

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМОЙ ГЕТЕРОТОПИЧЕСКОЙ ОССИФИКАЦИИ ОБЛАСТИ КРУПНЫХ СУСТАВОВ У ПАЦИЕНТОВ С ТРАВМАТИЧЕСКИМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ СПИННОГО МОЗГА

RISK PREDICTION OF DEVELOPMENT OF CLINICALLY SIGNIFICANT HETEROTOPIC OSSIFICATION AROUND MAJOR JOINTS IN PATIENTS WITH TRAUMATIC SPINAL CORD INJURY

Хохлова О.И. Khokhlova O.I.
Баранников А.А. Barannikov A.A.
Филатов Е.В. Filatov E.V.
Овчинников О.Д. Ovchinnikov O.D.

ФГБУ «Новокузнецкий научно-практический центр медико-социальной экспертизы и реабилитации инвалидов»
Минтруда России,
г. Новокузнецк, Россия

Novokuznetsk Scientific and Practical Centre for Medical and Social Expertise and Rehabilitation of Disabled Persons,
Novokuznetsk, Russia

Гетеротопическая оссификация (ГО) области крупных суставов, сопровождающаяся ограничением их подвижности, – частое осложнение травматического повреждения спинного мозга, приводящее к большей функциональной инвалидности пострадавшего. Выявление пациентов с высоким риском развития ГО и раннее начало профилактики могут предотвратить или уменьшить последствия данной патологии.

Цель исследования – определить потенциальную возможность использования основных клинико-демографических показателей для прогнозирования риска развития клинически значимой гетеротопической оссификации области крупных суставов у пациентов с травматической болезнью спинного мозга.

Материал и методы. Проанализированы сведения о 823 пациентах с травматической болезнью спинного мозга (ТБСМ), проходивших реабилитацию в ФГБУ ННПЦ МСЭ и РИ Минтруда России в период 2016-2018 годов. Диагноз ГО устанавливали при наличии клинических признаков и на основании данных рентгенлучевых методов исследования.

Для выявления прогностически значимых факторов риска развития ГО и построения прогностической модели использовали бинарную логистическую регрессию.

Результаты. Установлено, что клинически значимая ГО области крупных суставов встречается у 6,7 % пациентов с ТБСМ, преимущественно у мужчин с повреждением шейного или грудного отдела спинного мозга, с тяжелым неврологическим дефицитом (тип «А» или «В» по Шкале нарушений Американской ассоциации спинального повреждения AIS). Наиболее характерная локализация ГО – область тазобедренного сустава (89,1 % случаев).

Основными факторами риска развития клинически значимой ГО области крупных суставов являются (по мере значимости): повреждение шейного отдела позвоночника, мужской пол, полное нарушение проводимости по спинному мозгу (AIS «А»).

Heterotopic ossification (HO) around major joints with limitation of motion is a common complication of a traumatic spinal cord injury leading to person's severe functional disability. Early detection and prophylaxis might prevent or reduce complications of this pathology.

Objective – to determine whether main clinical and demographic indicators may be used to predict risk of development of clinically significant heterotopic ossification around major joints in patients with traumatic spinal cord injury.

Materials and methods. Altogether, 823 cases of patients with traumatic spinal cord injury (TSCI) that underwent rehabilitation program in Novokuznetsk Scientific and Practical Centre for Medical and Social Expertise and Rehabilitation of Disabled Persons from 2016 to 2018 were analyzed. HO was diagnosed in presence of clinical signs and with X-ray images.

Binary logistic regression was used to identify significant predictive factors of HO development and build predictive model.

Results. Clinically significant HO around major joints was found in 6.7 % of patients with TSCI, mainly in male with cervical or thoracic spinal cord injury with severe neurological deficit (AIS grade A and B). Most common location of HO was around hip joint (89.1 % of cases). Major risk factors of development of clinically significant HO around major joints were (in decreasing order of significance): cervical spinal cord injury, male gender, complete impairment of sensory and motor function (AIS grade A).

Для цитирования: Хохлова О.И., Баранников А.А., Филатов Е.В., Овчинников О.Д. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМОЙ ГЕТЕРОТОПИЧЕСКОЙ ОССИФИКАЦИИ ОБЛАСТИ КРУПНЫХ СУСТАВОВ У ПАЦИЕНТОВ С ТРАВМАТИЧЕСКИМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ СПИННОГО МОЗГА //ПОЛИТРАВМА / POLYTRAUMA. 2021. № 1, С. 6-14.

Режим доступа: <http://poly-trauma.ru/index.php/pt/article/view/308>

DOI: 10.24411/1819-1495-2021-10001

Заключение. Полученная прогностическая модель представляет простую систему стратификации пострадавших с позвоночно-спинномозговой травмой по группам риска развития клинически значимой ГО области крупных суставов и может быть использована специалистами при принятии клинических решений относительно профилактики развития данного осложнения.

Ключевые слова: травматическое повреждение спинного мозга; гетеротопическая оссификация; факторы риска

Conclusion. The resulting prognostic model is a simple system of stratification of persons with spine and spinal cord injury into groups at risk of developing clinically significant HO around major joints. Health specialists can use this model when making clinical decisions regarding prevention of the development of this complication.

Key words: traumatic spinal cord injury; heterotopic ossification; risk factors

Гетеротопическая оссификация (ГО) области крупных суставов — частое осложнение травматической болезни спинного мозга (ТБСМ). По данным разных авторов, частота ее встречаемости колеблется от 5 до 78 %, что зависит от дизайна исследования, методов обнаружения и используемых диагностических критериев [1-3].

