

УДК 616.616-06:616.94

## СИСТЕМА ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЙ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ МЕТАБОЛИЗМА КОСТНОЙ ТКАНИ

**Гладкова Е.В., Федонников А.С., Царева Е.Е., Моисеев Е.П., Карякина Е.В., Персова Е.А., Бабушкина И.В., Мамонова И.А., Пучиньян Д.М.**

*ФГБУ «Саратовский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии»  
ФГБУ «СарНИИТО Минздрава России, Саратов, e-mail: gladckowa.katya@yandex.ru*

На основе клинико-инструментального обследования 360 пациентов с остеопорозом и остеопенией разработана система оценки состояния костной ткани с возможностью выявления метаболических нарушений в зависимости от направленности репаративных процессов. Всем пациентам проводили измерение минеральной плотности костной ткани методом двуэнергетической абсорбциометрии с подсчетом T-критерия и определение маркеров резорбции кости (фрагментов коллагена I типа) и костеобразования (костно-специфической щелочной фосфатазы) методом твердофазного иммуноферментного анализа. В зависимости от выявленных отклонений изучаемых показателей от референтных значений выделены 12 групп пациентов, для которых разработаны специальные диагностические критерии и рекомендации, направленные на коррекцию состояния костеобразования и костной резорбции, а также предложены контрольные сроки проведения динамического наблюдения. Разработанная система может найти широкое применение в диагностике и мониторинге эффективности коррекции нарушений репарации костной ткани.

**Ключевые слова:** остеопороз, остеопения, репарация костной ткани, маркеры костеобразования и костной резорбции, минеральная плотность костной ткани, прогнозирование рисков

## THE SYSTEM OF LABORATORY AND INSTRUMENTAL ESTIMATION OF BONE TISSUE METABOLISM

**Gladkova E.V., Fedonnikov A.S., Tsareva E.E., Moiseev E.P., Karyakina E.V., Persova E.A., Babushkina I.V., Mamonova I.A., Puchinian D.M.**

*FGBI «Saratov Research Institute of Traumatology and Orthopedics» of the Ministry of Health of Russian Federation, Saratov, e-mail: gladckowa.katya@yandex.ru*

The evaluation system of bone tissue state has been worked out on the basis of clinical and instrumental examination of 360 osteoporosis and osteopeny patients. The system allows defining metabolic disorders in accordance with the direction of reparation processes. All patients underwent bone mineral density examination by dual energy absorptiometry with T-criterium calculation, bone resorption (I type collagen fragment) and osteogenesis (bone-specific alkaline phosphatase) marker definition by solid-phase enzyme immunodetection. Patients were divided into 12 groups in accordance with detected lapses of studied indexes from reference values. Each group was assigned with individual follow-up control periods, diagnostic criteria and recommendations aimed to correct osteogenesis and bone resorption mechanisms. The system may be applied widely in diagnostics and bone reparation effectiveness monitoring systems.

**Keywords:** osteoporosis, osteopeny, bone tissue reparation, osteogenesis and bone resorption markers, bone mineral density, risk prognosis

В последние десятилетия позиции патологии опорно-двигательной системы (ОДС) в структуре общей заболеваемости признаны международными экспертами лидирующими. На этом фоне особенно остро стоит проблема распространенности остеопороза: по данным ВОЗ остеопороз занимает 4-е место среди неинфекционных заболеваний после патологии сердечно-сосудистой системы, онкологических заболеваний и сахарного диабета, а частота переломов, связанных с остеопорозом, во всем мире имеет тенденцию к увеличению [8, 7]. Согласно исследованиям, проведенным в России, менее чем у четверти мужчин и женщин старше 50 лет минеральная плотность костной ткани (МПКТ) остается в пределах нормы, у 28% диагностируют остеопороз, у 50% – остеопению. В то же время, доля пожилых людей (стар-

ше 60 лет) к концу 2015 г. составит порядка 20% населения страны, преобладающая доля придется на лиц старше 75 лет и женщин климактерического возраста [5, 4, 1].

Высокая медико-социальная значимость рассматриваемой патологии связана не столько с лечением непосредственно самого заболевания, сколько его последствий в виде переломов позвоночника и длинных костей конечностей: нижней трети шейки бедра и предплечья, обусловленных нарушением микроархитектоники скелета за счет прогрессирующей потери костной массы. Результатом переломов на фоне остеопороза являются нарушения физической активности вплоть до инвалидности, снижение качества жизни и высокий уровень летальности. Так, по нашим данным наиболее часто (80,0% случаев) получают травму позвоночника женщины посттродоспособ-

ного возраста именно на фоне остеопороза [2]. Особое значение проблема остеопороза и адаптивной перестройки костной ткани приобретает в реабилитации пациентов травматолого-ортопедического профиля, поскольку именно от исходного состояния метаболизма костной ткани и особенностей её послеоперационной перестройки во многом зависит успех хирургических вмешательств, особенно сопровождающихся имплантацией конструкций [6, 3].

