

УДК 616.7:359

<https://doi.org/10.22328/2413-5747-2023-9-4-51-62>

СОВРЕМЕННЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К СПЕЦИФИЧЕСКИМ КОСТНО-СУСТАВНЫМ ИЗМЕНЕНИЯМ У ВОДОЛАЗНОГО СОСТАВА ВМФ: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Е. В. Крюков, Е. Б. Киреева, А. В. Чумаков, Д. В. Черкашин, А. В. Язенок,
Р. Г. Макиев, П. В. Агафонов*

Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

ЦЕЛЬ. Изучить особенности патогенеза и клинической картины нарушений опорно-двигательного аппарата у различных категорий военнослужащих Военно-Морского Флота (ВМФ) и пенсионеров Министерства обороны (МО) на основе комплекса клинических, инструментальных, лабораторных и генетических методов обследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведено обследование и изучена медицинская документация 98 военнослужащих ВМФ и пенсионеров МО в следующих группах: 1-я — военнослужащие ВМФ без экспозиции гипербарии в анамнезе, 2-я — военнослужащие, относящиеся к водолазам-глубоководникам с умеренным опытом (общий стаж работы в условиях гипербарии 20–500 ч), 3-я — военнослужащие, относящиеся к водолазам-глубоководникам со значительным опытом (общий стаж работы в условиях гипербарии 700–2500 ч), 4-я — пенсионеры МО, профессиональная деятельность которых была связана с работой на предельных глубинах (акванавты), 5-я — пенсионеры МО без воздействия гипербарии в анамнезе. Проведено подробное лабораторно-инструментальное обследование метаболизма костной ткани, включая цифровую рентгенографию, остеоденситометрию, магнитно-резонансную томографию (МРТ), компьютерную томографию и генетическое тестирование.

РЕЗУЛЬТАТЫ. У водолазного состава ВМФ отмечены значительные костно-суставные изменения по типу дисбариического остеонекроза, наиболее выраженные у пенсионеров МО — акванавтов.

ОБСУЖДЕНИЕ. Оптимальными методами диагностики дисбариического остеонекроза и «дисбарогенной остеоартропатии» признаны цифровая рентгенография и МРТ. В качестве метода экспресс-диагностики целесообразно использовать инновационные тест-полоски для мочи, позволяющие определить пороговые концентрации маркеров костной резорбции — β -crosslaps и α -crosslaps.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: морская медицина, водолазный состав Военно-Морского Флота, акванавты, дисбариический остеонекроз и «дисбарогенная остеоартропатия», этиология, патогенез, клиническая картина, диагностика

***Для корреспонденции:** Агафонов Павел Владимирович, e-mail: vmed-nio@mil.ru

***For correspondence:** Pavel V. Agafonov, e-mail: vmed-nio@mil.ru

Для цитирования: Крюков Е. В., Киреева Е. Б., Чумаков А. В., Черкашин Д. В., Язенок А. В., Макиев Р. Г., Агафонов П. В. Специфические костно-суставные изменения у акванавтов ВМФ: новые теоретические положения и диагностические подходы // Морская медицина. 2023. Т. 9, № 4. С. 51–62. doi: <https://doi.org/10.22328/2413-5747-2023-9-4-51-62> EDN: <https://elibrary.ru/IPNNAO>

For citation: Kruckov E. V., Kireeva E. B., Chumakov A. V., Cherkashin D. V., Yazenok A. V., Makiev R. G., Agafonov P. V. Specific osteoarticular changes in Navy aquanauts: new theoretical positions and diagnostic approaches // Marine Medicine. 2023. V. 9, No. 4. P. 51–62. doi: <https://doi.org/10.22328/2413-5747-2023-9-4-51-62> EDN: <https://elibrary.ru/IPNNAO>

MODERN DIAGNOSTIC APPROACHES TO OSTEOARTICULAR MANIFESTATIONS IN NAVY DIVING PERSONNEL: RETROSPECTIVE STUDY

*Evgeniy V. Krukov, Elena B. Kireeva, Alexandr V. Chumakov, Dmitry V. Cherkashin,
Arkadiy V. Yazenok, Ruslan G. Makiev, Pavel V. Agafonov**
Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

OBJECTIVE. Study the features of the pathogenesis and clinical picture of musculoskeletal disorders in different categories of the Navy military personnel and pensioners of the Defense Ministry (DM) based on a set of clinical, instrumental, laboratory and genetic examination methods.

MATERIALS AND METHODS. There was screening and study of medical records of 98 Navy military personnel and pensioners of DM in the following groups: I — the Navy military personnel with no hyperbaric exposure in the anamnesis, II — military personnel, belonging to deep water divers with moderate experience (total work experience in hyperbaric conditions: 20–500 hours), III — military personnel, belonging to deep water divers with considerable experience (total work experience in hyperbaric conditions: 700–2500 hours), IV — pensioners of DM, whose professional activities were related to operations on extreme depth (aquaauts), V — pensioners of DM with no hyperbaric exposure in the anamnesis. There was a detailed laboratory and instrumental examination of bone metabolism, including digital radiography, osteodensitometry, MRI, CT and genetic testing.

RESULTS. The Navy diving personnel experience significant osteoarticular manifestations by type of dysbaric osteonecrosis, most pronounced in pensioners of DM – aquaauts.

DISCUSSION. Digital radiography and MRI are found to be an optimal diagnostic method of dysbaric osteonecrosis and “dysbarogenic osteoarthropathy”. As a method of express diagnostics, it is advisable to use innovative urine test strips to determine threshold concentrations of β -crosslaps and α -crosslaps markers of bone resorption.

KEYWORDS: marine medicine, Navy diving personnel, aquaauts, dysbaric osteonecrosis, dysbarogenic osteoarthropathy, etiology, pathogenesis, clinical picture, diagnostics

Введение. В настоящее время не вызывает сомнений, что прохождение службы на Военно-Морском Флоте (ВМФ) связано с влиянием на организм военнослужащих ряда неблагоприятных климатогеографических и военно-профессиональных факторов, таких как выраженные колебания атмосферного давления, воздействие низких температур и высокой влажности, вынужденное пребывание личного состава в замкнутых помещениях с искусственным микроклиматом, шум, вибрация и т. д.¹ [1]. Очевидно, что длительное воздействие данных факторов провоцирует развитие физиологических и патологических реакций, вызывающих функциональные и структурные изменения со стороны различных органов и систем организма военнослужащих и приводящих к развитию широкого спектра профессионально-обусловленных заболеваний² [2].

