепрессанты, противоэпилептические препараты, тиреоидные гормоны, антагонисты гонадотропин-рилизинг гормона, антациды, содержащие алюминий. В исследовании не принимали участия женщины не давшие информированного согласия на участие.

2.2. Клиническая характеристика обследованных

В исследование были включены женщины различной этнической принадлежности, проживающие в условиях города Караганды, определенные по возрастному признаку согласно классификации возрастных периодов принятой ВОЗ: лица молодого возраста – 30-44 лет, среднего возраста – 45-59 лет и пожилого возрастного периода – 60-74 лет. Установлено, что формирование кости с достижением пика (максимума) костной массы происходит к 20 годам жизни, поэтому в группу молодого возрастного периода были включены женщины с 30 лет, что обусловлено предполагаемым началом потери костной массы. Возраст, в котором начинается потеря костной массы точно не определен, однако согласно данным одномоментных исследований позволяют отнести его к третьему десятилетию жизни у лиц обоих полов. [62]

Окончательный объем выборки составил 111 человек. Выборка была разделена на три группы в зависимости от плотности костной ткани установленной по значению Z-критерия. Общая характеристика обследованных лиц представлена в таблице 1.

Детальный анализ и обсуждение факторов риска остеопороза у исследуемых лиц представлен в главе результаты исследования.

2.3. Общеклинические методы исследования

Поскольку исследование направлено на оценку факторов риска развития первичного остеопороза, обследование женщин проводилось методом случайной выборки, с исключением лиц имеющих риск развития вторичного остеопороза. Обследование женщин проводилось на базах Медицинского центра Карагандинского Государственного Медицинского университета,

Городской больницы №1 г. Караганды, Карагандинского областного центра медицинской помощи ветеранам войны.

Всем пациентам до лабораторно – инструментальных методов обследования проводились следующие исследования:

1. Тщательный сбор жалоб, анамнеза, анализ медицинской документации (историй болезней, амбулаторных карт);
2. Для проведения анкетирования населения была разработана анкета, состоящая из двух разделов: паспортной части и основного раздела. Основной раздел анкеты состоит из 24 вопросов закрытого и открытого типов, с возможностью для респондента написать свои варианты ответа, рассматриваемые нами в индивидуальном порядке. Анкета отражает информацию о возрасте, этнической принадлежности, экспертном анамнезе, антропометрических данных пациенток, факторах риска развития остеопороза (физическая активность, потребление молочных продуктов, курение, алкоголизация, наследственный фактор, нарушение осанки, снижение роста в течение жизни, возраст начала менструации, количество родов, длительность лактации), перенесенных переломов костей, репродуктивном состоянии, имеющихся заболеваниях и состояниях, влекущих к развитию вторичных форм остеопороза (приложение А). На данную анкету было получено свидетельство о государственной регистрации прав на объект авторского права ИС 2368, запись в реестре за № 1260 от 25 апреля 2018 года.

Антропометрические исследования включали измерение роста, веса, расчет индекса массы тела (ИМТ). Массу тела измеряли на стандартизованных электронных напольных медицинских весах, установленных на ровной поверхности по уровню (без обуви и верхней одежды). Измерение роста осуществлялось в стоячем положении с помощью стандартного ростомера. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался с учетом параметров роста и массы тела, по формуле: $\text{вес(кг)} / \text{рост (м}^2\text{)}$. Полученные значения роста, вес, ИМТ регистрировалось в анкете.

2.4. Количественное определение С-концевых телопептидов коллагена I типа в сыворотке

Количественное определение продуктов распада коллагена I типа в сыворотке проводилось у пациенток с диагностированной низкой МПКТ по данным количественного УЗИ на уровне пяточной кости. В определении С-телопептидов использовался электрохемилюминесцентный иммунотест ECLIA β -CrossLaps/serum. Данный тест используется для оценки резорбции костной ткани и может применяться как вспомогательное средство в мониторинге антирезорбтивной терапии у женщин в постменопаузальный период и у пациентов с диагностированной остеопенией. [78]

Известно, что более 90 % костного матрикса состоит из коллагена I типа, который синтезируется преимущественно в костях. Метаболизм костной ткани представлен процессами синтеза и резорбции основного вещества. В процессе нормального метаболизма костной ткани происходит деградация зрелого коллагена I типа, и небольшие фрагменты продуктов деградации попадают в

кровоток, и выводятся почками. При физиологическом или патологическом усилении резорбции кости коллаген I типа деградирует в большей степени, и в крови наблюдается пропорциональный рост уровня фрагментов коллагена.

Активность остеокластов можно выявить посредством определения этих маркеров резорбции костной ткани. Особенно важными фрагментами коллагена I типа являются β -изомеризованные C-терминальные телопептиды (β -СТх). Эти изомеризованные телопептиды являются высокоспецифичными для деградации коллагена I типа в костной ткани. [78]

Тест Elecsys β -

CrossLaps/serum является специфичным для поперечно связанных изомеризованных фрагментов коллагена I типа, независимо от характера поперечной связи. Специфичность теста гарантируется использованием двух моноклональных антител, каждое из которых распознает линейные β -8AA октапептиды. Следовательно, тест Elecsys β -CrossLaps/serum обеспечивает количественное измерение всех фрагментов деградации коллагена I типа, содержащих изомеризованные октапептиды β -8AA дважды (β -СТх). [78]

Для определения уровня C-телопептидов коллагена I типа использовалась венозная кровь, взятая после 8 - 10-часового голодания. Сбор крови производился с использованием стандартных пробирок для образцов. Цельную кровь подвергали центрифугированию (3000 оборотов в минуту, 15 минут), полученную плазму K2-EDTA хранили до начала анализа при температуре – 20°C, в холодильниках ультранизкой температуры.

Анализ проводился на иммунохимическом анализаторе Cobas e 411 для количественного определения продуктов распада коллагена I типа в сыворотке и плазме. Прибор Cobas e 411 обладает широким диапазоном измерения от 0,010-6,00 нг/мл или 10-6000 пг/мл (определяется по значению нижнего предела обнаружения и максимальному значению референсной калибровочной кривой).

Принцип метода – «сэндвича». 1-я инкубация: 50 мкл образца и биотинилированное моноклональное анти- β -CrossLaps – специфическое антитело совместно инкубируются; антиген в образце выделяется из компонентов сыворотки. 2-я инкубация: После добавления микрочастиц, покрытых стрептавидином, и моноклонального β -CrossLaps-специфического антитела, меченого рутениевым комплексом, образовавшийся сэндвич-комплекс связывается с твердой фазой посредством взаимодействия биотина и стрептавидина. Реакционная смесь аспирируется в измерительную ячейку, где микрочастицы оседают на поверхность электрода в результате магнитного взаимодействия. Затем удаляются не связавшиеся вещества. После этого приложенное к электроду напряжение вызывает хемилюминесцентную эмиссию, которая измеряется фотомножителем.

Результаты определяются с помощью 2-точечной калибровочной кривой, полученной для данного инструмента, и референсной калибровочной кривой, данные которой сообщены в штрих-коде набора реагентов. Общая продолжительность анализа – 18 минут.

Перечень использованных материалов:

- Микрочастицы покрытые стрептавидином 1 флакон, 6.5мл, консервант

- Биотинилированные моноклональные анти- β -CrossLaps- антитела, консервант, 1 бутылка, 10 мл.
- Моноклональные анти- β -CrossLaps, меченные рутениевым комплексом, консервант, 1 флакон, 8 мл.
- другие материалы, которые не входят в набор реагентов (контрольная сыворотка PreciControlVaria, 2 флакона 3 мл каждый, общее лабораторное оборудование, анализатор Cobase).

Страна-производитель рабочих реагентов – Германия, Roche Diagnostics GmbH, Сандхофер Штрассе 116, D-68305, Мангейм.

Значения нормы β -CrossLaps/serum теста для женщин оценивались соответственно возрастному периоду: 30-39 лет – 0,06-0,65 нг/мл, 40-49 лет – 0,04-0,465 нг/мл, для женщин в постменопаузальном периоде – 0,104-1,008 нг/мл.

Аналитическая специфичность. Моноклональные антитела, используемые в тесте β -CrossLaps/serum, распознают все фрагменты коллагена I типа, содержащие двойные октапептиды β -8AA. Не выявлено перекрестных реакций с остеокальцином, паратиреоидными гормонами или костной щелочной фосфатазой. [79]

Функциональная чувствительность – это самая низкая концентрация аналита, которую можно измерить с внутрилабораторной воспроизводимостью CV (коэффициент изменчивости) <20% – 0,07 нг/мл (70 пг/мл). [79]

2.5. Ультразвуковая остеометрия пяточной кости

Ультразвуковая остеометрия (количественное ультразвуковое исследование) проводилось на аппарате SONOST – 3000 производства OsteoSysCo., Ltd, Корея. Аппарат изображен на рисунке 5. [80]



Рисунок 5 – Ультразвуковой аппарат костный

Размеры аппарата: 615 мм × 293 мм × 310 мм, вес 12 кг. Прибор состоит из зонда, представляющий собой два датчика, первый датчик предназначен для

генерации ультразвуковых волн, второй – для приема этих волн, жидкокристаллического дисплея (для отображения состояния измерения), фиксирующей опоры для голени, отдел для печати результатов и верхней крышки для защиты внутренних схем.

Известно, что остеопороз может манифестировать в различных отделах скелета. Раньше и сильнее всего поражаются области с высокой долей губчатого вещества, прежде всего тел позвонков и шейки бедренных костей. С помощью количественного УЗИ выполняются измерения на костях периферического скелета. Поскольку измерения проводятся с помощью комбинированных датчика и приемника ультразвуковых волн, расположенных на противоположенных сторонах исследуемой кости, наиболее часто исследуется пяточная, большеберцовая кости и фаланги пальцев рук.

Ультразвуковой датчик посылает звуковую волну вдоль кортикального слоя кости, и по скорости распространения ультразвуковой волны в кости делается вывод о ее плотности. Чем более плотной является кость, тем быстрее по ней проходит ультразвуковая волна. Аппарат выполняет тысячи измерений за один цикл, при этом на каждой точке производится от 3 до 5 циклов измерения плотности кости.

При помощи данного метода была произведена оценка МПКТ периферического скелета человека на основании измерения скорости прохождения ультразвуковой волны через ткани тела.

Основными показателями измерения, принимаемыми в расчет, являлись скорость ультразвука (SpeedOfSound, SOS), широкополосная ультразвуковая подстройка (BroadbandUltrasoundAttenuation, BUA) и индекс качества кости (BoneQualityIndex, BQI), минеральная плотность костной ткани (BoneMineralDensity, BMD). SOS – отражает скорость ультразвуковых волн проходящих через кость, (м/с). BUA – параметр, отражающий изменения интенсивности луча при прохождении через кость (дБ/МГц). BQI – показатель, отражающий плотность и структуру кости на основании анализа проходящего через кость ультразвукового импульса. Таким образом, индекс плотности кости рассчитывается по формуле: $BQI = \alpha \times SOS + \beta \times BUA$.

Анализ показателя минеральной плотности костной ткани BMD проводился по Z-критерию, определенному автоматически. Z-критерий отражает соотношение полученной плотности костной ткани исследуемого к среднему показателю группы людей того же возраста, пола, расы.

Измеряемая нами область –пяточная кость. Измерения в области пяточной кости проводятся достаточно просто вследствие значительной доли губчатого компонента кости и удобного доступа. УЗИ пяточной кости проводилось методом прямого контактирования.

Исследование проводилось согласно стандартной методике. Исследуемый фрагмент кости (пяточная кость слева), обильно смазанный гелем, помещался между двумя ультразвуковыми датчиками: генератором ультразвуковых колебаний частотой 05-1,0 МГц и их приемником, как изображено на рисунке 6. При этом датчик, испускающий ультразвук, и датчик, принимающий ультразвуковую волну, устанавливались перпендикулярно к облучаемой

костной области на стандартное расстояние друг от друга, в результате чего ультразвуковая волна имела прямое распространение. После проверки правильной установки исследуемой кости между датчиками начиналось исследование с получением показателей свойств кости: Z-критерий, BQI, SOS, BUA. [81]



Рисунок 6– Установка ноги для проведения количественного УЗИ пяточной кости

2.6. Методы статистической обработки результатов исследования

Статистический анализ результатов исследования проводили на персональном компьютере с использованием программ IBMSPSSStatistics 22.0, Microsoft Excel. Анализ данных проводили при уровне значимости $\alpha = 95\%$.

Оценка репрезентативности выборки для проведения исследования высчитывалась согласно по формуле:

$$n = \frac{Nt^2S^2}{N\Delta^2 + t^2S^2} \quad [82]$$

где: n – объем репрезентативной выборки;

N – генеральная совокупность;

t–доверительный коэффициент (коэффициент Стьюдента);

S² – оценка дисперсии;

Δ – предельная ошибка выборки

Оценка дисперсии S² рассчитывался согласно формуле:

$$S^2 = \frac{1}{n-1} * \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2$$

где: S² – оценка дисперсии;

n – объем выборки;

Предельная ошибка выборки Δ принята за 0,05

Стандартная ошибка определялась по формуле:

$$\pm \zeta \bar{x} = \pm \sqrt{\frac{p * q}{n}} \quad [82]$$

где: $\zeta \bar{x}$ - стандартная ошибка средней относительной величины;

p - средняя относительная величина;

q - все явление, выраженное в долях, минус p;

n - число наблюдений.