Развитие ГО обычно начинается в первые два месяца после травмы [2, 4, 5] и прогрессирует в течение многих лет [6]. Большинство пациентов не имеют какой-либо клинически значимой симптоматики. Однако массивная оссификация ограничивает объем движений в суставах или приводит к их анкилозированию; также возможна компрессия сосудисто-нервных стволов [7]. По данным литературы, уменьшение объема движений в суставах отмечается примерно у 20-30 % пациентов с ГО, а у 3-8 % развивается анкилоз [1]. Значительное уменьшение объема движений сустава приводит к еще большей функциональной инвалидности, к снижению способности пациента выполнять повседневную деятельность, ограничению возможности сидеть и перемещаться [8]. Поэтому остро стоит проблема профилактики развития ГО у лиц с ТБСМ.

Подход к профилактике предполагает выявление пациентов с высоким риском развития ГО [9]. По мнению ряда авторов, основным фактором риска развития ГО при повреждении спинного мозга является наличие полного неврологического дефицита (тип «А» по шкале AIS — American Spinal Injury Association Impairment Scale — Шкала нарушений Американской ассоциации спинального повреждения) [3, 10]. В исследовании J. Reznik et al. (2014) среди значимых предикторов ГО обозначена степень неврологического дефицита «В» по AIS [11]. К. Ranganathan et al. (2015) фактором повышенно-

го риска развития ГО названа травма грудного или шейного отделов позвоночника [12].

Н. Krauss et al. (2014) показана гендерная зависимость ГО: вероятность развития данного осложнения в пять раз выше у мужчин, чем у женщин [3]. В то же время в обзоре М.Р. Sullivan et al. приводятся литературные данные, свидетельствующие о широкой варьированности такой связи: от отсутствия зависимости (по одним данным) до примерно в 2,5 раза большей у мужчин (по другим данным) или в 3 раза большей у женщин (по третьим данным) [13]. Также авторы приводят сведения о связи нейрогенной ГО с возрастом: она чаще встречается у лиц в возрасте от 20 до 30 лет, что может быть связано с возрастным диапазоном, в котором черепно-мозговая и позвоночно-спинномозговая травмы встречаются наиболее часто [13]. По другим данным, возникновение ГО охватывает все возрастные категории [14], и даже более характерно для пожилого возраста [9].

К факторам риска развития ГО отнесены также спастичность, травма грудной клетки, пневмония, трахеостомия, инфекция мочевыводящих путей [10], переломы длинных трубчатых костей, травмы мягких тканей в области крупных суставов, неподвижность, длительная кома [9].

Несмотря на большое количество публикаций, касающихся причин и факторов риска развития ГО при травматическом повреждении спинного мозга, по-прежнему остается много противоречивого и невыясненного в данном вопросе. Поэтому основной задачей представляемого исследования было найти доступные параметры, которые было бы легко оценить еще на этапе оказания неотложной помощи и которые могли бы помочь выявить пациентов с высоким риском развития клинически значимой ГО.

Цель исследования — определить потенциальную возможность использования основных клинико-демографических показателей для прогнозирования риска развития клинически значимой гетеротопической оссификации области крупных суставов у пациентов с травматической болезнью спинного мозга.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В качестве материала исследования использовались сведения локальной базы данных «Госпитализация пациентов с ТБСМ», содержащей информацию о пациентах клиники ФГБУ ННПЦ МСЭ и РИ Минтруда России, поступавших на реабилитацию в период с 2016 г. по 2018 г. включительно. Всего база данных за этот период содержит 2253 записи о госпитализациях 823 пациентов с ТБСМ: мужчин — 635 (77,2 %), женщин — 188 (22,8 %). Средний возраст — $35,5 \pm 0,86$ года. Длительность посттравматического периода — от 3 месяцев до 51,9 года, в среднем $6,1 \pm 0,52$ года.

У 37,9 % пациентов в анамнезе травма шейного отдела позвоночника, у 45,8 % — грудного, у 16 % — поясничного, у 0,2 % — крестцового. В случаях комбинированных травм различных отделов позвоночника (93 наблюдения — 11,3 %) уровень повреждения считали по более высокому.

По степени неврологического дефицита в соответствии с классификацией AIS пациенты распределены следующим образом: тип «А» — 308 (37,4 %), «В» — 217 (26,4 %), «С» — 187 (22,7 %), «D» — 110 (13,4 %), «E» — 1 (0,1 %).

В 39,2 % случаев причиной позвоночно-спинномозговой травмы было дорожно-транспортное происшествие, в 32 % — кататравма, в 14,2 % — ныряние на мелководье, в 6 % случаев травма была получена на производстве, в 8,6 % отмечены прочие причины.

Все пациенты были распределены на 2 группы в зависимости от наличия клинически значимой ГО: всего с ГО было 55 человек (первая группа), без ГО – 768 (вторая группа).

Для выявления клинических признаков ГО проводили ортопедический осмотр пациентов с определением объема движений в крупных суставах (тазобедренном, коленном, локтевом). При ограничении движений в суставе диагноз ГО устанавливали на основании данных рентгенлучевых методов исследования: рентгенография сустава в 2 проекциях, компьютерная томография с 3D реконструкцией (при наличии массивной оссификации).