К специфическим заболеваниям военнослужащих ВМФ, связанным с воздействи-

ем военно-профессиональных факторов на опорно-двигательный аппарат, относят дисбарический остеонекроз (ДОН или кессонное заболевание кости). Это профессионально-обусловленное поражение костно-суставной системы наблюдается у военнослужащих, ранее пребывавших в условиях повышенного давления газовой и водной сред. Дисбарический остеонекроз встречается у рабочих кессонов, водолазов и акванавтов, а также может быть обнаружен у военнослужащих после аварийного выхода из затонувшей подводной лодки или барокамеры (барокомплекса).

Как известно, ДОН наиболее распространен (до 76,6 %) среди водолазов-ныряльщиков, нередко (до 55%) был обнаружен у водолазов коммерческих организаций и кессонных рабочих (до 35%), что связывают с явлениями дисбарии [8–10]. Распространенность ДОН у военнослужащих-водолазов составляет лишь 5,2% [10]. Однако наиболее впечатляющие и очевидные изменения системы опоры и движения происходят, как выяснилось, именно у военнослужащих-акванавтов.

При обследовании акванавтов ВМФ, завершивших профессиональную деятельность (в том числе глубоководные насыщенные водолазные спуски на глубины до 500 м) более 10–15 лет на-

¹Военно-морская терапия: учебник / под ред. Д.В. Черкашина. СПб.: Политехника, 2015. 478 с.

²Клинические случаи заболеваний у специалистов Военно-Морского Флота, выполняющих глубоководные работы: учебное пособие / под ред. Д. В. Черкашина, А. С. Свищова. СПб.: ВМедА. 2015. 40 с.

зад были обнаружены специфические костно-суставные дефекты, трактуемые как проявления ДОН. У всех 24 обследуемых акванавтов были выявлены малосимптомные либо бессимптомные изменения в плечевых, тазобедренных и коленных суставах, которые имели кистозный либо склеротический характер. При обследовании акванавтов в динамике отмечено увеличение общего количества и выраженности дефектов костной ткани, регистрируемых рентгенографическими методами обследования, в виде существенного увеличения кистозной перестройки^{3, 4, 5} [4, 6].

В качестве важного этиологического фактора ДОН выделяют нарушение порядка декомпрессии, однако развитие дисбарического остеонекроза возможно и при отсутствии декомпрессионной болезни в анамнезе у лиц с неоднократными успешными глубоководными водолазными спусками [4, 6]. В качестве важных профессиональных факторов, связанных с развитием ДОН у водолазов и акванавтов, выделяют профиль спусков, водолазный стаж и максимальное давление воздействующей среды.

Основные звенья патогенеза раннего ДОН включают развитие сосудистой аэро-, тромбо- и жировой эмболии, пристеночной адгезии и агрегации форменных элементов крови, гемореологических нарушений, отека костного мозга и повышенного интрамедуллярного давления, а также осмотических эффектов растворенных в тканях газов вследствие острой дисбарии [4–7]. Прогрессированию заболевания способствует длительное течение дегенеративно-дистрофических, воспалительных и reparативно-заместительных процессов в костной ткани, активность которых зависит от возраста военнослужащих и наличия сопутствующей эндокринной патологии⁶ [8–10].

³Сборник трудов кафедры военно-морской и госпитальной терапии ВМедА: учеб. пособие / под ред. А.С. Свистова. СПб: ВМедА, 2013. — 88 с.

⁴Состояние сердечно-сосудистой и дыхательной систем у лиц, длительно пребывавших под повышенным давлением на предельных глубинах: дисс. ... канд. мед. наук / А.В. Чумаков. СПб.: ВМедА, 2007. 301 с.

⁵Чумаков А.В. Водолазные спуски методом длительного пребывания под повышенным давлением: история развития технологии, направления медицинских исследований, перспективы применения: учеб. пособие. СПб.: ВМедА, 2015. 18 с.

⁶Методические рекомендации по совершенствованию системы обследования у водолазов-глубоководников, акванавтов Военно-Морского Флота / А.В. Чумаков. СПб.: ВМедА, 2018. 48 с.

Клиническая картина ДОН может быть довольно скучной и включать преходящий болевой синдром, чувство скованности и ограничение подвижности в крупных суставах (плечевых, тазобедренных, коленных) и длинных трубчатых костях. Остеоартралгии могут возникать в покое, а также провоцироваться или усиливаться в условиях воздействия холодного влажного климата под действием осевой и физической нагрузки. В большинстве случаев ДОН не характеризуется признаками артрита в виде локального суставного отека или гиперемии. Разрушение головки (шейки) пораженного сустава сопровождается усилением болевого синдрома, воспалением, потерей внутрисуставной конгруэнтности, образованием контрактуры или анкилоза со значимым ограничением (утратой) подвижности конечности, а в нижнем поясе также утратой полноценной опорной функции конечности и дополнительной нагрузкой на позвоночный столб. Неблагоприятным исходом ДОН является инвалидизация пациента [2–6, 8–10].

Для диагностики ДОН успешно применяются лучевые методы исследования. Последние включают рентгенографию плечевых и тазобедренных суставов (в передне-задней проекции), коленных суставов (в передне-задней и боковой проекциях) и прилежащих длинных трубчатых костей с предпочтительным использованием цифровых рентгеновских аппаратов. Для интерпретации результатов используют протокол согласно рекомендациям Медицинского научного совета Британской группы по изучению декомпрессионной болезни (MRC DSPB) [2–5]. Для уточнения полученных данных рентгенографии ряд авторов рекомендует использовать высокопольную (1,5 Тл) магнитно-резонансную томографию (МРТ) с радиочастотными катушками, а для визуализации ишемического поражения коленных суставов – специальную поверхностную катушку [5, 7]. В качестве дополнительного метода исследования при планировании хирургического лечения осложненного ДОН применяют компьютерную томографию (КТ), позволяющую оценить состояние юкстаартикулярных и диафизарных зон. Обращают внимание на участки нарушенной трабекулярности, измененной плотности кости, ее кистозной перестройки, а также на изменения суставного кортекса, фрагментацию суставной головки, признаки деформирующе-

го артроза и сопутствующего артрита, отек и кальцификацию костного мозга. Костные дефекты чаще всего носят билатеральный, множественный характер и встречаются внутрикостно, субкортикально либо интрамедуллярно [2–10].