Доверительные интервалы (95%) рассчитывались по следующей формуле:

$$ДИ = \bar{X} \pm t * \zeta \bar{x} \quad [82]$$

где: \bar{X} - средняя величина определенного показателя,

t - критерий Стьюдента,

$\zeta \bar{x}$ - средняя (стандартная) ошибка средней величины.

С целью определения статистически значимых различий в трех группах использовались непараметрический Н-критерий Крускала - Уоллиса для независимых выборок.[83] Назначение этого критерия - проверка нулевой гипотезы, сравнение статистической однородности трех выборок. Н-критерий вычислялся по формуле:

$$H_H = \frac{12}{N(N+1)} \sum_{i=1}^c \frac{R_i^2}{n_i} - 3(N+1),$$

Кроме того определялась статистическая взаимосвязь низкой МПКТ и уровней С-телопептидов коллагена типа I методом корреляционного анализа с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмана.

Для определения риска развития остеопороза нами определен относительный риск (ОР) и отношение шансов (ОШ) при наличии исследуемых факторов риска.

При подсчетах использованы следующие формулы:

Отношение шансов

$$\frac{a}{b}$$

ОШ = -----

$$\frac{c}{d}$$

Относительный риск неблагоприятного исхода

$$ОР = \frac{\frac{a}{a+b}}{\frac{c}{c+d}}$$

c+d

В таблице 3 представлены значения переменных a, b, c, d.[82]

Таблица 1 – Значения переменных для определения частоты шансов

	Неблагоприятный исход (наличие остеопороза)	Благоприятный исход (отсутствие остеопороза)	Всего
Группа, подвергшаяся воздействию фактора	Частота встречаемости А	Частота встречаемости В	a +b
Группа, не подвергавшаяся воздействию фактора	Частота встречаемости С	Частота встречаемости D	C+d
	n1=a+c	n2=b+d	n =a+b+c+d

При некоторых наблюдениях ряд чисел был переведен в проценты для большей наглядности.

Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05 ($p < 0,05$).

2.7. Этическое одобрение

Этическое одобрение исследования было получено от этического комитета Карагандинского Государственного Медицинского Университета. В рамках исследования были соблюдены принципы научной этики. Все участники исследования были информированы о целях исследования и подписывали письменное информированное согласие. Пациент имел право выбора участвовать в исследовании или нет, включался в исследование только на добровольной основе. Все данные об участниках были введены в базу, идентификаторы каждого из участников были закодированы. Вся информация, полученная в ходе исследования, использована только в научных целях и является строго конфиденциальной.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Оценка факторов риска развития остеопороза по распространенности

На первом этапе исследования было проведено анкетирование пациентов.

Специально разработанная анкета для выявления возможных факторов риска остеопороза состояла из части с указанием паспортных данных респондента и основной части.

В основной части анкеты были отражены вопросы о модифицируемых и немодифицируемых факторах риска. Также, у всех исследуемых фиксировались возраст, этническая предрасположенность, данные экспертного анамнеза, антропометрические данные (вес, рост, на основании их вычислялся ИМТ). С целью исключения пациенток из исследования в анкете указывались данные о наличии сопутствующей патологии и факторы риска развития вторичных форм остеопороза.

Форма анкеты представлена в приложении 1.

В исследование были включены женщины различной этнической принадлежности, проживающие в условиях города Караганды, определенные по возрастному признаку согласно классификации возрастных периодов принятой ВОЗ: лица молодого возраста – 30-44 лет, среднего возраста – 45-59 лет и пожилого возрастного периода – 60-74 лет. Распределение лиц, принимавших участие в исследовании согласно возрастным категориям, наглядно изображено на рисунке 7.

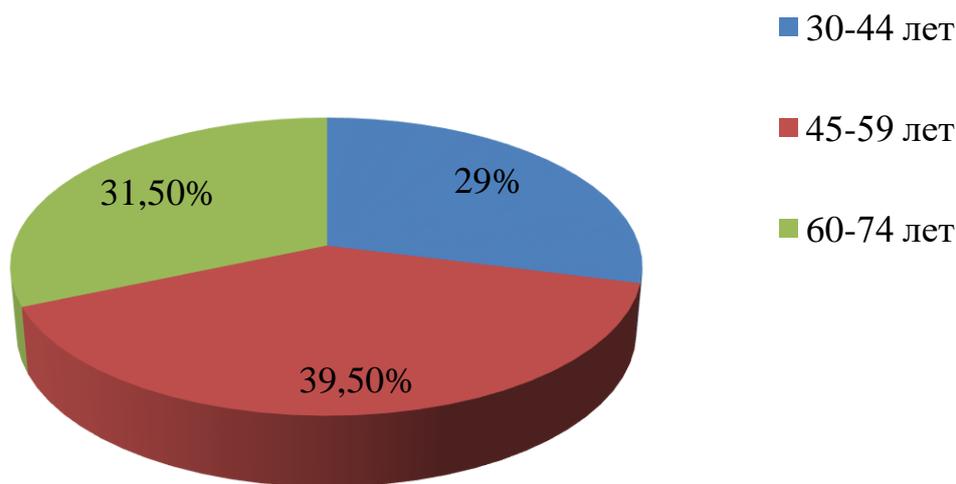


Рисунок 7 – Распределение пациентов по возрастным категориям

В возрасте от 30 до 44 лет (средний возраст - 37,8 лет) принимали участие 32 женщины, что составило 29% из общей выборки. 39,5% из общей выборки составили женщины среднего возрастного периода (от 45 до 59 лет). Средний возраст женщин данной категории составил 51,8 лет. Пациентки в возрасте от 60 до 74 лет (средний возраст – 67,4 лет) составили 31,5%.

Этнический состав среди женщин 30-44 лет изображен на рисунке 8.

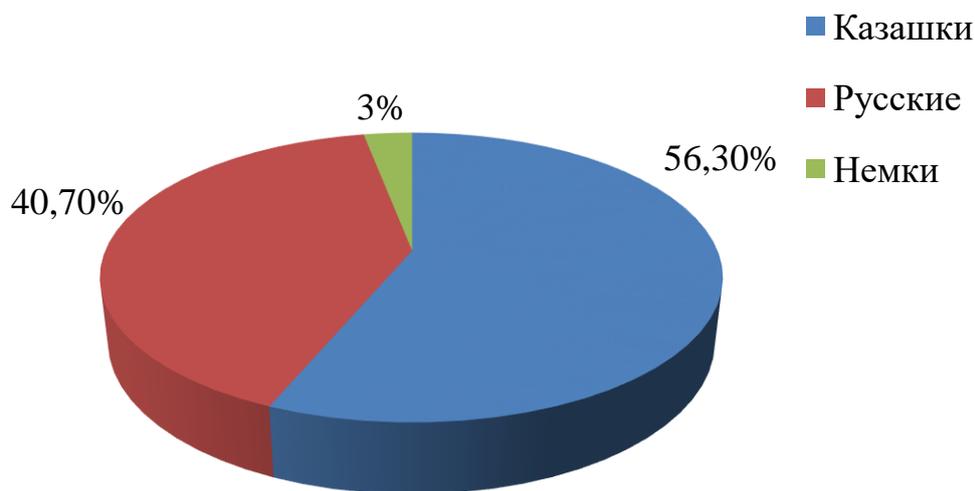


Рисунок 8 – Этнический состав женщин возрастной категории 1

Этнический состав обследованных женщин молодой возрастной категории преимущественно представлен женщинами коренной национальности – 56,3% и русской национальности – 40,7%.

Средней возрастной категории (45-59 лет) наблюдались 44 женщины, средний возраст которых составил 51,8 лет. Этнический состав данной группы наглядно изображен на рисунке 9.

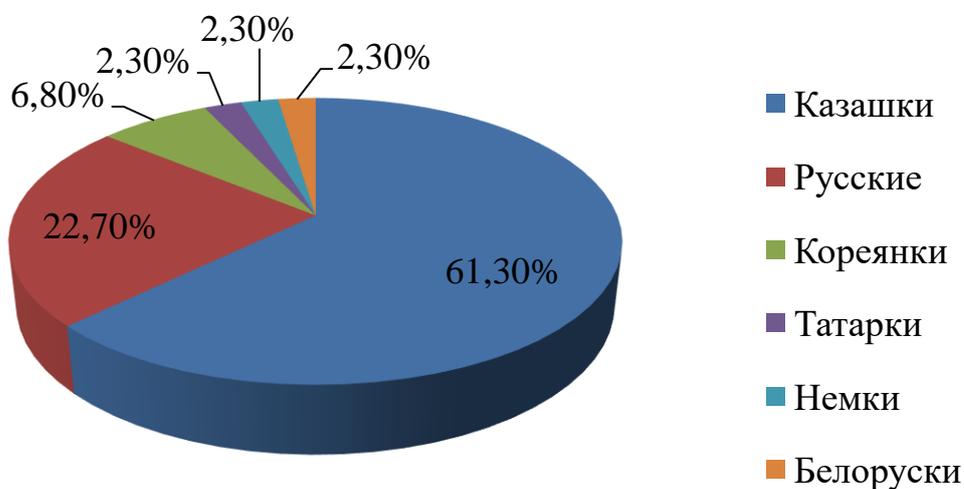


Рисунок 9 – Этнический состав женщин возрастной категории 2

Этнический состав обследованных женщин среднего возрастного периода преимущественно представлен женщинами коренной национальности – 61,3% и русскими – 22,7%.

Категорию женщин старшего возрастного периода составили 35 человек в возрасте от 60 до 74 лет, средний возраст – 67,4 года. Этнический состав данной группы изображен на рисунке 10.

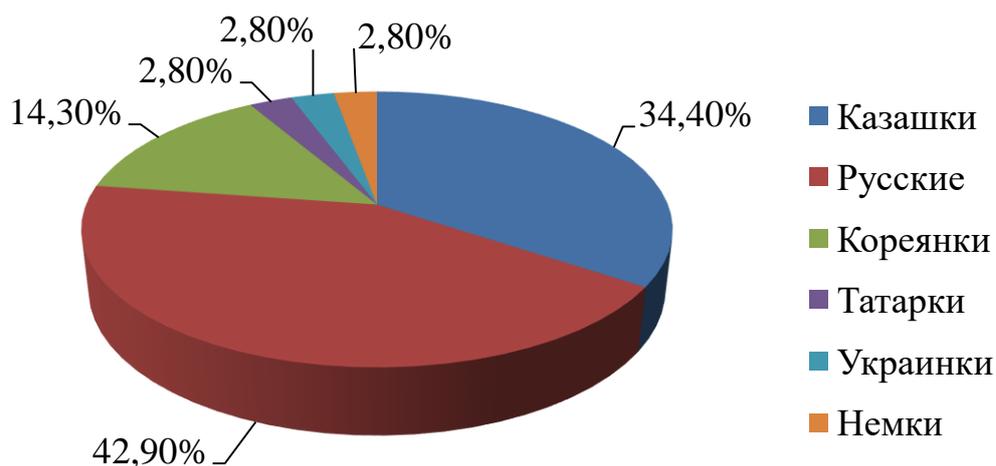


Рисунок 10 – Этнический состав женщин возрастной категории 3

Этнический состав обследованных женщин старше 60 лет преимущественно представлен женщинами русской (42,9%), казахской (34,4%) и корейской (14,3%) национальностей.

Таким образом, в преимущественном большинстве принимали участие и были обследованы лица коренной и русской национальностей.

Учитывая то, что особенному риску развития остеопороза подвержены лица ведущие малоподвижный образ жизни или, наоборот, выполняющие чрезмерную физическую нагрузку, нами был поставлен вопрос о сравнении групп пациентов по виду трудовой деятельности. Результаты распределения 3-х групп пациентов, с учетом вида трудовой деятельности, представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Распределение обследованных лиц по виду трудовой деятельности

Вид трудовой деятельности	I группа	II группа	III группа
Умственный труд	30 (51%)	16 (27%)	13 (22%)
Легкий физический труд	25 (69%)	9 (25%)	2 (6%)
Средний физический труд	9 (64%)	5 (36%)	0
Тяжелый физический труд	2 (66,7%)	0	1 (33,3%)

Анализируя количество обследованных лиц по виду трудовой деятельности в трех группах, констатировано, что пациентов с умственным трудом и, как вследствие, гиподинамией больше в группах с остеопенией (27%) и остеопорозом (22%), чем пациентов выполняющих среднюю и тяжелую физическую работу в этих же группах. В результате чего, можно подтвердить также влияние низкой физической нагрузки на костно-мышечный аппарат как фактора риска остеопороза.

В ходе анализа данных анкет по модифицируемым факторам риска развития остеопороза нами были получены результаты о распространенности этих факторов у женского населения города Караганды.

Распространенность факторов риска наглядно представлена в рисунке 11.