Спастичность мышц оценивали с помощью модифицированной шкалы Ашворта (MAS – Modified Ashworth Scale for Grading Spasticity). Учитывали нарушения от незначительного повышения тонуса в виде сопротивления, возникающего после выполнения не менее половины объема движения (2 балла по шкале Ашворта), до выраженного (пораженный сегмент конечности фиксирован в положении сгибания или разгибания – 5 баллов по шкале Ашворта).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета статистических программ IBM SPSS Statistics (версия 23.0). Количественные данные представлены в виде $M(SO)$, где M – среднее арифметическое значение, SO – стандартное отклонение, и $Me(LQ-UQ)$, где Me – медиана, $(LQ-UQ)$ – нижний (25 %) и верхний (75 %) квартили. Гипотезу о соответствии распределения количественных признаков нормальному распределению оценивали с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Вследствие отклонения данной гипотезы по исследуемым параметрам группы сравнивали при помощи непараметрического критерия Манна–Уитни.

Номинальные данные описывали в виде абсолютных значений и долей в процентах (%); для сравнения групп использовали критерий Хи-квадрат (χ^2).

Для выявления прогностически значимых факторов риска развития гетеротопической оссификации и построения прогностической модели использовали бинарную логистическую регрессию.

Независимые факторы были закодированы следующим образом:

уровень повреждения спинного мозга: 1 – шейный, 0 – другие уровни;

пол: мужской – 1, женский – 0;

возраст: до 30 лет – 1, 30 лет и старше – 0;

степень неврологического дефицита: тип «А» по шкале ASIA – 1, другие типы – 0;

спастичность мышц: 2 и более баллов – 1, нет – 0.

Соответствующе была закодирована и зависимая переменная: 1 – пациенты с ТБСМ, осложненной развитием ГО области крупных суставов, 0 – без данного осложнения.

Построение логистической регрессионной модели осуществлялось методом пошагового включения прогностических факторов, значимость которых оценивалась с помощью критерия Вальда. Проверка значимости модели осуществлялась при помощи критерия χ^2 .

Интерпретация параметров логистической регрессии производилась на основе величины « $\exp(b)$ » (отношения шансов): в случае его значения, превышающего 1 (коэффициент « b » > 0), шансы развития прогнозируемого события (ГО) возрастают; значения меньше 1 (коэффициент « b » < 0) указывают на снижение шансов.

Оценку соответствия модели реальным данным осуществляли с использованием критерия согласия Хосмер-Лемешова (Hosmer-Lemeshow).

Для оценки эффективности полученной модели и выбора порога классификации был проведен ROC-анализ (ROC – receiver operating characteristic curve – кривая рабочей характеристики).

При всех видах анализа критический уровень статистической значимости был принят равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ сведений базы данных показал, что встречаемость клини-

чески значимой гетеротопической оссификации у инвалидов с ТБСМ составляет 6,7 % (55/823). При этом наиболее подверженным развитию данного осложнения местом является область тазобедренного сустава: ее поражение отмечалось в 89,1 % случаев, из них в 4 случаях отмечалось одновременное поражение 2-3 областей (тазобедренный сустав + коленный – 3 случая, тазобедренный + коленный + плечевой – 1 случай), в 35 случаях (71,4 %) наблюдалось двустороннее поражение.

Изолированная ГО области коленного сустава выявлена у 3 пациентов (5,5 %), локтевого – у 2 (3,6 %); одновременное поражение областей локтевых и коленных суставов наблюдалось у 1 человека (1,8 %).

Наиболее распространенной причиной травмы как в группе с ГО, так и без ГО было дорожно-транспортное происшествие (табл. 1). На втором месте в группе без ГО причиной повреждения спинного мозга было падение с высоты (катастрофа), тогда как в группе с ГО – ныряние на мелководье.

В обеих группах преобладали мужчины, однако если группа инвалидов с ТБСМ, осложнившейся ГО, на 94,5 % состояла из мужчин, то выборка без данного осложнения – только на 75,9 % ($p = 0,058$) (табл. 1).

На период поступления на реабилитацию инвалиды с ТБСМ и ГО были более молоды, чем лица без ГО ($p = 0,006$), в 43,5 % – младше 30 лет, в то время как в группе сравнения в возрасте до 30 лет было только 27,6 % человек. Однако при оценке возраста на момент травмы статистически значимой разницы между группами не выявлено (табл. 1).

В 76,4 % случаев ГО наблюдалась у лиц с повреждением шейного отдела спинного мозга, в 21,8 % – грудного. В группе инвалидов без данного осложнения повреждение шейного отдела встречалось реже почти в 2,2 раза ($p = 0,001$), а грудного, наоборот, во столько же раз чаще.