С учетом недостаточной изученности звеньев патогенеза ДОН, а также генетической предрасположенности факторов «соматизации» специфических костно-суставных изменений у различных категорий военнослужащих ВМФ принято решение о проведении настоящего исследования.

Цель исследования заключалась в изучении особенностей патогенеза и клинической картины нарушений опорно-двигательного аппарата у различных категорий военнослужащих ВМФ и пенсионеров МО на основе комплекса клинических, инструментальных, лабораторных и генетических методов обследования.

Материалы и методы. На базе клиник военно-полевой терапии и военно-морской терапии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова проведено обследование и изучена медицинская документация 98 военнослужащих ВМФ и пенсионеров МО, которых разделили на следующие группы: 1-ю ($n = 27$) — военнослужащие ВМФ без экспозиции гипербарии в анамнезе; 2-ю ($n = 11$) — военнослужащие, относящиеся к водолазам-глубоководникам с умеренным опытом (общий стаж работы в условиях гипербарии — 20–500 ч); 3-ю ($n = 14$) — военнослужащие, относящиеся к водолазам-глубоководникам со значительным опытом (общий стаж работы в условиях гипербарии — 700–2500 ч); 4-ю ($n = 17$) — пенсионеры МО, профессиональная деятельность которых была связана с работой на предельных глубинах, спустя более 10 лет после завершения военной службы (акванавты с общим стажем работы в условиях гипербарии 1500–13 000 ч; 5-ю ($n = 29$) — пенсионеры МО без воздействия гипербарии в анамнезе. Группы действующих и завершивших профессиональную активность военнослужащих значимо различались по возрасту, а водолазы-глубоководники и акванавты — также по общему стажу в условиях гипербарии и достигнутым максимальным глубинам.

У обследованных военнослужащих и пенсионеров МО оценивали жалобы, данные анамнеза, объективный статус (включая антропометрию), изучали медицинскую документацию. Критери-

ями включения являлись отсутствие в анамнезе переломов, хронических соматических и инфекционных заболеваний, онкологической патологии, нормальные показатели общего и биохимического анализа крови. В качестве лабораторных методов исследования применяли высокоточный иммуноферментный анализ (ИФА) содержания в крови специфических маркеров костного метаболизма: кальция, фосфора, остеокальцина и его N-фрагмента, витамина D₃(25ОН), N-концевого телопептида коллагена I типа (α -crosslaps, CTX) и C-концевого телопептида коллагена I типа (β -crosslaps, NTX), кальцитонина, щелочной фосфатазы, тиреотропного, паратиреоидного, соматотропного гормонов. Исследование полиморфизмов генов коллагеназы-1 MMP1 1G/2G-1607, коллагена COL1A1 (G2046T), рецептора кальцитонина CALCR (Pro447Leu), рецептора D-витамина VDR (b/B), β -2-адренорецептора ADRB2 (Arg16Gly) выполняли методом полимеразной цепной реакции и рестрикционного анализа.

Цифровую рентгенографию скелета проводили на аппарате Siemens Iconos Axiom R200, МРТ суставов — на сканере Siemens Magnetom Symphony 1,5. Количественную КТ-денситометрию по программе Osteo выполняли на аппарате Siemens Somatom Volume Zoom 755. Минеральную плотность кости (МПК) поясничных (L1 – L4) позвонков рассчитывали по трабекулярному и кортициальному слоям. Результат выражали в мг гидроксиапатита кальция (Са-НА)/мл, в виде Z-критерия, представляющего собой стандартное отклонение выше или ниже среднего показателя МПК у здоровых мужчин аналогичного возраста, а также в виде Т-критерия, отражающего количество стандартных отклонений выше или ниже среднего ожидаемого показателя МПК у молодых здоровых людей.

Сцинтиграфию скелета осуществляли в гамма-камере Siemens E-Cam. В качестве радиофармпрепарата (РФП) использовали ^{99m}Tc-пирофосфат. В первые минуты после болюсного введения РФП (через бедренный и подколенный сегменты) исследовали ангиофазу, спустя 3 ч — остеофазу с детализацией крупных суставов и поясничных позвонков. При сцинтиграфии всего тела с ^{99m}Tc-гексаметилпропиленаминооксимом исключали воспалительные костно-суставные процессы.

Для статистической обработки результатов применяли прикладные программные продук-

ты Microsoft Excel–2016 и Statistica for Windows, StatSoft, v. 12,0 (США). После проверки соответствия исследуемых выборок закону нормального распределения вычисляли среднее арифметическое показателей и его стандартное отклонение ($M \pm SD$). Значимость различий средних значений устанавливали, используя непараметрические парные критерии: Вилкоксона – для связанных, Манна–Уитни – для независимых выборок. Множественное межгрупповое сравнение производили для связанных выборок – по Фридману, для независимых – по Краскелю–Уоллису. Значимыми считали различия при $p < 0,05$. Связи между показателями устанавливали и изучали посредством корреляционного анализа по Пирсону.

Результаты. Результаты исследований представлены в табл. 1–3, а также на рис. 1–2.

Из табл. 1 видно, что основные биохимические показатели, определяющие метаболизм костной ткани, у представителей обследованных групп соответствовали референсным значениям. При анализе сывороточного содержания кальция отмечалась тенденция к увеличению данного показателя по мере увеличения стажа работы в условиях гипербарии, однако статистически

значимых различий обнаружено не было. Каких-либо различий содержания фосфора, общего остеокальцина, N-остеокальцина и щелочной фосфатазы в сыворотке крови среди представителей обследуемых групп также не зарегистрировано. Наиболее выраженные изменения были отмечены со стороны маркера резорбции недавно сформированной костной ткани (α -croslaps) среди военнослужащих 2-й и 3-й групп в виде значимого повышения данного показателя по сравнению с военнослужащими 1-й группы без экспозиции гипербарии в анамнезе, а также со стороны маркера резорбции относительно старой кости (β -croslaps) среди пенсионеров МО 4-й группы (акванавты спустя более 10 лет после завершения ими военной службы) по сравнению с пенсионерами МО без экспозиции гипербарии в анамнезе (5-я группа).