Так, наиболее распространенными факторами у женщин явились: редкое потребление молочных продуктов (87%), низкая физическая активность (47%) и связанные с ней частые падения (46,7%), понижение роста на 4 см и более на протяжении жизни (46,7%), хронические боли в поясничной области и бедрах (33%), ежедневное потребление кофе (33%), дефицит массы тела (ИМТ <18,5 кг/м²) в 26,7%, поздний возраст начала менархе в 26,7%.



Рисунок 11 – Распространенность факторов риска остеопороза у женщин

Наименее распространенными факторами явились злоупотребление алкоголем (1%), курение (10%), наличие остеопороза у родителей (13,3%), длительность грудного вскармливания более 18 месяцев (13%), прием препаратов для гормональной контрацепции (13,3%).

Таким образом, недостаточное поступление кальция с пищей и низкая физическая активность являются наиболее распространенными факторами риска и предполагают неблагоприятное воздействие на костно-мышечный аппарат у женщин.

3.2. Результаты плотности костной ткани по данным ультразвуковой остеометрии

В исследовании приняли участие 111 пациентов, проживающие в условиях Карагандинского региона. Результаты проведенного обследования позволили отнести 58,5% женщин к группе здоровых – I группа, 28 % женщин к группе с остеопенией – II группа, 13,5% женщин группа с остеопорозом – III группа.

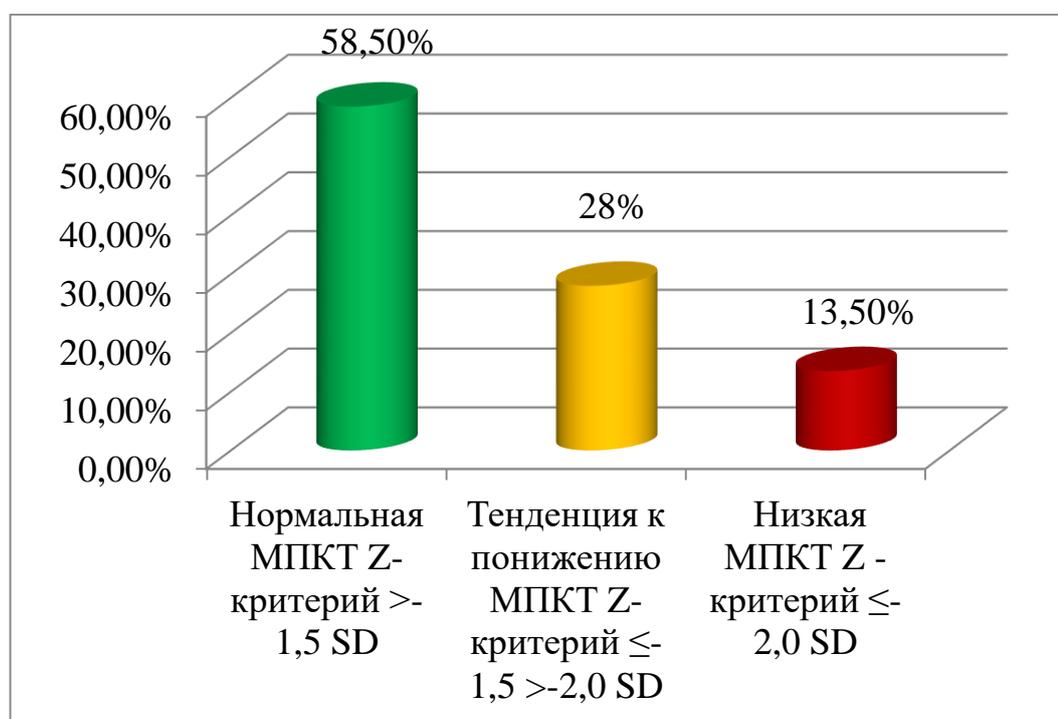


Рисунок 12 – Результаты измерений МПКТ методом ультразвуковой остеометрии

Анализируя возрастной состав по трем группам по данным количественного УЗИ, были получены следующие результаты: в I группе пациентов с нормальной МПКТ женщины молодого возраста составили 32%, среднего возрастного периода – 48%, пожилые – 20%; во II группе с наличием остеопении женщины от 30 до 44 лет составили 16%, от 45 до 59 лет – 35,5%, от 60 до 74 лет 48,5%; в III группе с остеопорозом лица молодого возраста составили 40%, пожилого возраста – 46,7%, тогда как лица среднего возрастного периода – 13,3%.

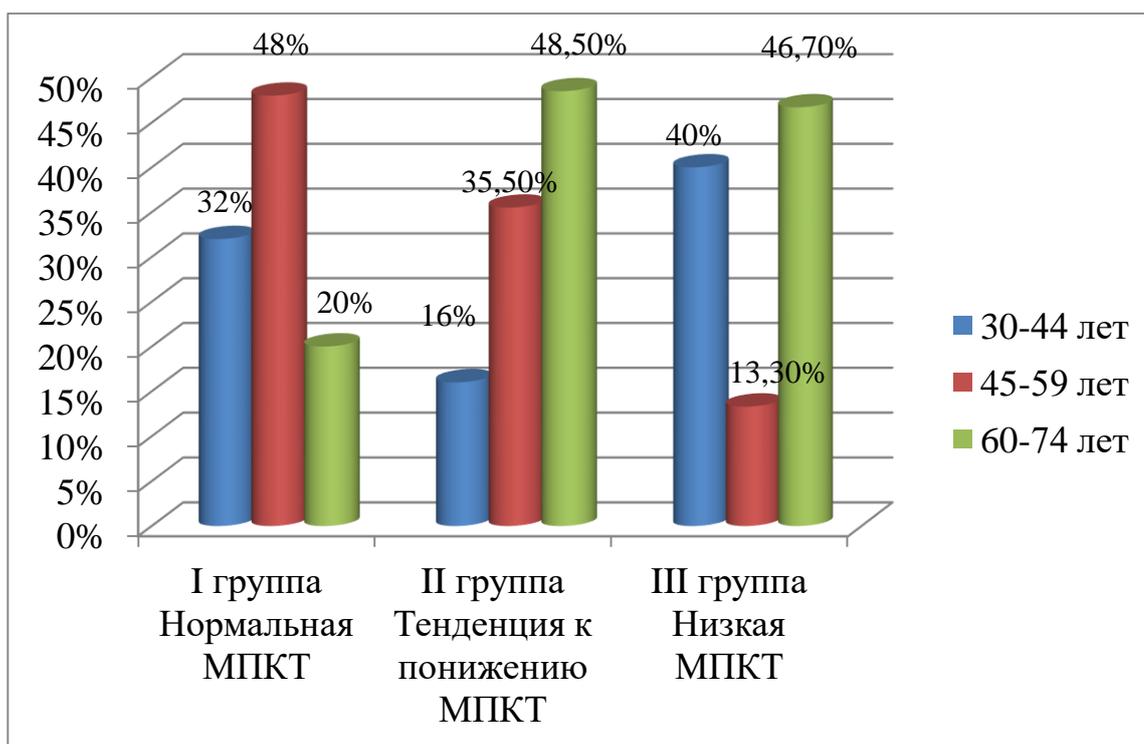


Рисунок 13 – Распределение групп по результатам количественного УЗИ с учетом возрастных категорий

3.3. Оценка прогностической значимости факторов риска развития остеопороза

В ходе проведения статистического анализа анкетных данных была установлена статистически значимая разница между пациентами I, II и III групп по трем факторам: индекс массы тела, потребление молочных продуктов, возраст начала менархе.

Сравнение факторов риска у женщин с помощью критерия Краскела-Уоллиса показало, что его значения статистически значимо изменяются в трех группах по трем факторам: индексу массы тела, потреблению молочных продуктов, возрасту начала менархе (достоверность значений H – критерия на уровне значимости $p < 0,05$).

Так, у женщин с низкой плотностью костной ткани средние значения ИМТ составили $19,4 \pm 0,91 \text{ кг/м}^2$, недостаточное потребление молочных продуктов (1 раз в неделю) у $66,7\% \pm 11,3$, позднее начало менструаций (старше 16 лет) – у $26,7\% \pm 11,4$. У женщин имеющих нормальную МПКТ средние значения ИМТ составили $23,1 \pm 1,1 \text{ кг/м}^2$, ежедневное потребление молочных продуктов – у $36,9 \pm 6,2$, начало менструаций в возрасте 12-14 лет - у $92,3\% \pm 3,3$.

С целью определения силы ассоциации анализируемых факторов были определены относительный риск и отношения шансов развития остеопороза.

При расчете относительного риска и отношения шансов развития остеопороза в зависимости от частоты потребления молочных продуктов были получены результаты, представленные в таблице 4.

Таблица 3 –Значимые факторы риска остеопороза

Факторы	I группа	II группа	III группа
Индекс массы тела	23,1±1,1 кг/м ² *	21,8±1,0 кг/м ² *	19,4±0,91 кг/м ² *
Потребление молочных продуктов	ежедневное *	3 раза в неделю*	1 раз в неделю *
Возраст начала менархе	12-14 лет*	14-15 лет*	старше 16 лет*

Примечание: * - достоверность различий факторов в трех группах.

Таблица 4 – Оценка рисков и шансов развития остеопороза в зависимости от потребления молочных продуктов

Фактор	ОШ	ОР	95% ДИ
Потребление молочных продуктов			
Не потребляют / крайне редко	2,2	2	0,21; 22,8
1 раз в неделю	1,5	1,4	0,3; 5,8
3 раза в неделю	1,3	1,2	0,4; 4,0
Ежедневно	0,19	0,2	0,02; 1,5

Учитывая полученные результаты, нами сделан вывод, что отсутствие потребления молочных продуктов в 2,2 раза повышает частоту и в 2 раза риск развития остеопороза. Кроме того, пациенты потребляющие молочные продукты 1 раз в неделю имеют в 1,5 раза выше шанс и в 1,4 раза выше риск развития остеопороза, чем лица употребляющие молочные продукты ежедневно.

При расчете относительного риска и отношения шансов развития остеопороза на фоне низкой физической активности были получены следующие результаты:

Таблица – 5 Оценка рисков и шансов развития остеопороза в зависимости от физической активности

Фактор	ОШ	ОР	95% ДИ
Физическая активность			
Физическая нагрузка крайне редко	8	4,3	1,4; 4,2
Физическая нагрузка 1 раз в неделю	7,7	7,8	1,02; 4,8
Физическая нагрузка 3 раза в неделю	0,75	0,7	0,08; 5,8
Физическая нагрузка ежедневная менее 30 минут	0,8	0,8	0,2; 2,3
Физическая нагрузка ежедневная более 30 минут	0,4	0,5	0,1; 1,8

Крайне редкая физическая нагрузка на костно-мышечный аппарат в 8 раз повышает шанс и в 4,3 раза риск развития остеопороза, практически аналогичны показатели риска и шанса с разовой физической нагрузкой в неделю. Физически активные женщины, выполняющие ежедневную 30 минутную физическую нагрузку имеют крайне низкий риск 0,5 и шанс 0,4 для развития остеопороза и переломов на его фоне, по сравнению с лицами, не дающими нагрузку на костно-мышечный аппарат.

Таким образом, это позволяет определить фактор низкой физической активности (1 раз в неделю и реже) как один из прогностически значимых в развитии остеопороза.

Существуют установленные взаимосвязи между мышечной и костной массой. Поскольку за формирование «пиковой костной массы» и архитектуру кости отвечает также и работа мышечного аппарата, нами оценен фактор падения.

Таблица – 6 Оценка рисков и шансов развития остеопороза в зависимости от фактора падения

Фактор	ОШ	ОР	95% ДИ
Падения			
Редкие падения 1-2 раза в год	0,43	0,49	0,14; 1,31
Частые падения 3-4 раза в год	6,76	4,52	2,02; 22,2

В результате статистической обработки данных, нами констатировано, что немотивированные падения 3-4 раза в год повышают в 6,76 раза шанс и в 4,52 раза риск переломов костей.

Как указывалось ранее, процессы ремоделирования костной ткани между 30 и 35 годами находятся в состоянии равновесия. С возраста наступления менопаузы и снижения синтеза эстрогенов у женщин масса кости снижается, и возрастает частота остеопороза. Влияние возраста на риск развития остеопороза и последующих переломов у женщин подтверждено и в нашем исследовании карагандинской популяции.

Таблица 7 – Оценка рисков и шансов развития остеопороза в зависимости от возраста

Фактор	ОШ	ОР	95% ДИ
Возраст			
Молодой возраст	0,7	0,8	0,2; 1,5
Средний возрастной период	0,4	0,6	0,2; 1,0
Пожилой возраст	3,6	2	1,6; 8,4

Оценка отношения шансов показало, что для женщин в возрасте 60 лет и старше риск развития остеопороза в 3,6 раз больше, чем у женщин среднего (ОШ 0,4) и молодого возраста (ОШ 0,7).