Наиболее часто ГО встречалась при тяжелом неврологическом дефиците: тип «А» по шкале AIS – у

Таблица 1

Сравнительная характеристика групп пациентов с травматической болезнью спинного мозга, осложненной и неосложненной гетеротопической оссификацией области крупных суставов

Table 1

Comparative characteristics of patients' groups with traumatic spinal cord injury complicated and uncomplicated by heterotopic ossification around major joints

Параметры Parameters	Группа инвалидов с ТБСМ без ГО Group of disabled persons with TSCI without HO (n = 768)	Группа инвалидов с ТБСМ и ГО Group of disabled persons with TSCI and HO (n = 55)	р-значение p-value
Возраст при поступлении на реабилитацию (годы) / Age at admission for rehabilitation (years):			
М (СО) / М (SD)	37.5 (11.30)	33.4 (9.83)	-
Ме (LQ-UQ)	35.2 (29.30-43.32)	32.2 (26.24-38.98)	0.006
Возраст на момент травмы (годы) / Age at injury (years):			
М (СО) / М (SD)	30.5 (10.96)	28.1 (7.79)	-
Ме (LQ-UQ)	28.2 (22.76-35.55)	26.6 (22.43-32.51)	0.268
Пол / Sex:			
мужчины / male	583 (75.9 %)	52 (94.5 %)	0.002
женщины / female	185 (24.1 %)	3 (5.5 %)	0.002
Давность травмы (годы) / Time since injury (years):			
М (СО) / М (SD)	6.9 (7.41)	5.2 (5.79)	-
Ме (LQ-UQ)	4.4 (1.61-9.81)	2.5 (1.28-7.95)	0.107
Уровень повреждения спинного мозга Level of spinal cord injury:			$\chi^2 = 37.97$ (ст. св. 3 / degree of freedom 3) p < 0.001
Шейный отдел / Cervical	270 (35.2 %)	42 (76.4 %)	< 0.001
Грудной отдел / Thoracic	365 (47.5 %)	12 (21.8 %)	< 0.001
Поясничный отдел / Lumbar	131 (17.0 %)	1 (1.8 %)	-
Крестцовый отдел / Sacral	2 (0.3 %)	-	-
Степень неврологического дефицита по AIS Severity of neurological deficit according to AIS:			$\chi^2 = 17.68$ (ст. св. 4 / degree of freedom 4) p = 0.002
«А»	276 (35.9 %)	32 (58.2 %)	0.001
«В»	200 (26.0 %)	17 (30.9 %)	0.416
«С»	183 (23.8 %)	4 (7.3)	0.004
«D»	108 (14.1 %)	2 (3.6)	0.035
«E»	1 (0.1 %)	-	-
Причина травмы / Cause of injury:			$\chi^2 = 23,67$ (ст. св. 4 / degree of freedom 4) p < 0.001
ДТП / RTA	298 (38.8 %)	25 (45.4 %)	0.283
Кататравма / Fall from height	257 (33.5 %)	6 (10.9 %)	< 0.001
Нырание / Diving	99 (12.9 %)	18 (32.7 %)	< 0.001
Производственная / Industrial	46 (6.0 %)	3 (5.5 %)	0.872
Прочее / Other	68 (8.8 %)	3 (5.5 %)	> 0.05
Сочетанная травма / Concomitant injury	93 (12.1 %)	4 (7.3 %)	0.283
Пролежни / Bedsores	248 (32.3 %)	19 (34.5 %)	0.731
Спастичность / Spasticity	497 (64.7 %)	48 (87.3 %)	< 0.001

Примечание: ТБСМ – травматическая болезнь спинного мозга, ГО – гетеротопическая оссификация области крупных суставов, AIS – American Spinal Injury Association Impairment Scale (Шкала нарушений Американской ассоциации спинального повреждения), ДТП – дорожно-транспортное происшествие, М – среднее арифметическое, СО – стандартное отклонение, Ме – медиана, LQ – нижний квартиль (25 %), UQ – верхний квартиль (75 %).

Note: TSCI – traumatic spinal cord injury, HO – heterotopic ossification, AIS – American Spinal Injury Association Impairment Scale, M – arithmetic mean, SD – standard deviation, Me – median, LQ – lower quartile (25%), UQ – upper quartile (75%).

58,2 %, «В» – у 30,9 %, «С» – у 7,3 %, «D» – у 3,6 %. В группе без ГО полное нарушение проводимости по спинному мозгу (тип «А») наблюдалось реже в 1,6 раза ($p = 0,001$), а «С» и «D» – чаще в 3,3 и 3,9 раза соответственно.

У лиц с ГО в 1,35 раза чаще, чем без ГО ($p < 0,001$), отмечалась спастичность мышц нижних конечностей. По частоте встречаемости пролежней группы не отличались друг от друга.

Полученные данные показали существенные гендерные различия между группами пациентов с ТБСМ, осложненной и не осложненной ГО области крупных суставов, а также по частоте встречаемости повреждений шейного отдела спинного мозга, полного нарушения проводимости по спинному мозгу и мышечной спастичности. Для уточнения роли перечисленных показателей как факторов риска развития ГО при ТБСМ был проведен логистический регрессионный анализ.

В результате было установлено, что наиболее значимым фактором риска развития ГО при ТБСМ является повреждение спинного мозга на шейном уровне: при данном варианте травмы вероятность развития ГО в 5,7 раза превышает таковую при повреждениях других уровней (табл. 2).

На втором месте по значимости в отношении развития ГО при ТБСМ

определен мужской пол: вероятность развития ГО у мужчин выше, чем у женщин в 3,7 раза (табл. 2).

Полное повреждение спинного мозга (тип «А» по шкале AIS) увеличивает риск развития ГО при ТБСМ в 2,6 раза.

Переменная, не вошедшая в модель логистической регрессии: спастичность (значение статистики Вальда = 1,53, $p = 0,216$, $\text{Exp (B)} = 1,831$ (95% доверительный интервал 0,702 – 4,772)). Соответственно, наличие данного симптома не оказывает существенного влияния на развитие ГО у лиц с ТБСМ.