При анализе результатов, представленных в табл. 2, отмечено, что основные показатели гормонального спектра, определяющие метаболизм костной ткани (тиреотропный гормон, соматотропный гормон и паратгормон), в обследованных группах соответствовали референсным значениям. Наиболее выраженные изменения отмечены со стороны содержания витамина

Таблица 1

Результаты биохимического анализа сыворотки крови в обследованных группах, $M \pm SD$
Table 1

Results of biochemical analysis of blood serum in the examined groups, $M \pm SD$

Группа обследуемых	Кальций сыворотки, ммоль/л	Фосфор сыворотки, ммоль/л	Остеокальцин общий, нг/мл	N-остеокальцин, нг/мл	Щелочная фосфатаза, Ед/л	α -cros-laps, нг/мл	β -cros-laps, нг/мл
Референсный интервал	2,20–2,65	0,81–1,45	11,0–32,0	2,0–22,0	30,0–120,0	0,38–1,13	0,087–1,200
1-я	$2,20 \pm 0,05$	$0,91 \pm 0,03$	$12,4 \pm 4,2$	$3,20 \pm 0,34$	$77,8 \pm 28,5$	$0,40 \pm 0,03$	$1,10 \pm 0,12$
2-я	$2,28 \pm 0,10$	$0,99 \pm 0,04$	$16,5 \pm 6,1$	$4,16 \pm 2,02$	$73,4 \pm 19,8$	$1,26 \pm 0,37^{\uparrow}$	$1,02 \pm 0,11$
3-я	$2,22 \pm 0,18$	$0,98 \pm 0,08$	$20,1 \pm 6,5$	$4,50 \pm 2,43$	$47,8 \pm 12,7$	$2,17 \pm 0,48^{\uparrow}$	$0,26 \pm 0,12$
4-я	$2,43 \pm 0,12$	$1,08 \pm 0,18$	$17,2 \pm 4,3$	$5,71 \pm 3,66$	$68,9 \pm 18,5$	$1,12 \pm 0,23^*$	$2,77 \pm 0,41^{\uparrow}$
5-я	$2,31 \pm 0,10$	$0,96 \pm 0,12$	$16,2 \pm 6,6$	$6,47 \pm 4,06$	$54,2 \pm 11,7$	$0,45 \pm 0,11$	$0,84 \pm 0,16$

Примечание: * — $p < 0,05$ при сравнении 2-й и 3-й групп с 1-й группой, а также при сравнении 4-й группы с 5-й группой;
 ↑ — выше референсного интервала; ↓ — ниже референсного интервала

Note: * — $p < 0.05$ when comparing the 2nd and 3rd groups with the 1st group, as well as when comparing the 4th group with the 5th group; ↑ — above the reference interval; ↓ — below the reference interval

Таблица 2

**Анализ содержания витамина D₃(25ОН) и гормонов сыворотки крови
в обследованных группах, M ± SD**

Table 2

The analysis of the content of vitamin D₃(25OH) and hormones in blood serum in the examined groups, M ± SD

Группа обследуемых	Тиреотропный гормон, мкМЕ/мл	Паратгормон, пг/мл	Соматотропный гормон, нг/мл	Витамин D ₃ (25ОН), нг/мл
Референсный интервал	0,35–4,94	15,0–65,0	0,06–5,0	30,0–100,0
1-я	2,16 ± 0,05	32,4 ± 9,3	0,31 ± 0,22	36,2 ± 6,9
2-я	2,28 ± 0,10	29,5 ± 8,2	0,38 ± 0,28	27,5 ± 4,9↓*
3-я	2,22 ± 0,18	41,2 ± 13,8	0,47 ± 0,29	29,7 ± 6,7↓
4-я	2,43 ± 0,12	36,0 ± 16,4	0,41 ± 0,11	33,3 ± 4,1*
5-я	2,46 ± 0,10	33,2 ± 10,4	0,36 ± 0,27	45,2 ± 8,2

Примечание: * — p < 0,05 при сравнении 2-й и 3-й группы с 1-й группой, а также при сравнении 4-й группы с 5-й группой; ↑ — выше референсного интервала; ↓ — ниже референсного интервала

Note: * — p < 0,05 when comparing the 2nd and 3rd groups with the 1st group, as well as when comparing the 4th group with the 5th group; ↑ — above the reference interval; ↓ — below the reference interval

Таблица 3

Показатели МПК позвоночника в обследованных группах, M ± SD

Table 3

Indicators of BMD of the spine in the examined groups, M ± SD

Группа обследуемых	МПК кортикальной зоны в L1–L4, мг Са-НА/мл	МПК трабекулярной зоны в L1–L4, мг Са-НА/мл	Z-критерий, SD	T-критерий, SD
Референсный диапазон	—	—	От 2,5 до -0,9	-1,0 и выше
1-я	534,2 ± 67,2	219,3 ± 32,5	0,7 ± 0,1	0,8 ± 0,3
2-я	413,2 ± 55,1*	188,4 ± 22,9	-1,1 ± 0,2↓*	-1,2 ± 0,1↓*
3-я	401,7 ± 58,7*	168,1 ± 25,7	-1,1 ± 0,3↓*	-1,3 ± 0,3↓*
4-я	339,6 ± 54,8*	124,2 ± 38,7	-0,9 ± 0,5	-1,5 ± 0,3↓
5-я	414,8 ± 64,2	172,3 ± 44,6	-0,7 ± 0,3	-1,0 ± 0,1

Примечание: * — p < 0,05 при сравнении 2-й и 3-й группы с 1-й группой, а также при сравнении 4-й группы с 5-й; ↑ — выше референсного интервала; ↓ — ниже референсного интервала; Z-критерий ≤ -2,0 SD свидетельствует о «низкой МПК для хронологического возраста» или «ниже ожидаемых по возрасту значений»

Note: * — p < 0,05 when comparing the 2nd and 3rd groups with the 1st group, as well as when comparing the 4th group with the 5th; ↑ — above the reference interval; ↓ — below the reference interval; Z-criterion ≤ -2.0 SD indicates a “low MPC for chronological age” or “below the expected age values”

D₃(25ОН) в виде значимого снижения витамина D₃(25ОН) до степени его недостатка (менее 30 нг/мл) во 2-й и 3-й группах военнослужащих по сравнению с 1-й группой ($p = 0,025$ и $p = 0,039$ соответственно). Кроме того, при сравнении групп пенсионеров МО отмечено статистически значимое снижение содержания витамина D₃(25ОН) в группе пенсионеров-акванавтов (4-я

группа) по сравнению с остальными пенсионерами МО (5-я группа), хотя абсолютные значения содержания витамина D₃(25ОН) соответствовали референсному диапазону ($p = 0,042$).