Таблица – 8 Оценка рисков и шансов развития остеопороза в зависимости от значений индекса массы тела

Фактор	ОШ	ОР	95% ДИ
ИМТ			
Недостаточность веса	2,31	2,01	0,6; 8,3
Нормальный вес	0,82	0,84	0,2; 2,5
Избыточный вес	0,90	0,91	0,1; 4,4

В группе лиц имеющих дефицит массы тела, ИМТ $\leq 18,5$ кг/м² в 2,31 раза повышается частота и в 2 раза риск развития остеопороза, по сравнению с женщинами имеющими нормальный и избыточный вес (0,82; 0,84 и 0,90; 0,91 соответственно)

Наличие боли в бедренных костях и пояснице у женщин повышает в 4,8 раза шанс и 3,4 раза риск остеопороза.

Таблица – 9 Оценка рисков и шансов развития остеопороза в зависимости от боли в пояснице и бедренных костях

Фактор	ОШ	ОР	95% ДИ
Боли в пояснице и бедренных костях	4,8	3,4	1,3; 17,3

Частота фактора хронических болей в пояснице и бедренных костях в 3,4 раза и в 4,8 раза шанс развития остеопороза выше в III группе пациентов, чем в I.

Таблица – 10 Оценка рисков и шансов развития остеопороза в зависимости от возраста начала менархе

Фактор	ОШ	ОР	95% ДИ
Возраст начала менархе			
12-14 лет	0,5	0,6	0,13; 1,79
15-16 лет	2	1,8	0,06; 2,0

Анализируя фактор возраста начала менархе, нами подтверждено, что поздний возраст начала менархе (старше 16 лет) повышает риск развития остеопороза в 2 раза выше, чем у женщин с нормальным возрастом начала менархе (ОШ 0,5).

Таблица – 11 Оценка рисков и шансов развития остеопороза в зависимости от длительности лактации

Фактор	ОШ	ОР	95% ДИ
Длительность лактации			
≤ 12 месяцев	0,5	0,6	0,15; 1,7
16 месяцев	0,6	0,7	0,2; 2,05
18 месяцев	1,7	1,5	0,3; 8,8

Таблица – 12 Оценка рисков и шансов развития остеопороза в зависимости от менопаузы

Фактор	ОШ	ОР	95% ДИ
Менопауза			
Ранняя менопауза	1,61	1,54	0,4; 6,4
Нормальный возраст наступления менопаузы	0,62	0,67	0,2; 2,5

В результате подсчета отношения шансов и относительного риска развития остеопороза у группы лиц с учетом возраста наступления менопаузы констатировано, что в 1,5 раза риск и в 1,6 раза шанс развития остеопороза выше чем у женщин с нормальным возрастом наступления менопаузы.

Таблица – 13 Оценка рисков и шансов развития остеопороза в зависимости от приема противозачаточных гормональных средств

Фактор	ОШ	ОР	95% ДИ
Прием противозачаточных гормональных средств			
Не используют	0,2	0,3	0,02; 1,8
6 месяцев	2,8	2,3	0,4; 15,9
12 месяцев	1,9	1,8	0,4; 9,2

Прием противозачаточных гормональных препаратов в течение 6 месяцев повышает шанс развития остеопороза в 2,8 раз и риск в 2,3 раза, по сравнению с не использованием данных средств (ОШ 0,2; ОР 0,3).

Таблица – 14 Оценка рисков и шансов развития остеопороза в зависимости от частоты потребления кофе

Фактор	ОШ	ОР	95% ДИ
Потребление кофе			
Крайне редко	2,3	2,1	0,7; 7,2
1 чашка 1 раз в неделю	1,3	1,2	0,4; 4,3
1 чашка 3 раза в неделю	1,3	1,2	0,4; 4,3
1 чашка ежедневно	1,3	1,3	0,4; 4,3

Статистически значимого различия между частотой потребления кофе в трех группах пациентов выявлено не было.

В ходе анкетирования было так же обращено внимание на наличие у пациентов таких вредных привычек как курение, употребление алкоголя. В результате проведена оценка влияния указанных факторов на развитие остеопороза.

Таблица – 15 Оценка рисков и шансов развития остеопороза в зависимости от фактора курение

Фактор	ОШ	ОР	95% ДИ
Курение			
Не курят	0,3	0,4	0,06; 2,0
< 20 сигарет в сутки	0,4	0,4	0,06; 2,0
≥ 20 сигарет в сутки	2,8	2,3	0,4; 15,9

Несмотря на незначительную распространенность фактора курения у 10% обследованных женщин, значимость этого фактора высокая. На основании расчета относительного риска и отношения шансов в развитии остеопороза можно сделать вывод, что курение ≥ 20 сигарет в сутки в 2,3 раза увеличивает риск развития остеопороза у женщин. Кроме того, у курящих женщин шанс развития остеопороза в 2,8 раз выше чем у не курящих (ОШ 0,3).

Достоверных отличий по влиянию алкоголя, потребления кофе, наследственного фактора по остеопорозу и переломам на снижение минеральной плотности костной ткани и развитию остеопороза получено не было.

Таким образом, низкая физическая активность (ОШ 8; ОР 4,3), частые падения (ОШ 6,76; ОР 4,52), пожилой возраст (ОШ 3,6; ОР 2), хронические боли в поясничной области и бедренных костях (ОШ 4,8; ОР 3,4), курение ≥ 20 сигарет в сутки (ОШ 2,8; ОР 2,3), прием противозачаточных гормональных средств более 6 месяцев (ОШ 2,8; ОР 2,3), дефицит массы тела ИМТ $< 18,5$ кг/м² (ОШ 2,3; ОР 2,1), роста на протяжении жизни ≥ 4 см (ОШ 2,5; ОР 2,2), недостаточное потребление молочных продуктов (ОШ 2,2; ОР 2), возраст начала менархе старше 16 лет (ОШ 2; ОР 1,8) можно расценивать как прогностически неблагоприятные факторы, повышающие риск развития остеопороза. При этом установлено, что снижение ИМТ ≤ 19 кг/м² также значимо повышает риск остеопороза. Наличие этих факторов позволяет отнести женщин к группе высокого риска развития остеопороза.

3.4. Оценка эффективности лабораторного теста β -CrossLaps в диагностике остеопороза у женщин

Для оценки эффективности лабораторного маркера С-концевых телопептидов коллагена 1 типа в ранней диагностике остеопороза нами были отобраны женщины с нормальной МПКТ и с диагностированными низкими показателями МПКТ соответствующие остеопорозу и остеопении.

Нами проведен сравнительный анализ количественных показателей С-концевых телопептидов коллагена 1 типа у 31 пациента в зависимости от МПКТ с использованием непараметрического критерия Краскела- Уоллиса, критический уровень значимости составил $p=0,09$ (таблица 16).

Таблица 16 – Значения медианы С-концевых телопептидов коллагена I типа в трех группах

Группы обследованных	N	Медиана	Нижний квартиль	Верхний квартиль
I (практически здоровые)	9	0,19	0,15	0,28
II (тенденция к снижению МПКТ)	12	0,27	0,19	0,37
III (низкая МПКТ)	13	0,4	0,21	0,41

Полученные значения С-концевых телопептидов коллагена I типа у обследованных лиц находились в рефересных диапазонах.

Медиана С-концевых телопептидов коллагена типа I в трех группах имела тенденцию к повышению с понижением МПКТ, составляя в I группе 0,19 нг/мл, во II – 0,27 нг/мл, и в III – 0,4 нг/мл, несмотря на отсутствие явных статистически значимых различий (уровень значимости составил $p=0,09$).

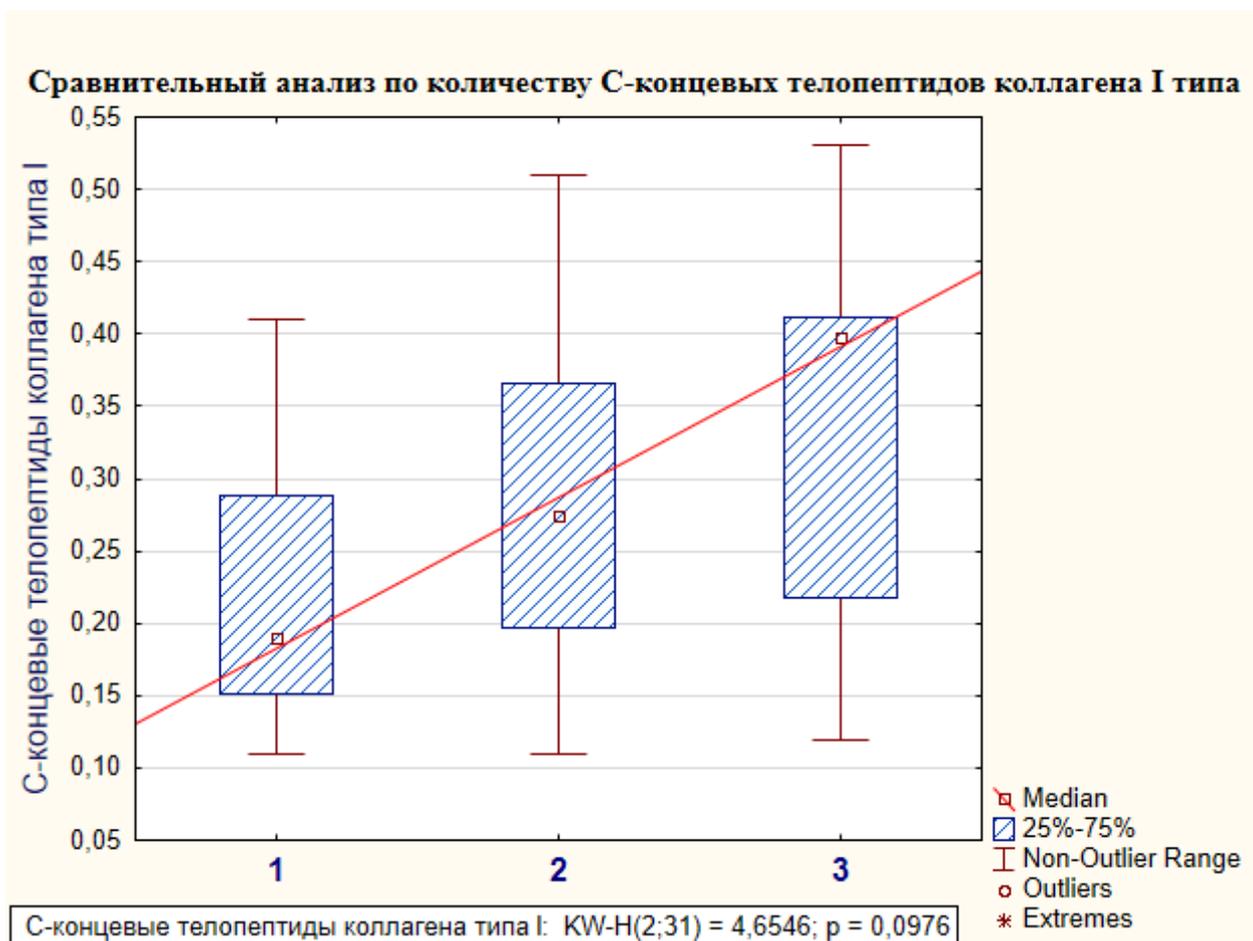


Рисунок 14 – Сравнительный анализ по количеству С-концевых телопептидов коллагена типа I

Отсутствие явной статистической значимости возможно связано с выраженной индивидуальной вариабельностью значений исследуемого маркера. По прежнему остается открытым вопрос возможности использования этого маркера для прогноза степени снижения МПКТ.

Корреляционный анализ в группе I с нормальными показателями МПКТ между уровнем С-концевых телопептидов коллагена типа I и Z-критерием МПКТ показал, что эта связь слабopоложительная. Рисунок 15 демонстрирует тенденцию к повышению уровня С-концевых телопептидов при снижении плотности костной ткани. Однако, эта связь не имеет явного статистически значимого уровня: $r=0,16$, $p=0,7$.

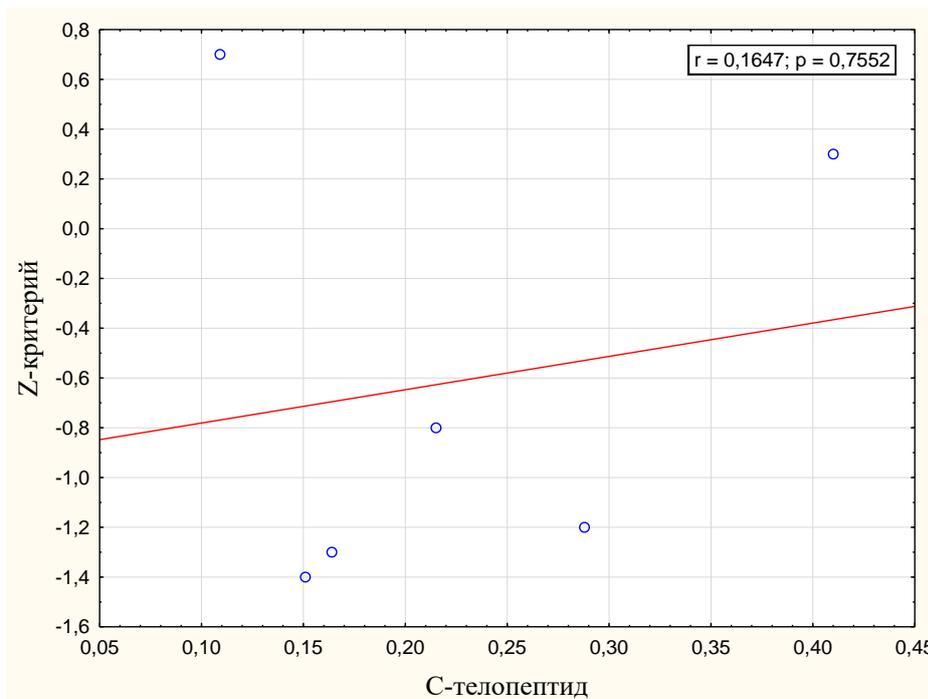


Рисунок 15– Зависимость плотности костной ткани от уровня С-концевых телопептидов коллагена 1 типа (при $Z > -1.5$)

В группе пациентов имеющих тенденцию к понижению плотности костной ткани определена слабо отрицательная связь между уровнем С-концевых телопептидов и значениями Z-критерия от ≤ -1.5 до > -2.0 . Это позволяет сделать вывод о том, что с повышением уровня С-концевых телопептидов плотность костной ткани понижается: $r=0,23$, $p=0,4$ (рисунок 16).