Прогностическую модель вероятности развития ГО при ТБСМ можно представить следующим образом:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

где p – вероятность развития ГО;

e – основание натурального логарифма (математическая константа, приблизительно равная 2,72);

z – стандартное уравнение регрессии, которое можно представить в виде:

$$z = -5,33 + 1,33 \times X_1 + 1,67 \times X_2 + 0,95 \times X_3,$$

X_1 – мужской пол (да = 1, нет = 0),

X_2 – повреждение спинного мозга на шейном уровне (да = 1, нет = 0),

X_3 – тип «А» по шкале AIS (да = 1, нет = 0).

Полученная прогностическая модель статистически значима: $\chi^2 = 55,226$, степень свободы = 3, $p < 0,00001$. Значение статистики критерия согласия Хосмера-Лемешова: 2,665, степень свободы 3, $p = 0,85$, что позволяет принять нулевую гипотезу об отсутствии значимых различий между модельной классификацией и реальными данными.

Для оценки эффективности модели и выбора порога классификации был проведен ROC-анализ кривой, отражающей зависимость частоты правильно предсказанных положительных результатов (чувствительность) от частоты ложноположительных (1-специфичность) (рис.).

Интегральная характеристика эффективности модели – площадь под ROC-кривой (Area Under ROC Curve – AUC-ROC) – составила 0,776 (95% доверительный интервал: 0,717 – 0,835), что более чем с 99,9 % вероятностью ($p < 0,001$) отличается от условно неинформативного показателя, равного 0,5 (площадь под диагональной прямой), и позволяет считать приемлемой предсказательную способность модели.

Анализ координат ROC-кривой позволил выбрать порог классификации, обладающий наилучшим соотношением чувствительности и специфичности (оптимальный

Таблица 2
Результаты бинарной логистической регрессии
Table 2
Results of binary logistic regression

Независимые переменные Independent variables	B	Среднеквадратичная ошибка Mean squared error	Вальд Wald	ст.св DF	p-значение p-value	Exp (B)	95% доверительный интервал для exp (B) / 95% confidence interval for exp (OR)	
							Нижняя / Lower	Верхняя / Upper
Пол / Sex	1.306	0.609	4.597	1	0.032	3.69	1.119	12.169
Уровень повреждения Level of injury	1.743	0.332	27.594	1	< 0.001	5.716	2.983	10.953
Степень неврологического дефицита по AIS / Severity of neurological deficit according to AIS	0.967	0.294	10.827	1	0.001	2.63	1.478	4.678
Константа / Constant	-5.217	0.641	66.231	1	< 0.001	0.005		

Примечание: B – коэффициент уравнения логистической регрессии, Exp (B) – отношение шансов, Вальд – значение статистики критерия Вальда, ст. св. – степень свободы.

Note: B – beta coefficient, Exp (OR) – odds ratio, Wald – statistical value of Wald criteria, DF – degrees of freedom.

порог отсечения – optimal cut-off value), равный 0,089: чувствительность 72,7 %, специфичность 70,4 % (табл. 3). Использование данного порога классификации в прогностической модели позволяет с общей точностью в 70,6 % правильно предсказать, разовьется или нет у пострадавшего с позвоночно-спинномозговой травмой осложнение в виде клинически значимой ГО области крупных суставов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Гетеротопическая оссификация области крупных суставов, сопровождающаяся развитием выраженных контрактур или анкилоза, – частое осложнение ТБСМ, о чем свидетельствуют полученные в результате проведенного исследования данные: клинически значимые гетеротопические оссификаты выявлены у 6,7 % поступивших на реабилитацию инвалидов с ТБСМ, из них в 89,1 % случаев отмечалось поражение области тазобедренного сустава. Данная локализация ГО создает проблемы с переходом из положения лежа в положение сидя, приводя к негативным последствиям для повседневного функционирования и без того серьезно недееспособного из-за повреждения спинного мозга человека [8].

Существующие в настоящее время методы консервативного лечения ГО недостаточно эффективны [15] и зачастую ограничены поздним выявлением [16]. О позднем выявлении ГО свидетельствуют и полученные нами данные: диагноз ГО установлен только при поступлении на реабилитацию, в среднем через $5,2 \pm 0,78$ года (медиана 2,5 (1,28–7,95) года) после травмы, когда уже сформировались осложнения в виде выраженных контрактур или анкилоза суставов.

Единственным эффективным методом лечения состоявшейся ГО считается хирургическое иссечение, однако при этом возможны осложнения и рецидивы [17], поэтому важны профилактика и адекватная реабилитация [18]. По мнению R. McCormack, B. McGlone (2019), распознавание ГО в условиях стационара неотложной помощи может предотвратить дальнейшие

Рисунок

ROC-кривая зависимости частоты истинно положительных (чувствительность) от частоты ложноположительных (1-специфичность) результатов предсказанных вероятностей (p) развития клинически значимой гетеротопической оссификации у пациентов с травматической болезнью спинного мозга в модели логистической регрессии

Figure 1

ROC curve of dependency of true positive rate (sensitivity) on false positive rate (1-specificity) results of predicted probabilities (p) of development of heterotopic ossification in patients with traumatic spinal cord injury in a logistic regression model