Наконец, при анализе результатов остеоденситометрии в исследованных группах (табл. 3) было показано статистически значимое снижение Z-критерия во 2-й и 3-й группах военнослу-

жащих (с достижением уровня остеопении) по сравнению с 1-й группой ($p = 0,027$ и $p = 0,031$ соответственно). Аналогичную картину наблюдали и со стороны Т-критерия ($p = 0,033$ и $p = 0,037$ соответственно). Тенденцию к снижению ($p = 0,065$) Т-критерия отмечали и в группе пенсионеров МО – акванавтов (4-я группа) по сравнению с остальными пенсионерами МО без экспозиции гипербарии в анамнезе (5-й группа).

Специфические костно-суставные изменения у пенсионеров МО – акванавтов (4-я группа) по данным МРТ, КТ и цифровой рентгенографии, а также дегенеративно-дистрофические изменения в позвоночнике, по данным КТ-денситометрии и остеосцинтиграфии, представлены на рис. 1.

Следует отметить, что из 12 акванавтов-пенсионеров, подвергнутых КТ-денситометрии, у 7 выявлена тенденция к остеопении (МПК трабекулярной зоны 80–120 мг Са-НА/мл), при этом признаков переломов позвонков не обнаружено. Картина начального разрежения трабекулярных структур позвоночника может быть обусловлена избыточной кальцификацией (иногда оссификацией) связочного аппарата у акванавтов, что не является типичным признаком для военнослужащих без экспозиции

гипербарии в анамнезе. Остальные обнаруженные у данной категории пенсионеров МО – акванавтов дегенеративно-дистрофические изменения позвоночника носят неспецифичный характер и включают нарушение статики по типу выпрямления лордоза шейного и поясничного отделов, грудного кифосколиоза, перестройку замыкательных пластинок и наличие остеофитов, снижение высоты тел позвонков, межпозвонковые грыжи и артрозы, уплотнение задней продольной связки (см. рис. 1). Аналогичные изменения нередко обнаруживали у сверстников пенсионеров МО без экспозиции гипербарии в анамнезе. Учитывая, что лишь у 1 из 16 действующих водолазов-глубоководников были выявлены начальные дегенеративно-дистрофические изменения позвоночника, динамику последующей вертебральной перестройки можно объяснить именно рутинными физическими нагрузками и возрастным фактором. В проведенном исследовании были подтверждены литературные данные о том, что при исследовании ассоциированной с возрастом потери костной массы и риска остеопоротических переломов вычисление МПК трабекулярной зоны позвоночника является более информативным показателем по сравнению с

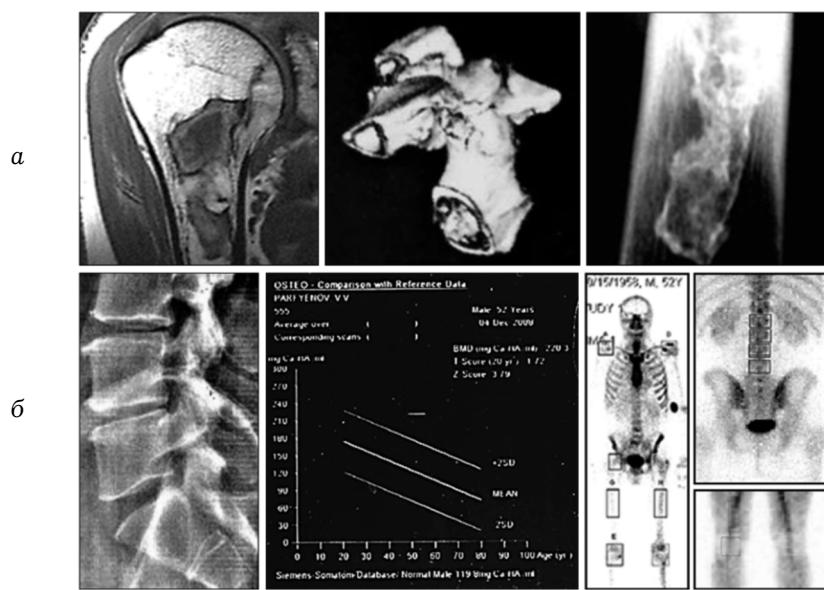


Рис. 1. Результаты обследования акванавтов: *а* – специфические костно-суставные изменения (по данным МРТ, КТ и цифровой рентгенографии); *б* – дегенеративно-дистрофические процессы в позвоночнике, данные КТ-денситометрии и остеосцинтиграфии (собственные данные)

Fig. 1. Results of examination of aquanauts: *a* – specific bone and joint changes (according to MRI, CT and digital radiography), *b* – degenerative-dystrophic processes in the spine, CT densitometry and bone scintigraphy data (own data)

кортикальной зоной⁷. Наблюдение за трабекулярной зоной позволяет обнаружить ранние проявления остеопороза⁸. Оценка по Z-критерию представляется оптимальной, поскольку при КТ-денситометрии позвоночника незначительное снижение Т-критерия (табл. 3) не позволяет уверенно говорить о деминерализации скелета [12–14].

При оценке динамики рентгенологических изменений у акванавтов было показано существенное увеличение количества и выраженности специфических костно-суставных дефектов в течение декады отдаленного периода после действия глубоководных насыщенных водолазных спусков. Умеренно выраженный артроз крупных суставов наблюдался в рамках возрастных тенденций (см. рис. 1). У их 10 сверстников без экспозиции гипербарии в анамнезе суставной артроз имел сходные черты и частоту, характеризовался четкими и ровными контурами головок суставов, сопровождался незначительными субкортикальными изменениями. В плечевых и тазобедренных суставах в половине случаев обнаруживались очаги крупноячеистой перестройки неспецифического (нейротрофического) характера, мелкие одиночные участки склероза без признаков локального пороза и формирования кист. Из 16 действующих водолазов-глубоководников артроз коленных суставов наблюдался у 5 человек, а специфические изменения в крупных суставах в виде кистозной перестройки, одиночных точечных участков уплотнения костной структуры и явлений субхондрального склероза – у 12 человек.