В III группе у женщин имеющих низкую минеральную плотность костной ткани выявлена слабо положительная корреляционная связь между уровнем биомаркера и низким значением МПКТ, что означает чем выше уровень С-концевых телопептидов коллагена I типа, тем ниже значения Z-критерия МПКТ: $r=0,14$, $p=0,6$ (рисунок 17).

Результаты корреляционного анализа, изображенные на рисунке 18 показали, что в общей популяции обследованных лиц между значениями Z-критерия и уровнем С-концевых телопептидов коллагена 1 типа имеется слабая отрицательная связь ($r=-0,24$, $p=0,19$).

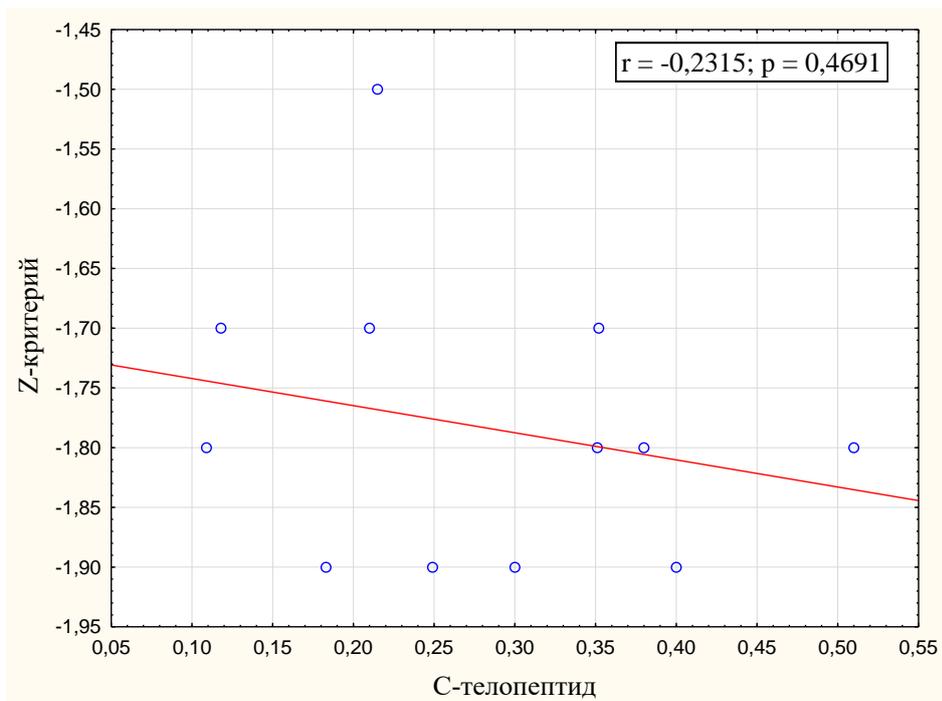


Рисунок 16—Зависимость плотности костной ткани от уровня С-концевых телопептидов коллагена 1 типа (при Z-критерии $\leq -1.5 > -2.0$)

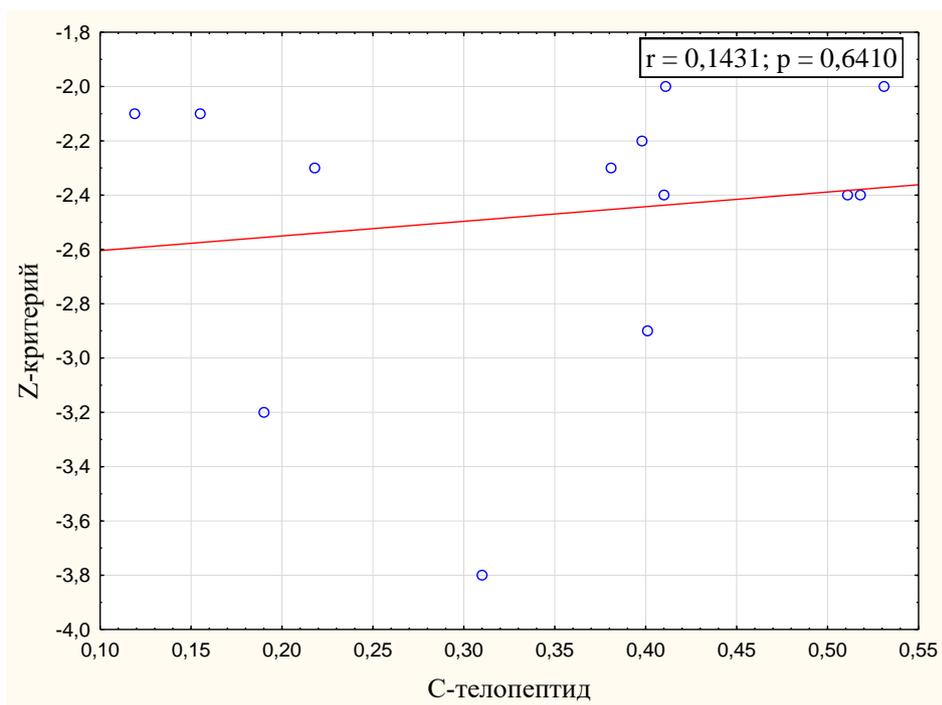


Рисунок 17 – Зависимость плотности костной ткани от уровня С-концевых телопептидов коллагена 1 типа (при Z-критерии ≤ -2.0)

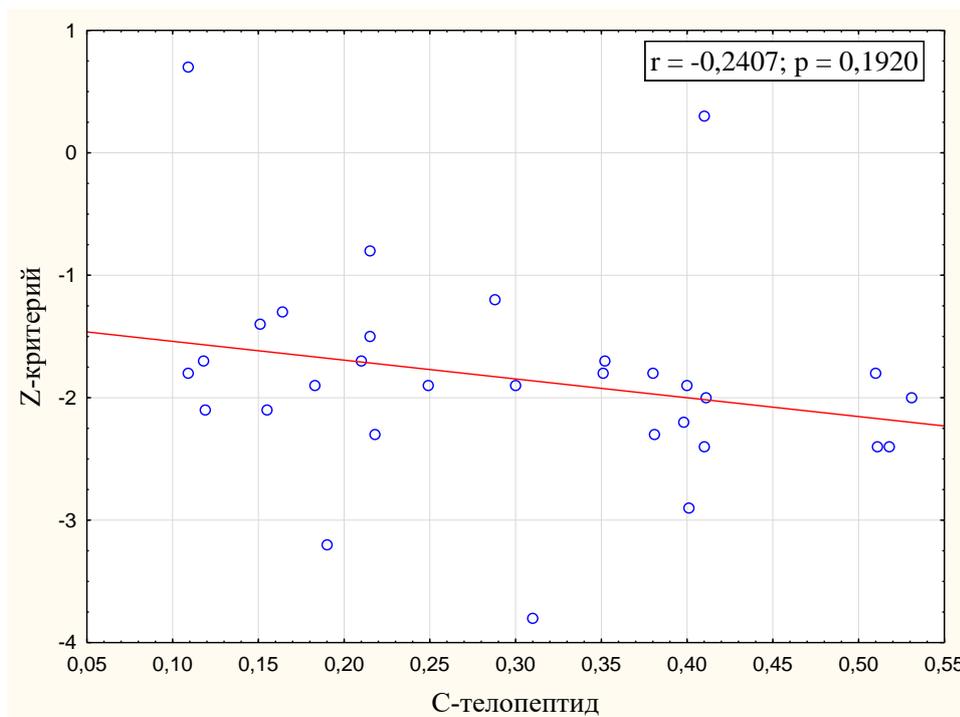


Рисунок 18– Зависимость плотности костной ткани от уровня С-концевых телопептидов коллагена I типа в популяции

Таким образом, при проведении сравнительного анализа уровней С-концевых телопептидов коллагена I типа нами не было выявлено явных статистически достоверных различий между тремя группами. Однако медиана С-концевых телопептидов коллагена типа I в трех группах имела тенденцию к повышению при снижении МПКТ, составляя в I группе 0,19 нг/мл, во II – 0,27 нг/мл, и в III – 0,4 нг/мл.

В связи с тем, что корреляционный анализ взаимосвязи значений МПКТ по Z-критерию и уровней С-концевых телопептидов коллагена I типа показал слабopоложительную связь в I, III группах и слабоотрицательную связь во II группе, данный маркер имеет диагностическую значимость в группе с явными признаками имеющегося остеопороза ($r=0,14$, $p=0,6$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время проблема остеопороза вызывает большой научно-практический интерес, что связано с ростом его доли в структуре неинфекционных заболеваний, влиянием на исходы: высокой смертностью и значительными экономическими расходами. [84] Между тем распространенность остеопороза в Республике Казахстан не известна ввиду отсутствия проведения точных эпидемиологических исследований. Имеются работы, рассматривающие отдельные, часто не клинические, аспекты проблемы. Это связано со сложностями изучения вопросов, с ограниченной доступностью методов обследования населения, отсутствием единой референтной базы по клинической и лабораторной диагностике с учетом этноса и региона проживания. Таким образом, представленные данные, указывают на актуальность нашего исследования.

Цель работы – Оценить факторы риска остеопороза у женщин проживающих в городе Караганды. Модель нашего исследования представлена на рисунке 4. В работе использовались следующие статистические методы: описательная статистика, непараметрические методы: критерий Краскела-Уоллиса для сравнения 3 и более независимых групп, бинарная логистическая регрессия, оценка относительного риска, корреляционный анализ.

Первая задача нашего исследования – оценка распространенности остеопороза у женщин путем определения МПКТ. Для решения этой задачи проводилось количественное УЗИ на уровне пяточной кости остеометром SONOST- 3000, Корея. Обследование, проведенное у 111 женщин, показало, что группа с низким риском заболевания остеопорозом составила 65 человек (58,5%), среднего риска - 31 человек (28%), группа высокого риска - 15 человек (13,5%).

Таким образом, уровень выявления остеопороза по данным ультразвуковой скрининг-диагностики у женщин г. Караганды составил 13,5% при общереспубликанском уровне 12,5%. У значительной части обследованных лиц была определена остеопения – 28%.

Вторая задача – определение клинических факторов риска остеопороза. Для оценки распространенности клинических факторов риска нами проводилось анкетирование по специально разработанной авторами анкете. Так, наиболее распространенными факторами у женщин явились: редкое потребление молочных продуктов (87%), низкая физическая активность (47%) и связанные с ней частые падения (46,7%), понижение роста на 4 см и более на протяжении жизни (46,7%), хронические боли в поясничной области и бедрах (33%), ежедневное потребление кофе (33%), дефицит массы тела (ИМТ <18,5 кг/м²) в 26,7%, поздний возраст начала менархе в 26,7%. Для оценки прогностически значимости факторов риска использовались: непараметрический критерий Краскела-Уоллиса, расчет отношения шансов и относительного риска. Так, ключевыми факторами риска развития остеопороза у женщин города Караганды констатированы: низкая физическая активность (ОШ 8; ОР 4,3), частые падения (ОШ 6,76; ОР 4,52), пожилой возраст (ОШ 3,6;

ОР 2), хронические боли в поясничной области и бедренных костях (ОШ 4,8; ОР 3,4), курение ≥ 20 сигарет в сутки (ОШ 2,8; ОР 2,3), прием противозачаточных гормональных средств более 6 месяцев (ОШ 2,8; ОР 2,3), дефицит массы тела ИМТ $< 18,5$ кг/м² (ОШ 2,3; ОР 2,1), роста на протяжении жизни ≥ 4 см (ОШ 2,5; ОР 2,2), недостаточное потребление молочных продуктов (ОШ 2,2; ОР 2), возраст начала менархе старше 16 лет (ОШ 2; ОР 1,8). При этом установлено, что снижения ИМТ ≤ 19 кг/м² также значительно повышает риск остеопороза.