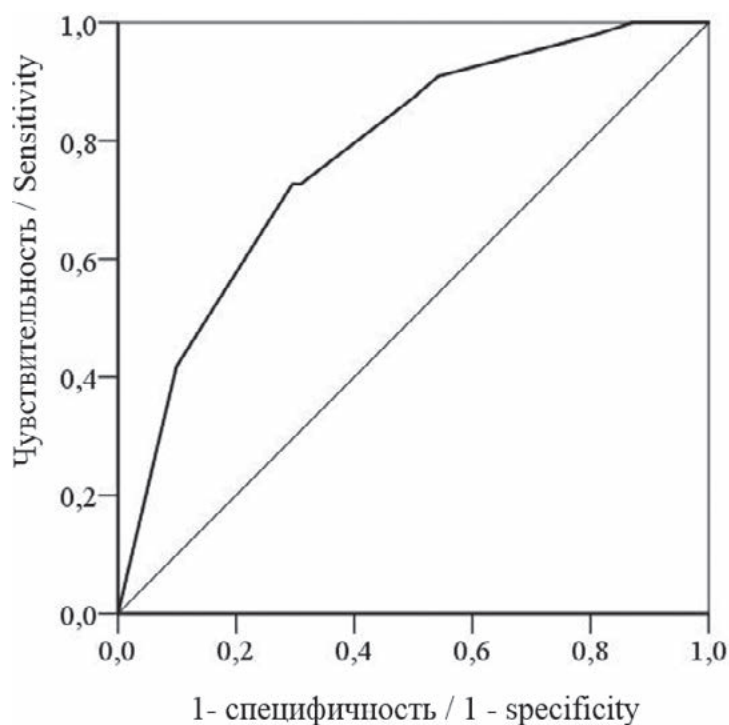


Таблица 3

Координаты ROC-кривой, отражающие соотношение чувствительности и специфичности различных значений предсказанной вероятности (p) развития гетеротопической оссификации у инвалидов с травматической болезнью спинного мозга в модели логистической регрессии

Table 3

Coordinates of ROC curve show relationship of sensitivity and specificity of different values of predicted probability (p) of development of heterotopic ossification in disabled persons with traumatic spinal cord injury in a logistic regression model

p	Чувствительность Sensitivity	1 – Специфичность 1 – Specificity
0	1	1
0.01	1	0.871
0.017	0.982	0.815
0.025	0.909	0.542
0.04	0.873	0.5
0.063	0.727	0.31
0.089	0.727	0.296
0.167	0.418	0.099
1	0	0

клинические последствия данного осложнения [16].

Большая вариабельность этиологии и основных механизмов ГО, а также индивидуальных факторов риска, затрудняет выбор эффективных профилактических стратегий, а также стандартизированного фармакологического лечения данной патологии [12]. Убедительные доказательства приводятся относительно эффективности использования различных нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), но за счет побочных эффектов, таких как желудочно-кишечные кровотечения и замедленная консолидация костей, их применение ограничено [19, 20]. Показана также эффективность лучевой терапии как метода первичной и вторичной профилактики ГО, однако при этом не исключаются потенциальные побочные эффекты, такие как канцерогенез и олигоспермия, а также более высокая стоимость (примерно в 45 раз выше, чем стоимость НПВС), что также ограничивает ее применение [19].

Решающее значение в ингибировании ГО имеет время: например, некоторые авторы считают, что НПВС необходимо назначать сразу после травмы [20]. Поэтому идентификация факторов риска, предрасполагающих к развитию ГО, может иметь важное значение для принятия решения о проведении профилактических мероприятий.

В результате исследования установлена явная гендерная зависимость развития ГО области крупных суставов при травматическом повреждении спинного мозга: соотношение мужчин и женщин в группе пациентов без ГО составило 3 : 1, тогда как в группе с ГО — 17 : 1, что согласуется с литературными сведениями [3, 21]. Так, в исследовании Н. Krauss et al. (2015) получены примерно такие же данные по соотношению мужчин и женщин как среди всех пациентов с повреждением спинного мозга, так и среди лиц с ГО (3 : 1 и 15 : 1 соответственно) [3]. По мнению К. Ranganathan et al. (2015), различия в предрасположенности мужчин и женщин к развитию ГО

могут быть объяснены в том числе особенностями гормональной регуляции остеогенеза, и эти различия являются важным фактором, который следует учитывать в профилактике ГО [21].

Клинически значимая ГО области крупных суставов встречалась преимущественно при повреждении спинного мозга на шейном или грудном уровне (76,4 % и 21,8 % случаев соответственно), при тяжелом неврологическом дефиците (тип «А» и «В» по AIS — 58,2 % и 30,9 % случаев соответственно), что не противоречит литературным данным [3, 10, 12].

Аналогично данным Н. Krauss et al. (2015) нами не обнаружено существенной связи между развитием ГО и возрастом пострадавших, что представляется вполне закономерным.

Проведение логистического регрессионного анализа позволило определить значимость клинико-демографических параметров (пол пострадавшего, уровень и степень повреждения спинного мозга) как факторов риска развития клинически значимой ГО области крупных суставов при ТБСМ.

Установлено, что вероятность развития ГО при повреждении спинного мозга на шейном уровне в 5,7 раза превышает таковую при повреждениях других уровней; что у мужчин вероятность развития ГО выше в 3,7 раза, чем у женщин; что при полном повреждении спинного мозга (тип «А» по шкале AIS) риск развития ГО увеличивается в 2,6 раза. Разработанная прогностическая модель с использованием данных факторов риска позволяет с 70,6 % общей точностью предсказать, разовьется или нет у пострадавшего с позвоночно-спинномозговой травмой осложнение в виде клинически значимой ГО области крупных суставов. Пациенты, попавшие в группу повышенного риска развития данного осложнения (при превышении порога классификации равного 0,089), нуждаются в тщательном наблюдении с использованием скрининговых методов визуализации суставов и раннем вмешательстве для предотвращения потенциального развития ГО.