По данным МРТ плечевых, тазобедренных и коленных суставов, у 22 водолазов-глубоководников (акванавтов) были подтверждены и впервые выявлены многие случаи специфических изменений – очаги асептического некроза и остеосклероза, субкортикальные кисты головки кости, зоны инфаркта и отека костного мозга в диафизах, участки деструкции длинных трубчатых костей. Обнаружено фиброзно-жировое содержимое кистозных полостей,

недоступное для четкой визуализации при цифровой рентгенографии (см. рис. 1). Установлена прямая связь профессионального стажа, параметров водолазных спусков с выраженностю костно-суставных изменений. Подобные процессы для лиц без экспозиции гипербарии в анамнезе признаны нетипичными [5, 7].

Проведение сцинтиграфии у 9 акванавтов-пенсионеров позволило исключить признаки нарушения костного метаболизма дегенеративно-дистрофического и воспалительного характера в позвонках поясничной зоны и в крупных суставах, а также нарушение магистрального кровотока в питающих суставы сосудах (см. рис. 1).

Ассоциации некоторых исследованных генетических полиморфизмов и метаболизма костной ткани у пенсионеров МО – акванавтов (4-я группа) представлены на рис. 2.

Анализ генетического полиморфизма позволил выявить ассоциации полиморфных вариантов генов коллагеназы-1 MMP1 (1G/2G – 1607), α -цепи коллагена I типа COL1A1 (G2046T), β_2 -адренорецептора ADRB2 (Arg16Gly) и структурно-функциональных изменений позвоночника. При этом для полиморфизма генов

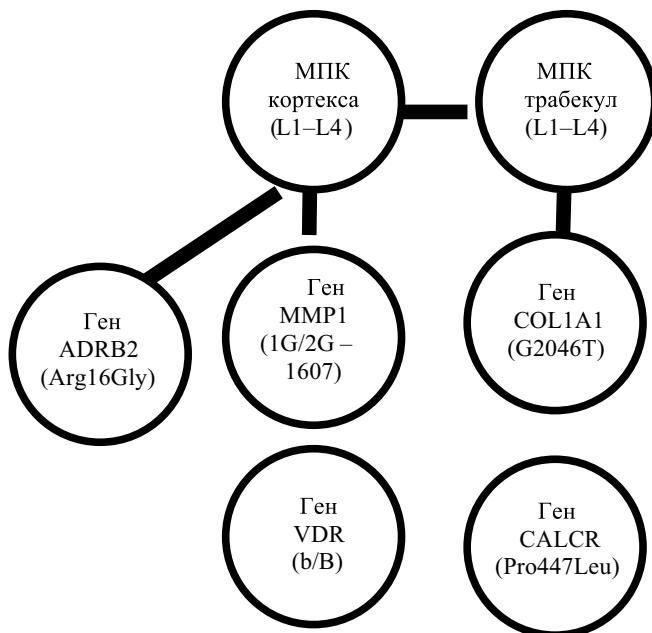


Рис. 2 Ассоциации некоторых генетических полиморфизмов и метаболизма костной ткани у акванавтов

Fig. 2. Associations between some genetic polymorphisms and bone metabolism in aquanauts

⁷Скрипникова И.А., Щеплягина Л.А., Новиков В.Е. и др. Возможности костной рентгеновской денситометрии в клинической практике: метод. рекоменд. Изд. 2-е, доп. М., 2015. 36 с.

⁸FRAX. Инструмент оценки риска перелома. URL: <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/index.aspx?lang=rs> (дата обращения: 08.03.2023 г.)

рецептора кальцитонина CALCR (Pro447Leu) и рецептора витамина D VDR (b/B) подобную взаимосвязь обнаружить не удалось (см. рис. 2).

Обсуждение. Полученные результаты исследования сывороточного содержания кальция могут быть интерпретированы следующим образом. Работа в условиях гипербарии, независимо от достигнутых максимальных глубин, практикуемого метода водолазных спусков (кратковременное погружение либо длительное пребывание под повышенным давлением газовой и водной сред), а также профессионального стажа водолаза (акванавта), не сопровождается развитием гипо- либо гиперкальциемии. При этом содержание общего кальция в сыворотке крови у действующих водолазов-глубоководников стабильно нормальное по мере роста практического опыта, но оно выше, чем у действующих военнослужащих без экспозиции гипербарии в анамнезе. За период военной службы содержание кальция в крови военнослужащих имеет тенденцию к увеличению, независимо от наличия или отсутствия «гипербарического» анамнеза, что может указывать на влияние неучтенных факторов, общих для всех военнослужащих, либо процессов естественного характера.

Отмеченные в исследовании наиболее выраженные изменения со стороны продуктов деградации коллагена — маркеров резорбции недавно сформированной костной ткани (α -crosslaps), а также относительно старой кости (β -crosslaps) у военнослужащих и пенсионеров МО, имеющих фактор гипербарии в анамнезе, могут свидетельствовать об активности процессов разрушения коллагена у данных категорий лиц, а также о чувствительности этих маркеров к воздействию исследуемого военно-профессионального фактора гипербарии. Вместе с тем для лиц молодого и среднего возраста (военнослужащих) наиболее чувствительным маркером можно считать α -crosslaps, отражающий резорбцию недавно сформированной костной ткани, тогда как для пенсионеров МО более старшего возраста наиболее точным и информативным маркером резорбции костной ткани может являться β -crosslaps.

Анализ содержания витамина D₃(25OH) и некоторых гормонов, принимающих участие в метabolизме костной ткани, продемонстрировал отсутствие каких-либо закономерных межгрупповых различий со стороны показателей

ТТГ, паратгормона и соматотропного гормона. Зарегистрированное в данном исследовании статистически значимое снижение содержания витамина D₃(25OH) до степени его недостатка (менее 30 нг/мл) в группах военнослужащих с анамнезом гипербарии (2-я и 3-я группы) по сравнению с 1-й группой, а также в группе пенсионеров-акванавтов (4-я группа) по сравнению с остальными пенсионерами МО (5-я группа) может свидетельствовать о существенной роли данного фактора в патогенезе нарушений метаболизма костной ткани у обследованных военнослужащих и пенсионеров-акванавтов. Не вызывает сомнений, что условия службы у обследованного контингента оказывают негативное влияние на оба механизма поступления витамина D₃(25OH) в организм — как алиментарный, так и в результате УФ облучения кожи. Закономерным итогом недостатка витамина D₃(25OH) может служить нарушение гомеостаза кальция и фосфора, а также снижение минерализации кости с развитием ДОН, остеопении или даже остеопороза.