Для решения третьей задачи – оценки маркера С-концевых телопептидов коллагена I типа в диагностике остеопороза у женщин – нами проводилась сравнительный анализ уровней маркера в трех группах, определялась зависимость МПКТ от уровня С-концевых телопептидов коллагена I типа. Полученные значения С-концевых телопептидов коллагена I типа у обследованных лиц находились в референтных диапазонах. Исследование показало, что несмотря на отсутствие явных статистически значимых различий между тремя группами ($p=0,09$) медиана уровней С-концевых телопептидов коллагена типа I в трех группах имела тенденцию к повышению уровней маркера в группах с понижением плотности костной ткани, составляя в I группе 0,19 нг/мл, во II – 0,27 нг/мл, и в III – 0,4 нг/мл, $p=0,09$). Корреляционный анализ взаимосвязи значений МПКТ с учетом Z-критерия и уровня С-концевых телопептидов коллагена I типа показал тренд к понижению плотности костной ткани при повышении уровней биомаркера.

Таким образом, сравнительный анализ уровней С-концевых телопептидов коллагена I типа нами не выявил явных статистически достоверных различий между тремя группами. Однако медиана С-концевых телопептидов коллагена типа I в трех группах имела тенденцию к повышению при снижении МПКТ, составляя в I группе 0,19 нг/мл, во II – 0,27 нг/мл, и в III – 0,4 нг/мл. Корреляционный анализ взаимосвязи значений МПКТ по Z-критерию и уровней С-концевых телопептидов коллагена I типа показал слабopоложительную связь в I, III группах и слабоотрицательную связь во II группе, следовательно данный маркер имеет диагностическую значимость в группе с явными признаками имеющегося остеопороза ($r=0,14$, $p=0,6$). Отсутствие явной статистической значимости возможно связано с результатом с выраженной индивидуальной вариабельностью значений исследуемого маркера. По-прежнему остается открытым вопрос возможности использования этого маркера для прогноза снижения МПКТ и диагностики остеопороза в целом.

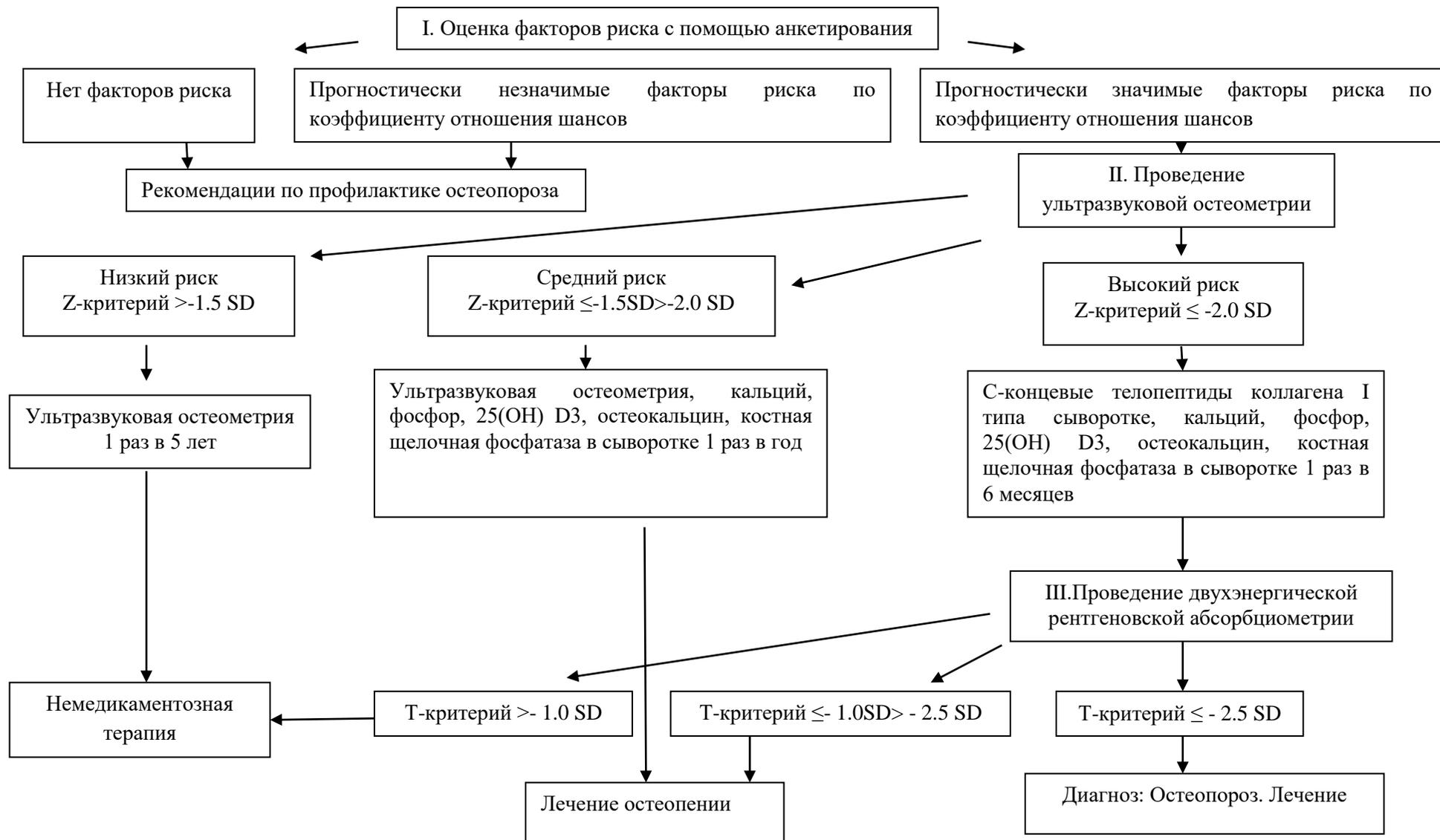
Заключительным этапом и решением четвертой задачи явилась разработка алгоритма ранней диагностики остеопороза у женщин. Тщательный опрос пациента, с заострением внимания на наличие ключевых клинических факторов риска, в совокупности с данными анамнеза, клинического осмотра и проведения количественного УЗИ позволили разработать и предложить в подразделения первичной медико-санитарной помощи алгоритмы по ранней диагностике и мониторингу развития остеопороза у женщин разных возрастных групп включая женщин молодого возраста. Это позволяет проводить

целенаправленное наблюдение и управление рисками не только с целью ранней диагностики, но и предотвращения развития заболеваний.

Данные, полученные в ходе выполнения диссертационной работы, позволили нам сформулировать следующие **выводы**:

1. Частота остеопороза по данным ультразвуковой остеометрии в процессе скрининг-диагностики у женщин города составила 13,5%, что выше общереспубликанского показателя (12,5%). При этом остеопороз в 40% случаев выявлен у молодых женщин. У значительной части обследованных (28%) определена остеопения.
2. Прогностически значимыми факторами риска развития остеопороза у женщин констатированы: низкая физическая активность (ОШ 8; ОР 4,3), частые падения (ОШ 6,76; ОР 4,52), пожилой возраст (ОШ 3,6; ОР 2), хронические боли в поясничной области и бедренных костях (ОШ 4,8; ОР 3,4), курение ≥ 20 сигарет в сутки (ОШ 2,8; ОР 2,3), прием противозачаточных гормональных средств более 6 месяцев (ОШ 2,8; ОР 2,3), дефицит массы тела ИМТ $< 18,5$ кг/м² (ОШ 2,3; ОР 2,1), роста на протяжении жизни ≥ 4 см (ОШ 2,5; ОР 2,2), недостаточное потребление молочных продуктов (ОШ 2,2; ОР 2), возраст начала менархе старше 16 лет (ОШ 2; ОР 1,8). При этом установлено, что снижения ИМТ ≤ 19 кг/м² также значимо повышает риск остеопороза.
3. Корреляционный анализ взаимосвязи МПКТ с Z-критерием и уровнем С-концевых телопептидов коллагена I типа показал, что данный маркер имеет диагностическую значимость у пациентов при явных признаках остеопороза ($r=0,14$, $p=0,6$).

Женщины молодого (30-44 лет), среднего (45-59 лет), старшего (более 60 лет) возрастных периодов



СПИСОК ЦИТИРУЕМЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Ivaska KK, Gerdhem P, Akesson K Obrant KJ Bone turnover markers and prediction of fracture: a prospective follow-up study of 1040 elderly women for a mean of 9 years. *J Bone Miner Res.* 2010 Feb;25(2): 393-403.
2. Cormier C, Koumakis E, Souberbielle JC Choosing the tool for osteoporosis risk prediction. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2015 Sep;18(5):457-64.
3. A. Khan. Premenopausal women and low bone density. *CanFamPhysician.* 2006 Jun 10; 52(6): 743–747.
4. БартлР. Остеопороз. Профилактика, диагностика, лечение./Пер. с нем. под ред. проф. О.М. Лесняк. // М: ГЭОТАР-Медиа.-2012.- 288 с.
5. Looker A. C., Melton L. J. 3rd, Harris T. B., Borrud L.G., Shepherd J.A. Prevalence and trend sinlow femur bone density among older US adults: NHANES 2005–2006 compared with NHANES III // *J Bone Miner.Res.*-2010.-№ 25.-p.64-71.
6. Kleerekoper M: Osteoporosis overview. In: Rosen CJ, (ed): *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism.* 8th ed. Ames, IA: Wiley-Blackwell; 2013. pp. 345-347
7. Yoshimura M Moriwaki K Noto S Takiguchi T A model-based cost-effectiveness analysis of osteoporosis screening and treatment strategy for postmenopausal Japanese women. *Osteoporos Int* 2017 Feb;28(2):643-652.
8. Johnell O., Kanis J.A. Assessment of prevalence and disability worldwide related to fractures of osteoporosis // *OsteoporosInt.*-2006.-№ 17.-p. 1726-1733.
9. Wright N.C., Saag K.G., Dawson-Hughes B., Khosla S., Siris E.S. The impact of the new National Bone Health Alliance (NBHA) diagnostic criteria on the prevalence of osteoporosis in the USA // *Osteoporos Int.*-2017.-№ 28.-p. 1225-1232.
10. J. A. Kanis, E. V. McCloskey, H. Johansson, C. Cooper, R. Rizzoli, J.-Y. Reginster. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women // *Osteoporos Int.*-2013.-№ 24.-p.23-57.
11. <https://www.iofbonehealth.org/sites/default/files/Eastern-European-Central-Asian-Audit-2010-RU.pdf>
- 12.http://www.iofbonehealth.org/sites/default/files/PDFs/Audit%20Asia/Asian_regional_audit_2009.pdf.
13. Peng Chen, Zhanzhan Li, Yihe Hu Prevalence of osteoporosis in China: a meta-analysis and systematic review // *BMC Public Health.*-2016.-№ 16.-p. 1039.
14. Т.Ш. Шарманов, Р.А. Шакиева, Д.С. Сулейменова. Распространённость остеопороза среди населения старших возрастных групп по данным сонографическихскрининговых исследований в Республике Казахстан // *Медицина.*-2012.-№ 3.-с.2-5.
15. Genant H.K., Cooper C., Poor G., Reid I., Ehrlich G., Kanis J. et al. Interim reportand recommendations of the World Health Organization task – force for osteoporosis // *Osteoporos Int.*-1999.-№ 10.-p. 259-264.
16. Schousboe J.T., Bilezikian J.P., Baim S. Executive Summary of the 2013 ISCD Position Development Conference on Bone Densitometry // *J Clin.Densitom.*-2013.-№ 16.-p. 455-66.