Несмотря на существующие в настоящее время лечебно-диагностические подходы к прогнозированию и своевременному выявлению метаболических остеопатий и остеопороза, выбор диагностически значимых предикторов нарушений репарации костной ткани, определение сроков динамической оценки эффективности проводимой терапии остаются актуальными направлениями исследований.

### Цель исследования

Разработка интеллектуальной системы (Программы) оценки состояния костной ткани на основе лабораторно-инструментального комплекса диагностических мероприятий.

### Материалы и методы исследования

Изучены результаты инструментально-лабораторного обследования 360 пациентов остеопорозом различной степени выраженности обоих полов в возрасте 45–79 лет, давших добровольное согласие на участие в исследовании и 140 доноров контрольной группы без выявленных нарушений репарации костной ткани.

Минеральную плотность костной ткани оценивали путём проведения двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) с использованием Hologic Discovery QDR (США), позволяющим определить величину отклонения полученных показателей в стандартных зонах от пика костной массы молодых женщин (Т-критерий) и от возрастной нормы в популяции (Z-критерий). При проведении исследования использовали прямую проекцию поясничных позвонков (L1–L4) с исключением из исследования позвонков с артефактами, а также выраженными локальными структурными изменениями. Показатели, при которых разница величин между соседними позвонками составляла 1SD и более, при расчетах не использовали.

В качестве показателей направленности процессов костеобразования и костной резорбции, характеризующих функциональную активность остеобластов и остеокластов, использовали определение в сыворотке крови костного изофермента щелочной фосфатазы (ВАР) – трехмерного гликопротеина, показателя активности остеобластов и содержание фрагментов деградации коллагена I типа, составляющего основную часть органического матрикса костной ткани (SerumCrossLaps). Лабораторные исследования проводили в сыворотке крови, полученной натощак из периферической вены путем определения

метаболитов на автоматическом микропланшетном спектрофотометре «EpochBioTek Instruments» (США) методом твердофазного иммуоферментного анализа. Статистическую обработку проводили при помощи пакета программ Statistica 6.0. Для сравнения значений, не соответствующих закону нормального распределения, использовали U-критерий Манна-Уитни с последующим подсчетом показателя достоверности (p). Согласно требованиям, предъявляемым к медико-биологическим исследованиям, результаты считали статистически достоверными при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

Для решения задачи внедрения систем поддержки принятия врачебных решений в повседневную деятельность медицинской организации, поставленной в рамках реализации Государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения» специалистами СарНИИТО была разработана система оценки и коррекции состояния костной ткани, на базе которой создан комплекс программного обеспечения для диагностики и лечения нарушений ее метаболизма. На основании системы общеклинических и инструментально-лабораторных подходов к обследованию пациентов была создана интеллектуальная система оценки и коррекции состояния костной ткани (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2015610298 от 12.01.15) и базы данных (свидетельство № 2015620137 от 27.01.15), включающие в себя комплекс программного обеспечения для диагностики и лечения нарушений метаболизма костной ткани (рисунков) и банк референтных пределов изучаемых показателей у жителей Саратовской области.

Интеллектуальная система оценки состояния костной ткани представлена тремя основными блоками:

- 1) базовые характеристики, полученные в рамках общеклинического осмотра и опроса пациентов,
- 2) результаты измерения минеральной плотности костной ткани,
- 3) биохимические характеристики репаративных процессов костной ткани (уровни маркеров костеобразования и костной резорбции) – и завершена аналитическим блоком, содержащим рекомендации относительно коррекции выявленных нарушений и сроками динамического контроля изучаемых показателей.

Первый блок включает в себя выявление пациентов, относящихся к группам риска по возможному наличию остеопорозных состояний и предусматривает дальнейшее проведение обследования согласно разработанному алгоритму. К группам риска

относят: мужчин старше 60 лет, женщин старше 65 лет, а также с ранней менопаузой (до 45 лет), пациентов с наличием переломов в течение последних 5 лет при низком уровне травмы, установленной эндокринной патологией (гиперпаратиреоз, гипертиреоз, гипотиреоз, гипогонадизм), приемом кортикостероидных препаратов, транквилизаторов, психотропных, противосудорожных и мочегонных препаратов, низким индексом массы тела, гиподинамией, курением, злоупотреблением алкоголем, несбалансированным питанием, трудовой деятельностью, связанной с вредными условиями труда, негативно влияющими на метаболизм костной ткани (химическая промышленность, ионизирующее излучение), а также лиц с отягощенным семейным анамнезом.