Отмеченные в исследовании лабораторные изменения нашли свое отражение с точки зрения результатов остеоденситометрии в виде статистически значимого снижения Z- и T-критериев во 2-й и 3-й группах военнослужащих (с достижением уровня остеопении) по сравнению с 1-й группой, а также в виде тенденции к снижению T-критерия в группе пенсионеров МО — акванавтов (4-я группа) по сравнению с пенсионерами МО без экспозиции гипербарии в анамнезе (5-я группа). Полученные результаты позволяют подтвердить данные некоторых литературных источников о наличии связи между фактором военного труда (гипербария) и развитием остеопении у специалистов ВМФ, работающих в условиях повышенного давления [11].

В настоящее время на кафедре военно-полевой терапии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» проводится разработка метода экспресс-диагностики нарушений метаболизма костной ткани на основе тест-полосок для мочи, который позволит проводить качественное пороговое определение содержания маркеров костной резорбции — С-концевого телопептида коллагена I типа (β -crosslaps, CTX) и N-концевого телопептида (α -crosslaps, NTX) в моче. Создание инновационных методов экспресс-диагностики нарушений метабо-

лизма костной ткани на основе тест-полосок для мочи позволит диагностировать данные патологические состояния на ранних этапах оказания медицинской помощи без использования дорогостоящих инструментальных методов (таких как остеоденситометрия).

Заключение. Костно-суставные изменения у водолазного состава ВМФ носят специфический дисбарогенный характер, полиэтиологичны, локализованы в крупных суставах и диафизах прилежащих к ним костей. Данные изменения приобретают значимость по мере увеличения стажа, тяжести выполняемого труда и профессиональных рисков в условиях гипербарии. Они реализуются мультифакторным взаимодействием сложного комплекса генетических и эпигенетических механизмов.

В лечебно-диагностической тактике «дисбарогенной остеоартропатии» (Чумаков А.В., 2013) имеют решающее значение цифровая рентге-

нография, остеоденситометрия и МРТ. В качестве метода экспресс-диагностики целесообразно использовать инновационные тест-полоски для мочи, позволяющие определить пороговые концентрации маркеров костной резорбции – С-концевого телопептида коллагена I типа (β -crosslaps, CTX) и N-концевого телопептида (α -crosslaps, NTX). Кроме того, с учетом полученных данных требуется дальнейшее изучение звеньев патогенеза нарушений метаболизма костной ткани в условиях воздействия экстремальных военно-профессиональных факторов, в том числе в зависимости от срока службы в данных условиях, а также генетической предрасположенности. Это позволит разработать научно обоснованные подходы к профилактике выявленных нарушений у военнослужащих, а также принципы отбора кандидатов для службы в условиях гипербарии, исключая лиц с высоким риском развития переломов.

Сведения об авторах:

Крюков Евгений Владимирович — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, начальник федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Киреева Елена Борисовна — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры военно-полевой терапии федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Чумаков Александр Владимирович — кандидат медицинских наук, подполковник медицинской службы, старший преподаватель кафедры военно-морской терапии федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Черкашин Дмитрий Викторович — доктор медицинских наук, профессор, полковник медицинской службы, начальник кафедры военно-морской терапии федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Язенок Аркадий Витальевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой военно-полевой терапии федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Макиев Руслан Гайозович — доктор медицинских наук, доцент, полковник медицинской службы, заместитель начальника академии по учебной работе, федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Агафонов Павел Владимирович — доктор медицинских наук, подполковник медицинской службы, старший преподаватель кафедры военно-полевой терапии федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Information about the authors:

Evgeniy V. Krukov — Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr of Sci. (Med.), Professor, Head of the Federal State Budgetary Military Educational Institution of Higher Education “Military Medical Academy named after S. M. Kirov” of the Ministry of Defense of the Russian Federation; 194044, Saint Petersburg, Academician Lebedev St., 6; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Elena B. Kireeva — Cand of Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Military Field Therapy of the Federal State Budgetary Military Educational Institution of Higher Education “Military Medical Academy named after S. M. Kirov” of the Ministry of Defense of the Russian Federation; 194044, Saint Petersburg, Academician Lebedev St., 6; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Aleksandr V. Chumakov — Cand. of Sci. (Med.), Lieutenant Colonel of the Medical Service, Senior Lecturer at the Department of Naval Therapy of the Federal State Budgetary Military Educational Institution of Higher Education “Military Medical Academy named after S. M. Kirov” of the Ministry of Defense of the Russian Federation; 194044, Saint Petersburg, Academician Lebedev St., 6; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Dmitry V. Cherkashin — Dr of Sci. (Med.), Professor, Colonel of the Medical Service, Head of the Department of Naval Therapy of the Federal State Budgetary Military Educational Institution of Higher Education “Military Medical Academy named after S. M. Kirov” of the Ministry of Defense of the Russian Federation; 194044, Saint Petersburg, Academician Lebedev St., 6; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Arkadiy V. Yazenok — Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Military Field Therapy of the Military Medical Academy named after S. M. Kirov; 194044, Saint Petersburg, Academician Lebedev St., 6; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Ruslan G. Makiev — Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Colonel of the Medical Service, Deputy Head of the Academy for Academic Affairs, Federal State Budgetary Military Educational Institution of Higher Education “Military Medical Academy named after S. M. Kirov” of the Ministry of Defense of the Russian Federation; 194044, Saint Petersburg, Academician Lebedev St., 6; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Pavel V. Agafonov — Dr. of Sci. (Med.), Lieutenant Colonel of the Medical Service, Senior Lecturer of the Department of Military Field Therapy of the Federal State Budgetary Military Educational Institution of Higher Education “Military Medical Academy named after S. M. Kirov” of the Ministry of Defense of the Russian Federation; 194044, Saint Petersburg, Academician Lebedev St., 6; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Наибольший вклад распределен следующим образом: концепция и план исследования — Е. В. Крюков, А. В. Чумаков, Е. Б. Киреева, Д. В. Черкашин, А. В. Язенок, Р. Г. Макиев; сбор данных — Е. Б. Киреева, А. В. Чумаков, П. В. Агафонов, статистическая обработка полученного материала — А. В. Чумаков, Е. Б. Киреева, П. В. Агафонов; подготовка рукописи — Е. В. Крюков, Е. Б. Киреева, А. В. Чумаков, Д. В. Черкашин, А. В. Язенок, Р. Г. Макиев, П. В. Агафонов.