17. Wright NC, Saag KG, Dawson-Hughes B, Khosla S, Siris ES. The impact of the new National Bone Health Alliance (NBHA) diagnostic criteria on the prevalence of osteoporosis in the USA. *Osteoporos Int.* 2017 Apr;28(4):1225-1232.
18. Thompson PW, Taylor J, Oliver R, Fisher A. Quantitative ultrasound (QUS) of the heel predicts wrist and osteoporosis-related fractures in women age 45-75 years. *Clin Densitom.* 1998.-№ 1(3). - 219-225.
19. Kanis JA, Mc Closkey EV, Johansson H, Oden A, Melton LJ 3rd, Khaltsev N. Standard reference for the description of osteoporosis // *Bone.*-2008.-№ 42.-p.467-475.
20. Scuit SCE, van der Klift M, WeelAEAM, de Laet CEDH, Burger H, Seem E, Hofman A, Utterlinden AG, van Leeuwen JPTM, Pols HAP (2004) Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. *Bone* 34: 195-202.
18. Krieg M.A., Barkmann R., Gonnelli S., Stewart A., Bauer D.C., DelRioBarquero L., Kaufman J.J., Lorenc R., Miller P.D., Olszynski W.P., Poiana C., Schott A.M., Lewiecki E.M., Hans D. Quantitative ultrasound in the management of osteoporosis: the 2007 ISCD Official Positions // *J Clin Densitom.*-2008.-№ 11.-p. 163-87.
17. Pisani P., Greco A., Renna M., Conversano F., Casciaro E., Quarta L. An innovative ultrasound-based method for the identification of patient at high fracture risk // *J IET Science, Measurement & Technology.*-2014.-№ 1.-p. 50-53.
16. Conversano F., Franchini R., Greco A., Soloperto G., Chiriaco F., Casciaro E. et al. A novel ultrasound methodology for estimating spine mineral density // *Ultrasound Med. Biol.*-2015.-№ 41.-p.281-300.
17. Hartl F., Tyndall A., Kraenzlin M., Bachmeier C., Guckel C., Senn U., Hans D., Theiler R. Discriminatory ability of quantitative ultrasound parameters and bone mineral density in a population-based sample of postmenopausal women with vertebral fractures: results of the Basel Osteoporosis Study // *J Bone Miner. Res.*-2002.-№ 17.-p. 1321-1330.
18. Njeh C.F., Hans D., Li J., Fan B., Fuerst T., He Y.Q., Tsuda-Futami E., Lu Y., Wu C.Y., Genant H.K. Comparison of six calcaneal quantitative ultrasound devices: precision and hip fracture discrimination // *Osteoporos Int.*-2002.-№ 11.-p. 1051-1062
19. Gluer C.C., Eastell R., Reid D.M., Felsenberg D., Roux C., Barkmann R., Timm W., Blenk T., Armbrrecht G., Stewart A., Clowes J., Thomasius F.E., Kolta S. Association of five quantitative ultrasound devices and bone densitometry with osteoporotic vertebral fractures in a population-based sample: the OPUS Study // *J Bone Miner. Res.*-2002.-№ 19.-p.783-793
20. S. Fujiwara, T. Sone, K. Yamazaki, N. Yoshimura, K. Nakatsuka, N. Masunari, S. Fujita, K. Kushida, M. Fukunaga. Heel bone ultrasound predicts non-spine fracture in Japanese men and women // *Osteoporos Int.*-2005.-№ 16.-p. 2107-2112
21. Huopio J., Kroger H., Honkanen R., Jurvelin J., Saarikoski S., Alhava E. Calcaneal ultrasound predicts early postmenopausal fractures as well as axial BMD. A prospective study of 422 women // *Osteoporos Int.*-2004.-№ 15.-p.190-195.
22. Khaw K.T., Reeve J., Luben R., Bingham S., Welch A., Wareham N., Oakes S., Day N. Prediction of total and hip fracture risk in men and women by quantitative

- ultrasound of the calcaneus: EPIC–Norfolk prospective population study // *Lancet*. - 2004.-№ 363.-p. 197-202.
23. Grabe DW, Cerulli J, Stroup JS, Kane MP. Comparison of the Achilles Express ultrasonometer with central dual-energy X-ray absorptiometry. *Ann Pharmacother*. 2006 May;40(5):830-5. Epub 2006 May 2.
24. R. Hollaender, F. Hartl, M. A. Krieg, A. Tyndall, C. Geuckel, C. Buitrago-Tellez, M. Manghani et al. Prospective evaluation of risk of vertebral fractures using quantitative ultrasound measurements and bone mineral density in a population-based sample of postmenopausal women: results of the Basel Osteoporosis Study // *Clinical and epidemiological research*. -2009.-№ 68 (3).-p. 391-6.
25. A. Díez-Pérez, J. González, F. Macías, F. Marín, M. Abizanda, R. Alvarez, A. Gimeno, E. Pegenaute, J. Vila. Prediction of absolute risk of non-spinal fractures using clinical risk factors and heel quantitative ultrasound // *Osteoporosis International*. -2007.-№ 18 (5).-p. 629–639.
26. Alireza Moayyeri, Stephen Kaptoge, Nichola Dalzell, Sheila Bingham, Robert N Luben, Nicholas Wareham, Jonathan Reeve, Kay Tee Khaw. Is QUS or DXA Better for Predicting the 10-Year Absolute Risk of Fracture? // *Journal of bone and mineral research*. -2009.-№ 24 (7).-p.1319 –1325.
27. Krieg M.A., Barkmann R., Gonnelli S., Stewart A., Bauer D.C., Del Rio Barquero L., Kaufman J.J., Lorenc R., Miller P.D., Olszynski W.P., Poiana C., Schott A.M., Lewiecki E.M., Hans D. Quantitative ultrasound in the management of osteoporosis: the 2007 ISCD Official Positions // *J Clin. Densitom.*-2008.-№ 11 (1).-p. 163-87.
28. Manolagas S.C. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. // *Endocrin. Rev.*, 2000.-21:115-137.
30. Руководство по остеопорозу. Под ред. Л.И. Беневоленской. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003.-524 с.: ил.
27. Garnero P. Biomarkers for osteoporosis management: utility in diagnosis, fracture risk prediction and therapy monitoring // *Mol. Diagn. Ther.*-2008.-№ 12. -p. 157-170
28. Eastell R, Hannon RA. Biomarkers of bone health and osteoporosis risk // *Proc. Nutr. Soc.*-2008.-№ 67.-p.157–62.
29. Papp AE, Bone HG, Caulfield MP, A cross-sectional study of bone turnover markers in healthy premenopausal women. *Bone*. 2007 May;40(5):1222-30. Epub 2007 Jan 24.
30. P. Bergmann, J.-J. Body, S. Boonen, Y. Boutsen, J.-P. Devogelaer, S. Goemaere, J.-M. Kaufman, J.-Y. Reginster, V. Gangji. Evidence-based guidelines for the use of biochemical markers of bone turnover in the selection and monitoring of bisphosphonate treatment in osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club // *International Journal of Clinical Practice*. -2009.-№ 63 (1). -p. 9-26
31. Byrjalsen I, Cloos P.A., Qvist P., Christiansen C. The degree of isomerization of collagen type I C-telopeptide in postmenopausal women: A potential biochemical index of bone quality // *J Bone Miner Res*. -2004.-№ 19 (suppl 1).-p.375.

32. Baim S., Miller P.D. Perspective: assessing the clinical utility of serum CTX in postmenopausal osteoporosis and its use in predicting risk of osteonecrosis of the jaw // *J Bone Miner. Res.*-2009.-№ 24.-p.561-74.
33. Szulc P, Delmas PD Biochemical markers of bone turnover: potential use in the investigation and management of postmenopausal osteoporosis // *Osteoporos Int.* – 2008.-№ 19.-p. 1683-1704.
34. Vasikaran S., Eastell R., Bruyère O. et al. Markers of the turnover of bone tissue for predicting the risk of fracture and monitoring the treatment of osteoporosis: the need for international reference standards // *Osteoporos Int.*-2011.-№ 22 (2). -p. 391-420.
35. Cormier C., Koumakis E., Souberbielle J. C. The choice of a tool for predicting the risk of osteoporosis. *Curr OPIN // Clin.Nutr.Metab.Care.* - 2015. -№ 18 (5).-p. 457-64.
36. A. Ferreira, I. Alho, S. Casimiro, L. Costa. Bone remodeling markers and bone metastases: From cancer research to clinical implication. *BoneKEY Reports* 4, Article number: 668 (2015)
37. Chen P., Satterwhite J.H., Licata A.A., Lewiecki E.M., Sipos A.A., Misurski D.M., Wagman R.B. Early changes in biochemical markers of bone formation predict BMD response to teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis // *J Bone Miner Res.*-2005.-№ 20.-p. 962-970.
38. Bauer D.C., Garnero P., Bilezikian J.P., Greenspan S.L., Ensrud K.E., Rosen C.J., Palermo L., Black D.M. Short-term changes in bone turnover markers and bone mineral density response to parathyroid hormone in postmenopausal women with osteoporosis // *J Clin.Endocrinol. Metab.* -2006.-№ 91.-p. 1370–1375
39. Siris E., Delmas P.D. Assessment of 10-year absolute fracture risk: a new paradigm with worldwide application // *Osteoporos Int.*-2008.-№ 19.-p. 383
40. Kanis J.A., Johnell O, Oden A et al. FRAX trade mark and the assessment of fracture probability in men and women from the UK // *Osteoporos Int.*-2008.-№ 19.-p. 385
41. Fujiwara S., Nakamura T., Orimo H. et al. Development and application of a Japanese model of the WHO fracture risk assessment tool (FRAX trade mark) // *Osteoporos Int.*-2008.-№ 19.-p. 429.
42. Tosteson A.N., Melton L.J. 3rd, Dawson-Hughes B. et al. Cost-effective osteoporosis treatment thresholds: the United States perspective // *Osteoporos Int.*-2008.-№ 19.-p. 437.
43. Dawson-Hughes B., Tosteson A.N., Melton L.J. et al. Implications of absolute fracture risk assessment for osteoporosis practice guidelines in the USA // *Osteoporos Int.*-2008.-№ 19.-p. 449
44. Leslie W.D. Absolute fracture risk reporting in clinical practice: A physician-centered survey // *Osteoporos Int.*-2008.-№ 19.-p. 459.
45. D'Amelio P., Isaia G.C. Male Osteoporosis in the Elderly // *Int. J. Endocrinol.*-2015.-Volume 2015.-Article ID 907689.-p.8.
46. Kanis J.A., Oden A., Johnell O, Johansson H, De Laet C, Brown J, et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women // *Osteoporos Int.* -2007.-№ 18.-p. 1033-46.

47. Albrand G., Munoz F., Sornay-Rendu E. et al. Independent predictors of all osteoporosis-related fractures in healthy postmenopausal women: the OFELY study // *Bone*. -2003.-№ 32.-p. 78.
48. Fardellone P., Cotté F.E., Roux C., Lespessailles E., Mercier F., Gaudin A.F. Calcium intake and risk of osteoporosis and fractures in French women // *ConnBoneSpine*. -2010.-№ 77.-p.154-158.
49. Yun BH, Chon S, Choi YS, Cho S, Lee BS Seo SK The effect of prolonged breast-feeding on the development of postmenopausal osteoporosis in population with insufficient calcium intake and vitamin D level. *Osteoporos Int*. 2016 Sep;27(9):2745-2753.
50. Hourigan SR, Nitz JC, Brauer SG, et al: Positive effects of exercise on falls and fracture risk in osteopenic women. *Osteoporos Int* 2008;19: 1077-1086
51. Sioka C, Fotopoulos A, Xourgia X Age at menarche, age at menopause and duration of fertility as risk factors for osteoporosis. *Climacteric*. 2010 Feb;13(1):63-71.
52. Kanis JA, Johansson H, Oden A, De Laet C, Johnell O Eisman JA A meta-analysis of milk intake and fracture risk: low utility for case finding. *Osteoporos Int*. 2005 Jul;16(7):799-804. Epub 2004 Oct 21.
53. Consuelo H Wilkins. Osteoporosis screening and risk management. *Clin Interv Aging*. 2007 Sep; 2(3): 389–394.
54. Lim Y, Jo K, Ha HS, Yim HW, Yoon KH, Lee WC, Son HY, Baek KH, Kang MI. The prevalence of osteoporosis and the rate of bone loss in Korean adults: the Chungju metabolic disease cohort (CMC) study. *Osteoporos Int*. 2017 Apr;28(4):1453-1459.
55. Gallagher JC Effect of early menopause on bone mineral density and fractures. *Menopause*. 2007 May-Jun;14(3 Pt 2):567-71.
56. Weinstein RS: Glucocorticoid-induced osteoporosis and osteonecrosis. *EndocrinolMetabClinNorthAm* 2012;41:595-611
57. Руководство по остеопорозу. Под ред. Л.И. Беневоленской. – М.: БИНОМ. Лабораториязнаний, 2003.-524 с.: ил.
58. Yun BH, Chon S, Choi YS, Cho S, Lee BS Seo SK The effect of prolonged breast-feeding on the development of postmenopausal osteoporosis in population with insufficient calcium intake and vitamin D level. *Osteoporos Int*. 2016 Sep;27(9):2745-2753.
59. Hourigan SR, Nitz JC, Brauer SG, et al: Positive effects of exercise on falls and fracture risk in osteopenic women. *Osteoporos Int* 2008;19: 1077-1086
60. Sioka C, Fotopoulos A, Xourgia X Age at menarche, age at menopause and duration of fertility as risk factors for osteoporosis. *Climacteric*. 2010 Feb;13(1):63-71.
61. De Laet C., Kanis J.A., Oden A., Johanson H., Johnell O., Delmas P., et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis // *OsteoporosInt*.-2005.-№ 16.-p. 1330-8.
62. Ling X., Cummings S.R., Mingwei Q., et al. Vertebral fractures in Beijing, China: the Beijing Osteoporosis Project. // *J. Bone Miner.Res.*, 2000; 15: 2019-2025.]