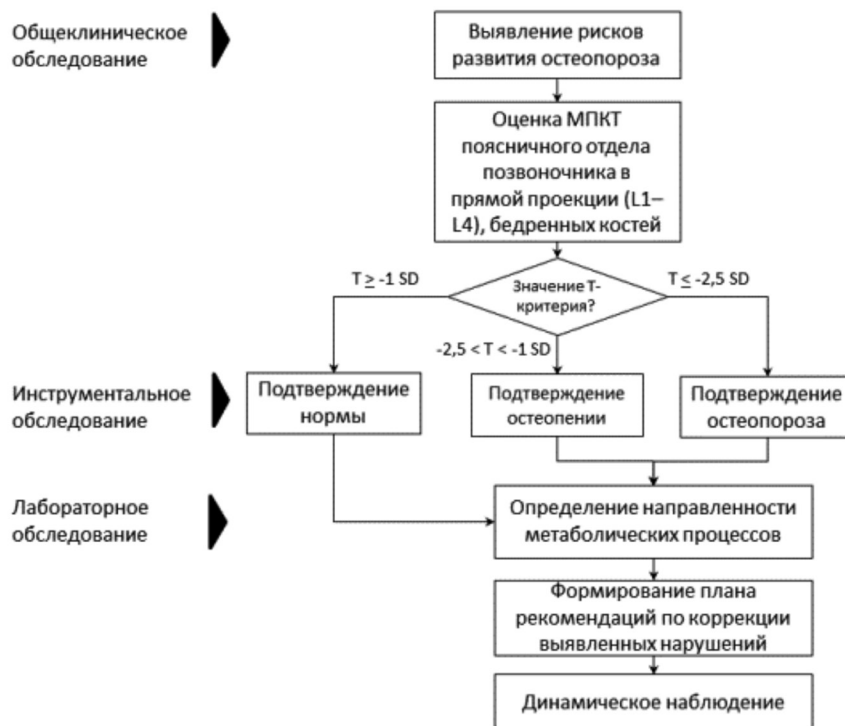
Второй и третий блоки инструментально-лабораторных исследований базируются на параметрах, полученных при проведении двуэнергетической абсорбциометрии и биохимического изучения показателей репарации костной ткани.

Результаты измерения минеральной плотности костной ткани позволяют выявить остеопороз (значение T-критерия  $-2,5SD$  и ниже); остеопению ( $-1,1SD$  до  $-2,4SD$ ).

При оценке биохимических показателей костеобразования и костной резорбции ис-

пользуют расчетные коэффициенты, характеризующие степень отклонения изучаемых величин от среднепопуляционных референтных пределов, выраженные в процентах. При значениях показателей  $< 100\%$  диагностируют снижение активности процессов, выше  $100\%$  – увеличение их интенсивности.

На основании результатов верификации полученных данных и сочетания основных характеристик выявляют 12 основных групп пациентов, характеризующихся теми или иными нарушениями репаративных процессов костной ткани (например: сниженные значения МПКТ при нормальных показателях метаболизма костной ткани; сниженные значения МПКТ с повышением активности костной резорбции и снижением костеобразования; сниженные значения МПКТ со снижением показателей костной резорбции и повышением активности костеобразования, сниженные значения МПКТ с низкими значениями как костеобразования, так и костной резорбции, сниженные значения МПКТ с высокой активностью как костеобразования, так и костной резорбции и т.д.), для которых сформулированы планы дальнейшего обследования (в случае подозрения на наличие неявных факторов), а также рекомендации по коррекции выявленных нарушений и рекомендованы сроки проведения контрольных диагностических мероприятий.



Алгоритм оценки и коррекции состояния метаболизма костной ткани

### Заключение

Таким образом, использование созданной интеллектуальной системы позволяет: диагностировать остеопорозные состояния, в том числе на ранних стадиях их манифестации; способствовать принятию обоснованных клинических решений, а в перспективе – способствовать выявлению неясных факторов воздействия на «качество костной ткани»; осуществлять динамическую оценку состояния костного метаболизма, в том числе, уже через 3 месяца после начала антирезорбтивного лечения остеопорозных состояний.