Author contribution. All authors according to the ICMJE criteria participated in the development of the concept of the article, obtaining and analyzing factual data, writing and editing the text of the article, checking and approving the text of the article.

Special contribution: KEV, ChAV, KEB, ChDV, YaAV, MRG contribution to the concept and plan of the study. ChAV, KEB, APV contribution to data collection. ChAV, KEB, APV contribution to data analysis and conclusions. KEV, KEB, ChAV, ChDV, YaAV, MRG, APV contribution to the preparation of the manuscript.

Потенциальный конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Соответствие принципам этики: информированное согласие получено от каждого пациента.

Adherence to ethical standards: informed consent was obtained from each patient.

Финансирование: исследование проведено без дополнительного финансирования.

Funding: the study was carried out without additional funding.

Поступила/Received: 23.08.2023
Принята к печати/Accepted: 01.12.2023
Опубликована/Published: 20.12.2023

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Чумаков А. В. Длительное пребывание человека на предельных глубинах: взгляд на изменения функциональных систем акванавтов с позиции патофизиологии критических состояний // Клиническая патофизиология. 2016. Т. 22, № 4. С. 118–123. [Chumakov A. V. Long-term stay of a person at extreme depths: a look at changes in the functional systems of aquanauts from the perspective of the pathophysiology of critical conditions. *Clinical pathophysiology*, 2016, T. 22, No. 4, pp. 118–123 (In Russ.)].
- Медицинские проблемы подводных погружений / под ред. П. Беннетта, Р. Эллиотта. М.: Медицина. 1988. 671 с. [Medical problems of underwater diving / ed. P. Bennett, R. Elliott. Moscow: Medicine, 1988, P. 671 (In Russ.)].
- Чумаков А. В. *Дисбарогенная остеоартропатия» как отражение следовых системных процессов после длительного пребывания на предельных глубинах: роль воспаления*. Первая Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Россия в десятилетии наук ООН об океане», тезисы докладов конференции (24–28 октября 2022 г., Москва). М.: [МИРЭА–РТУ], 2022. С. 356–359 [Chumakov A. V. *Dysbarogenic osteoarthropathy as a reflection of trace systemic processes after a long stay at extreme depths: the role of inflammation*. First All-Russian scientific-practical conf. from international participation “Russia in the UN Decade of Ocean Sciences”, abstracts report conference (October 24–28, 2022, Moscow). Moscow: [MIREA–RTU], 2022, pp. 356–359 (In Russ.)].
- Исследования по оценке состояния опорно-двигательного аппарата акванавтов Военно-Морского Флота в периоде отдаленного последействия глубоководных насыщенных спусков: отчет о НИР: шифр «Опора» / ответственный исполнитель А. В. Чумаков; под рук. А. С. Свистова; ВМедА. СПб. 2014. 111 с. [Research to assess the state of the musculoskeletal system of Navy aquanauts during the period of long-term aftereffects of deep-sea saturated descents: report of the research project: code name “Opora” / responsible investigator A. V. Chumakov; supervised by A. S. Sviridov; VMedA. St. Petersburg. 2014. 111 p. (In Russ.)].

- research report: code "Opora" / responsible executor A. V. Chumakov; under the guidance of A. S. Svistov; VMedA. St. Petersburg. 2014. P. 111 (In Russ.)].
5. Лучевая диагностика дисбарических хронических дегенеративных и некротических изменений костных тканей у водолазов: отчет о НИР (закл.): шифр «Дайвер» / отв. исполнитель А.Г. Атаев; под руководством Г.Е. Труфанова; ВМедА. СПб. 2014. 61 с. [Radiation diagnostics of dysbaric chronic degenerative and necrotic changes in bone tissue in divers: research report (conclusion): code "Diver" / rep. executive A.G. Ataev; under the guidance of G. E. Trufanov; Military Medical Academy. St. Petersburg, 2014, P. 61 (In Russ.)].
 6. Чумаков А. В. Закономерности развития и динамика костно-суставных изменений в периоде отдаленного после-действия глубоководных насыщенных водолазных спусков // Медицина катасстроф. 2013. Т. 81, № 1. С. 17–22 [Chumakov A. V. Patterns of development and dynamics of osteoarticular changes in the period of long-term aftereffect of deep-sea saturated diving descents. *Disaster Medicine*, 2013, T. 81, No. 1, pp. 17–22 (In Russ.)].
 7. Адаева Е. Н. Магнитно-резонансная томография в диагностике изменений длинных трубчатых костей у водолазов // V Международный конгресс «Невский радиологический форум – 2011». СПб., 2011. С. 5 [Adaeva E. N. Magnetic resonance imaging in the diagnosis of changes in long bones in divers // V International Congress “Nevsky Radiological Forum – 2011”. St. Petersburg, 2011, P. 5 (In Russ.)].
 8. Kindwall E. P. Aseptic necrosis due to occupational exposure to compressed air: experience with 62 cases // 5-th International Hyperbaric Congress Vancouver, 1973, pp. 863–866.
 9. Ohta Y., Matsunaga H. Bone lesions in divers. *J. Bone Joint Surg.*, 1974, Vol. 56-B, № 1, pp. 3–16.
 10. Wade C. E., et al. Incidence of dysbaric osteonecrosis in Hawaii's diving fishermen. *Undersea Biomed. Res.*, 1978, Vol. 5, № 2, pp. 137–147.
 11. Pereira S. J. A., et al. Low bone mineral density in professional scuba divers. *Clin. Rheumatol.*, 2004, Vol. 23, № 1, p. 19–20. Doi: 10.1007/s10067-003-0787-1.
 12. Bone health and osteoporosis: a report of the Surgeon General. Rockville, Md.: U.S. Dept. of Health and Human Services, Public Health Service, Office of the Surgeon General; Washington, D.C.: For sale by the Supt. of Docs., U.S. G.P.O., 2004, P. 436.
 13. Prior J. C., et al. Premenopausal ovariectomy-related bone loss: a randomized, double blind, one-year trial of conjugated estrogen or medroxyprogesterone acetate. *J. Bone Miner. Res.*, 1997, Vol. 12, № 11, pp. 1851–1863.
 14. Grampp S., et al. Quantitative C. T. assessment of the lumbar spine and radius in patients with osteoporosis. *Am. J. Roentgenol.*, 1996, Vol. 167, № 1, pp. 133–140. doi: 10.2214/ajr.167.1.8659357.