63. J. Lim, H. S. Park Relationship between underweight, bone mineral density and skeletal muscle index in premenopausal Korean women // International Journal of Clinical Practice. -2016.-№ 70 (6). -p. 462-468
64. Demir B., Haberal A., Geyik P., Baskan B., Ozturkoglu E., Karacay O., Deveci S. Determination of risk factors for osteoporosis in postmenopausal women // Maturitas. -2008.-№ 60.-p. 253-256.
65. Gallagher J. C. Influence of early menopause on bone mineral density and fractures // Menopause. -2007.-№ 14.-p.567-71.
66. Kanis J.A., Johnell O. Oden A, et al. Smoking and fracture risk: a meta-analysis // Osteoporosis Int. -2005.-№16.-p.155.
67. М.А. Абильдин. Остеопороз как основной фактор риска развития переломов // Медицина и экология. -2013. -№ 1.-с.18-21
68. John A., Kanis H. J., Olof J. Alcohol intake as a risk factor for fracture // Osteoporosis International. -2005.-№16 (7). -p. 737-742
69. J.A.Kanis, A.Oden, O.Johnell, H.Johansson. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women // Osteoporosis International. -2007.-№ 18 (8).-p. 1033-1046.
69. B.H.Yun, S.J.Chon, Y.S.Choi. The effect of prolonged breast-feeding on the development of postmenopausal osteoporosis in population with insufficient calcium intake and vitamin D level // Osteoporosis Int.-2016.-№ 27 (9). -p. 2745-2753
70. Duygu Ozkale, Okyay Emre, Okyay Erbil Dogan. Prolonged breast-feeding is an independent risk factor for postmenopausal osteoporosis // Maturitas. -2013.-Vol. 74, Issue 3.-p. 270-275
71. Берсенёв Е.Ю., Черникова Л.Г. Донозологический подход к оценке функциональных резервов и его применение к анализу данных эксперимента 113 «МАРС-500». Донозоология-2009// Материалы 5-й международной научной С.184-187.-конференции, Санкт-Петербург, 2009.
72. J. A. Kanis, E. V. McCloskey, J. C. Rizzoli, J.-Y. Reginster. European guidelines for the diagnosis and treatment of osteoporosis in postmenopausal women // Osteoporosis. -2013.-Vol. 24 Issue 1.-p. 23-57
73. Arlindo Ferreira, Irina Alho, Sandra Casimiro & Luís Costa. Bone remodeling markers and bone metastases: From cancer research to clinical implications. - Bone Key Reports 4. - № 668. - 2015.-с. 1-9 /рисунок 3
- 74 <https://www.nature.com/bonekeyreports/2015/150422/bonekey201535/full/bonekey201535.html>
75. Citron J.T., Ettinger B., Genant H.K. Spinal bone mineral loss in estrogen-repleted, calcium-repleted premenopausal women. // Osteoporosis Int., 1995. -№5: 228-233
76. Okabe R. et al. Clinical evaluation of the Elecsys β -CrossLaps Serum assay, new assay for degradation products I type collagen C-telopeptides. Clinical Chemistry, 2004, vol. 47, p. 1410 - 1414
77. Swanson C.M. et al. Bone Turnover Markers After Sleep Restriction and Circadian Disruption: A Mechanism for Sleep-Related Bone Loss in Humans. J Clin Endocrinol Metab. 2017 Oct 1; 102 (10):3722-3730.]

78. Canero P. et al. Evaluation of a Fully Automated Serum Assay for C-Terminal Cross-Linking Telopeptide of Type I Collagen in osteoporosis. Clin. Chem. 2001: 47(4):694-702
79. Canero P. et al. Evaluation of a Fully Automated Serum Assay for C-Terminal Cross-Linking Telopeptide of Type I Collagen in osteoporosis. Clin. Chem. 2001: 47(4):694-702
80. <http://medonica.kz/production/densitometers/37-ultrazvukovoy-kostnyy-densitometr-sonost-3000-osteosys.html>
81. <http://medonica.kz/production/densitometers/37-ultrazvukovoy-kostnyy-densitometr-sonost-3000-osteosys.html>
82. А. Петри, К. Сэбин. Наглядная Медицинская статистика. пер. с англ.; под ред. В.П. Леонова. - 3-е издание, переработанное дополненное. - М., 2015 - С. 44-46.
83. Наследов, А. Д. Математические методы психологического исследования. Анализ и интерпретация данных. – СПб.: Речь, 2004. – 392 с.
84. Sattari M., Cauley J.A., Garvan C., Johnson K.C. Osteoporosis in the Women's Health Initiative: another gap in treatment? AmJMed. 2017 Aug., 130 (8): 937-948.

Анкета

по раннему выявлению факторов риска остеопороза

Данная анкета разработана с целью выявления факторов риска остеопороза у женщин. Раннее выявление факторов риска позволит врачу определить риск развития остеопороза, необходимость дальнейшей диагностики заболевания для предупреждения переломов костей на фоне остеопороза.

Уважаемый пациент! Просим Вас принять участие в исследовании и ответить на вопросы анкеты. Внимательно прочтите каждый вопрос. В каждом вопросе укажите тот вариант ответа, который совпадает с Вашим мнением, или напишите свой ответ. Сообщите, пожалуйста, некоторые сведения о себе, которые, по Вашему мнению, также будут важны для исследования. Просим отвечать искренне.

Вся информация, полученная в ходе анкетирования, будет использоваться только в научных и медицинских целях строго конфиденциально.

Ф.И.О.:		
Дата рождения:	Национальность:	
Телефон: E-mail:		
Профессия:	Место работы:	
Рост (см):	Вес (кг):	
1. Имеют ли Ваши родители остеопороз?	<input type="radio"/> да <input type="radio"/> нет	
2. Имеют ли Ваши родители переломы костей при минимальной травме (падении с высоты собственного роста и менее)?	<input type="radio"/> да <input type="radio"/> нет	
3. Имеют ли Ваши родители нарушение осанки: сутулость, «вдовий горб»?	<input type="radio"/> да <input type="radio"/> нет	
4. Как часто Вы спотыкаетесь, падаете?		
5. Отмечаете ли Вы страх падений?	<input type="radio"/> да <input type="radio"/> нет	
6. Были ли у Вас переломы костей при минимальной травме (падении с высоты собственного роста и менее)?	<input type="radio"/> да <input type="radio"/> нет	
7. Снизился ли Ваш рост на	<input type="radio"/> да	

протяжении жизни больше чем на 4 см?	<input type="radio"/> нет	
8. В каком возрасте у Вас началась менструация?		
9. Укажите количество родов		
10. Укажите длительность кормления грудью каждого ребенка		
11. Закончилась ли менструация до 45 лет?	<input type="radio"/> да <input type="radio"/> нет	Укажите, пожалуйста, длительность отсутствия менструации:
12. Проводились ли Вам операции по удалению яичников до 50 лет?	<input type="radio"/> да <input type="radio"/> нет	
13. Принимали ли Вы контрацептивы?	<input type="radio"/> да <input type="radio"/> нет	Укажите как долго:
14. Отмечаете ли Вы постоянные боли в спине, тазовых костях, ногах, руках?	<input type="radio"/> да <input type="radio"/> нет	Укажите точное место:
15. Составляет ли длительность физической активности менее 30 минут в день (бег, танцы, занятие каким - либо видом спорта)?	<input type="radio"/> да <input type="radio"/> нет	Укажите <u>вид и длительность</u> Вашей ежедневной физической активности:
16. Употребляете ли Вы алкоголь (ежедневно более 90 мл крепких напитков или 360 мл вина или 900 мл пива)?	<input type="radio"/> да <input type="radio"/> нет	
17. Укажите количество выкуриваемых сигарет в сутки?	<input type="radio"/> нет <input type="radio"/> меньше 20 <input type="radio"/> больше 20	Длительность курения (в годах):
18. Переносите ли Вы молочные продукты?	<input type="radio"/> да <input type="radio"/> нет	
19. Укажите молочные продукты питания и их количество, употребляемые Вами ежедневно:		
20. Употребляете ли Вы сладкие газированные напитки, кофе ежедневно?	<input type="radio"/> да <input type="radio"/> нет	
21. Как часто Вы принимаете препараты содержащие кальций и витамин D?	<input type="radio"/> не принимаю <input type="radio"/> ежемесячно <input type="radio"/> ежеквартально <input type="radio"/> один раз в полгода <input type="radio"/> один раз в год	

22. Принимали ли Вы когда-нибудь глюкокортикостероидные препараты (например, преднизолон) дольше 3 месяцев?	<input type="radio"/> да <input type="radio"/> нет	
23. Принимали ли Вы лекарственные средства: циклоспорин, метотрексат, препараты против эпилепсии, алмагель более 3 месяцев?	<input type="radio"/> да <input type="radio"/> нет	
24. Имеются ли у Вас такие заболевания, как сахарный диабет, ревматоидный артрит, эрозивно-язвенные болезни желудка и кишечника, цирроз печени, болезни щитовидной железы, гипогонадизм, мальабсорбция, хроническая обструктивная болезнь легких, анорексия, длительная иммобилизация?	<input type="radio"/> да <input type="radio"/> нет	

Благодарим за сотрудничество!

Авторлық құқық объектісіне құқықтарды
мемлекеттік тіркеу туралы

КУӘЛІК

№ 1260 ж. 25 сәуір 2018

Қазақстан Республикасы Әділет министрлігінде авторлардың өтініші бойынша авторлары **Дамира Толубаевна Туремуратова, Дана Жумагалиевна Тайжанова** болып табылатын авторлық құқықпен қорғалатын объектіге айрықша мүліктік құқықтар «**Анкета по раннему выявлению факторов риска остеопороза**», «**Остеопороздың даму факторларын ерте анықтау сауалнамасы**» (ғылыми туынды) атауымен тіркелгені куәландырылады.

Авторлардың өтініші бойынша авторлық құқықпен қорғалатын объектіге айрықша мүліктік құқықтар және **2018 жылғы 20 наурызда** жасалған объекті **Д.Т. Туремуратоваға, Д.Ж. Тайжановаға** тиесілі және авторлар жоғарыда көрсетілген объектіні жасаған кезде басқа адамдардың зияткерлік меншік құқығы бұзылмағандығына кепілдік береді.

Тізілімде **2018 жылғы 25 сәуірде** жасалған № 1260 жазба бар.

Вице-министр 
Н. Пан



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации прав
на объект авторского права

№ 1260 г. 25 апреля 2018

Настоящим удостоверяется, что в Министерстве юстиции Республики Казахстан зарегистрированы исключительные имущественные права на объект авторского права под названием «**Анкета по раннему выявлению факторов риска остеопороза**», «**Остеопороздың даму факторларын ерте анықтау сауалнамасы**» (произведение науки), авторами которого по заявлению авторов являются Туремуратова **Дамира Толубаевна, Тайжанова Дана Жумагалиевна**.

По заявлению авторов исключительные имущественные права на объект авторского права, созданный **20 марта 2018 года**, принадлежат **Туремуратовой Д.Т., Тайжановой Д.Ж.** и авторы гарантируют, что при создании вышеуказанного объекта не были нарушены права интеллектуальной собственности других лиц.

Запись в реестре за № 1260 от **25 апреля 2018** года имеется.

Вице-министр 
Н. Пан



ИС 2368

УТВЕРЖДАЮ
Директор
КГП «Городская больница №1
города Караганды»
Чернов Д.Д.
« 01 » 2018 г.



**АКТ
ВНЕДРЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ**

Городская больница № 1 г. Караганды (директор Д.Д. Чернов)

(наименование учреждения, внедряется работа)

Наименование предложения Внедрение анкеты по раннему выявлению факторов риска остеопороза

Работа включена из темы НИР «Прогностическое значение факторов риска остеопороза у женщин»

(союзного, республиканского, областного планов внедрения, планов внедрения

научно-исследовательских, учебных институтов

внедрена в инициативном порядке; заимствована из методических рекомендаций,

журнальных статей, диссертаций, монографий – указать

Форма внедрения:

(внедрение метода, способа, аппарата в лечебно-профилактическом учреждении

лекции, семинары, подготовки на рабочем месте и прочее – указать

Ответственный за внедрение и исполнители Д.Ж. Тайжанова, Т.Д. Туремуратова

Эффективность внедрения: Ранняя диагностика остеопороза у женщин.

(Лечебно-диагностическая, экономическая, социальная – указать конкретно)

Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрение:

Сроки внедрения 2018г.

Председатель комиссии Н.Ф. Курмышева

Члены (ответственный за внедрение) Д.Ж. Тайжанова

Члены:

Д.Т. Туремуратова



УТВЕРЖДАЮ
Директор
КИТ «Городская больница №1
города Караганды»
Чернов Д.Д.
» июль 2018 г.

АКТ
ВНЕДРЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ

Городская больница № 1 г.Караганды (директор Д.Д.Чернов)

(наименование учреждения, внедряется работа)

Наименование предложения Внедрение алгоритма по ранней диагностике остеопороза
Работа включена из темы НИР «Прогностическое значение факторов риска остеопороза у женщин»

(союзного, республиканского, областного планов внедрения, планов внедрения
из научно-исследовательской работы в рамках магистерской диссертации
научно-исследовательских, учебных институтов
в инициативном порядке

внедрена в инициативном порядке; заимствована из методических рекомендаций,

журнальных статей, диссертаций, монографий – указать

Форма внедрения:

(внедрение метода, способа, аппарата в лечебно-профилактическом учреждении

способ ранней диагностики остеопороза у женщин

лекции, семинары, подготовки на рабочем месте и прочее – указать

Ответственный за внедрение и исполнители Д.Ж. Тайжанова, Т.Д. Туремуратова

Эффективность внедрения: Ранняя диагностика остеопороза у женщин.

(Лечебно-диагностическая, экономическая, социальная – указать конкретно)

Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрение:

Сроки внедрения 2018г.

Председатель комиссии Н.Ф. Курмышева

Члены (ответственный за внедрение) Д.Ж. Тайжанова

Г.М. Пен

А.Т. Кыргызалина

Члены:

Д.Т. Туремуратова