### Список литературы

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Остеопороз – от редкого симптома эндокринных болезней до безмолвной эпидемии XX–XXI века // Проблемы эндокринологии. – 2011. – № 1. – С. 35–45.
2. Иванов А.Н., Федонников А.С., Норкин И.А., Пучиньян Д.М. Коррекция микроциркуляторных нарушений в стратегиях менеджмента заболеваний костно-мышечной системы // Российский медицинский журнал. – 2015. – № 1. – С. 18–23.
3. Структурно-функциональные особенности костной ткани и цитокины крови в норме и при патологии суставов / Е.В. Карякина, И.А. Норкин, Е.В. Гладкова [и др.] // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2014. – № 3. – С. 238–247.
4. Лесняк О.М. Аудит состояния проблемы остеопороза в Российской Федерации // Профилактическая медицина. – 2011. – № 2. – С. 7–10.
5. Миронов С.П., Андреева Т.М. Проблема остеопороза в травматологии и ортопедии // Проблема остеопороза в травматологии и ортопедии: тезисы докл. VI конференции с международным участием (Москва, 2–3 февраля 2015 г.). – М., 2015. – С. 3–5.
6. Значимость анализа медико-социальных параметров травм позвоночника в организации специализированной медицинской помощи / И.А. Норкин, А.В. Баратов, А.С. Федонников [и др.] // Хирургия позвоночника. – 2014. – № 3. – С. 95–100.
7. Gender-specific hip fracture risk in community-dwelling and institutionalized seniors age 65 years and older / M. Finsterwald, E. Sidelnikov, E.J. Orav [et al.]. Osteoporosis International January. 2014. – Vol. 25, Issue 1. – P. 167–176.

8. The Bone and Joint Decade. Global Alliance for Musculoskeletal Health. Key facts from The Global Burden of Disease 2012. Available at: [http://bjdonline.org/?page\\_id=1574](http://bjdonline.org/?page_id=1574).

### References

1. Dedov I.I., Melnichenko G.A., Belaja Zh.E., Rozhinskaja L.Ja. Osteoporoz ot redkogo simptoma jendokrinnih boleznij do bezmolvnoj jepidemii XX–XXI veka // Problemy jendokrinologii. 2011. no. 1. pp. 35–45.
2. Ivanov A.N., Fedonnikov A.S., Norkin I.A., Puchinjan D.M. Korrekcija mikroциркуляторных нарушений v strategijah menedzhmenta zabolevanij kostno-myshechnoj sistemy // Rossijskij medicinskij zhurnal. 2015. no. 1. pp. 18–23.
3. Strukturno-funkcionalnye osobennosti kostnoj tkani i citokiny krovi v norme i pri patologii sustavov / E.V. Karjakina, I.A. Norkin, E.V. Gladkova [i dr.] // Rossijskij fiziologicheskij zhurnal im. I.M. Sechenova. 2014. no. 3. pp. 238–247.
4. Lesnjak O.M. Audit sostojanija problemy osteoporoza v Rossijskoj Federacii // Profilakticheskaja medicina. 2011. no. 2. pp. 7–10.
5. Mironov S.P., Andreeva T.M. Problema osteoporoza v travmatologii i ortopedii // Problema osteoporoza v travmatologii i ortopedii: tezisy dokl. VI konferencii s mezhdunarodnym uchastiem (Moskva, 2–3 fevralja 2015 g.). M., 2015. pp. 3–5.
6. Znachimost analiza mediko-socialnyh parametrov travm pozvonochnika v organizacii specializirovannoj medicinskoj pomoshhi / I.A. Norkin, A.V. Baratov, A.S. Fedonnikov [i dr.] // Hirurgija pozvonochnika. 2014. no. 3. pp. 95–100.
7. Gender-specific hip fracture risk in community-dwelling and institutionalized seniors age 65 years and older / M. Finsterwald, E. Sidelnikov, E.J. Orav [et al.]. Osteoporosis International January. 2014. Vol. 25, Issue 1. pp. 167–176.
8. The Bone and Joint Decade. Global Alliance for Musculoskeletal Health. Key facts from The Global Burden of Disease 2012. Available at: [http://bjdonline.org/?page\\_id=1574](http://bjdonline.org/?page_id=1574).

### Рецензенты:

Щуковский В.В., д.м.н., профессор, ГУЗ «Саратовский Перинатальный центр», врач-анестезиолог, г. Саратов;

Бородулин В.Б., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой биохимии, ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России», г. Саратов.