Аналогичные поиски способов прогнозирования развития ГО проводились и другими исследователями. Так, Е.М. Suero et al. (2018) разработали модель вероятности развития ГО бедра в течение 3 месяцев после травмы спинного мозга, факторами риска в которой были определены полное нарушение проводимости по спинному мозгу, возраст, пол, инфекции мочевыводящих путей, спастичность и пневмония [5]. Среди факторов, не вошедших в модель, — травма шейного или грудного отделов, пролежни, травма таза. По данным авторов, модель продемонстрировала хорошую дискриминацию (AUC = 0,72). Площадь под ROC-кривой (AUC-ROC) разработанной нами модели составила 0,776 (95% доверительный интервал: 0,717–0,835), что свидетельствует о сопоставимой эффективности моделей. Однако, в отличие от Е.М. Suero et al. (2018), мы не оценивали наличие субклинической или ранней ГО, а только осложненные контрактурой или анкилозом суставов случаи, что является некоторым ограничением нашего исследования. Возможно, сплошное прицельное обследование пациентов с ТБСМ на предмет наличия ГО области крупных суставов с помощью визуализационных методов позволило бы нам получить другие данные по распространенности и локализации ГО. Однако клинически незначимые формы ГО не оказывают существенного влияния на качество жизни больных, поэтому знание о факторах риска их развития не имеет принципиального значения в решении вопроса о проведении небезопасных профилактических мероприятий.

Другим ограничением проведенного исследования является оценка данных только по выборке пациентов с ТБСМ одного реабилитационного учреждения. Тем не менее, достаточно большая численность выборки за относительно небольшой период (823 человека за 2 года), высокая статистическая значимость и отсутствие явных противоречий с данными других исследователей позволяют экстраполировать результаты исследования на популяцию людей с ТБСМ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в результате проведенного исследования установлено, что клинически значимая гетеротопическая оссификация области крупных суставов встречается у 6,7 % пациентов с травматическим повреждением спинного мозга, преимущественно у мужчин с повреждением шейного или грудного отдела спинного мозга, с тяжелым неврологическим дефицитом (тип «А» или «В» по AIS). Наиболее характерная локализация ГО — область тазобедренного сустава (89,1 % случаев).

Основными факторами риска развития клинически значимой ГО области крупных суставов являются (по мере значимости): повреждение шейного отдела позвоночника, мужской пол, полное нарушение проводимости по спинному мозгу (тип «А» по AIS).

Полученная в результате бинарной логистической регрессии прогностическая модель представляет простую систему стратификации пострадавших с позвоночно-спинномозговой травмой по группам риска развития клинически значимой гетеротопической оссифи-

кации области крупных суставов и может быть использована специалистами при принятии клинических решений относительно профилактики развития данного осложнения.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Van Kuijk AA, Geurts AC, van Kuppevelt HJ. Neurogenic heterotopic ossification in spinal cord injury. *Spinal Cord*. 2002; 40(7): 313-326. DOI: 10.1038 / sj.sc.3101309.
2. Alibrahim F, McIntyre A, Faltynek P, Benton B, Mehta S, Loh E, et al. Heterotopic ossification following Spinal Cord Injury. In: *Spinal Cord Injury Rehabilitation Evidence*. Eng JJ, Teasell RW, Miller WC, Wolfe DL, Townson AF, Hsieh JTC, et al., editors. [Electronic resource]. 2018. Version 7.0: p 1-24. Access mode: <http://scireproject.com/evidence/rehabilitation-evidence/heterotopic-ossification/> (20.10.2020).
3. Krauss H, Maier D, Bühren V, Högel F. Development of heterotopic ossifications, blood markers and outcome after radiation therapy in spinal cord injured patients. *Spinal Cord*. 2015; 53(5): 345-348. DOI: 10.1038 / sc.2014.186.
4. Ohlmeier M, Suero EM, Aach M, Meindl R, Schildhauer TA, Citak M. Muscle localization of heterotopic ossification following spinal cord injury. *Spine J*. 2017; 17(10): 1519-1522. DOI: 10.1016/j.spinee.2017.04.021.
5. Suero EM, Meindl R, Schildhauer TA, Citak M. Clinical prediction rule for heterotopic ossification of the hip in patients with Spinal Cord Injury. *Spine*. 2018; 43(22): 1572-1578. DOI: 10.1097/BRS.0000000000002680.
6. Meyers C, Lisiacki J, Miller S, Levin A, Fayad L, Ding C, et al. Heterotopic ossification: a comprehensive review. *JBMR Plus*. 2019; 3(4): e10172. DOI: 10.1002/jbm4.10172.
7. Salga M, Jourdan C, Durand M-C, Hangard C, Denormandie P, Carlier R-Y, et al. Sciatic nerve compression by neurogenic heterotopic ossification: use of CT to determine surgical indications. *Skeletal Radiol*. 2015; 44(2): 233-240. DOI: 10.1007/s00256-014-2003-6.
8. Cipriano CA, Pillsbury, Keenan MA. Heterotopic ossification following traumatic brain injury and spinal cord injury. *J Am Acad Orthop Surg*. 2009; 17(11): 689-697. DOI: 10.5435 / 00124635-200911000-00003.
9. Sun E, Hanyu-Deutmeyer AA. Heterotopic ossification: creative commons attribution 4.0 International License; StatPearls Publishing LLC Bookshelf. ID: NBK519029. Last Update: August 15, 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519029/> (accessed 20.01.2021).
10. Citak M, Suero EM, Backhaus M, Aach M, Godry H, Meindl R, Schildhauer TA. Risk factors for heterotopic ossification in patients with spinal cord injury: a case-control study of 264 patients. *Spine*. 2012; 37(23): 1953-1957. DOI: 10.1097 / BRS.0b013e31825ee81b.
11. Reznik J, Biros E, Marshall R, Jelbart M, Milanese S, Gordon S, Galea MP. Prevalence and risk-factors of neurogenic heterotopic ossification in traumatic spinal cord and traumatic brain injured patients admitted to specialised units in Australia. *J Musculoskel Neuron Interac*. 2014; 14(1): 19-28.
12. Ranganathan K, Loder S, Agarwal S, Wong VW, Forsberg J, Davis TA. Heterotopic ossification: basic-science principles and clinical correlates. *J Bone Joint Surg Am*. 2015; 97(13): 1101-1111. DOI: 10.2106/JBJS.N.01056.
13. Sullivan MP, Torres SJ, Mehta S, Ahn J. Heterotopic ossification after central nervous system trauma: a current review. *Bone & Joint Research*. 2013; 2(3): 51-57. DOI: 10.1302/2046-3758.23.2000152.
14. de Silva MV, Reid R. Myositis ossificans and fibrous pseudotumor of digits: a clinicopathological review of 64 cases with emphasis on diagnostic pitfalls. *Int J Surg Pathol*. 2003; 11(3): 187-195. DOI: 10.1177/106689690301100305.
15. Brady RD, Shultz SR, McDonald SJ, O'Brien TJ. Neurological heterotopic ossification: current understanding and future directions. *Bone*. 2018; 109: 35-42. DOI: 10.1016/j.bone.2017.05.015.
16. McCormack R, McGlone B. Neurogenic heterotopic ossification: a pictorial review. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2019; 80(12): 707-710. DOI: 10.12968/hmed.2019.80.12.707.
17. Romero-Muñoz LM, Barriga-Martín A, DeJuan-García J. Surgical treatment of hip ankylosis due to heterotopic ossification secondary to spinal cord injury. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol*. 2018; 62(6): 45-466. DOI: 10.1016/j.recot.2018.01.003.
18. Gil JA, Waryasz GR, Klyce W, Daniels AH. Heterotopic ossification in neurorehabilitation. *RIMedJ*. 2013; 98(12): 32-34.
19. Mujtaba B, Taher A, Fiala MJ, Nassar S, Madewell JE, Hanafy AK, et al. Heterotopic ossification: radiological and pathological review. *Radiol Oncol*. 2019; 53(3): 275-284. DOI: 10.2478/raon-2019-0039.
20. Dey D, Wheatley BM, Cholok D, Agarwal S, Yu PB, Levi B, et al. The traumatic bone: trauma-induced heterotopic ossification. *Transl Res*. 2017; 186: 95-111. DOI: 10.1016/j.trsl.2017.06.004.
21. Ranganathan K, Peterson JR, Agarwal S, Oluwatobi E, Loder S, Forsberg JA, et al. *Plast Reconstr Surg*. 2015; 135(6): 1631-1641. DOI: 10.1097/PRS.0000000000001266.

Сведения об авторах:

Хохлова О.И., д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела медицинской и социально-профессиональной реабилитации, ФГБУ «Новокузнецкий научно-практический центр медико-социальной экспертизы и реабилитации инвалидов» Министерства труда и социального развития Российской Федерации, г. Новокузнецк, Россия.

Баранников А.А., врач травматолог-ортопед, ФГБУ «Новокузнецкий научно-практический центр медико-социальной экспертизы и реабилитации инвалидов» Министерства труда и социального развития Российской Федерации, г. Новокузнецк, Россия.

Филатов Е.В., к.м.н., заведующий нейрохирургическим отделением, врач-нейрохирург, ФГБУ «Новокузнецкий научно-практический центр медико-социальной экспертизы и реабилитации инвалидов» Министерства труда и социального развития Российской Федерации, г. Новокузнецк, Россия.

Овчинников О.Д., врач травматолог-ортопед, ФГБУ «Новокузнецкий научно-практический центр медико-социальной экспертизы и реабилитации инвалидов» Министерства труда и социального развития Российской Федерации, г. Новокузнецк, Россия.

Адрес для переписки:

Хохлова О.И., ул. Малая, 7, г. Новокузнецк, Россия, 654055
ФГБУ ННПЦ МСЭ и РИ Минтруда России
Тел: +7 (3843) 36-91-26
E-mail: root@reabil-nk.ru; hohlovaoliv@rambler.ru

Статья поступила в редакцию: 02.02.2021

Рецензирование пройдено: 19.02.2021

Подписано в печать: 26.02.2021

Information about authors:

Khokhlova O.I., MD, PhD, leading researcher at department of medical, social and vocational rehabilitation, Novokuznetsk Scientific and Practical Centre for Medical and Social Expertise and Rehabilitation of Disabled Persons, Novokuznetsk, Russia.

Barannikov A.A., traumatologist-orthopedist, Novokuznetsk Scientific and Practical Centre for Medical and Social Expertise and Rehabilitation of Disabled Persons, Novokuznetsk, Russia.

Filatov E.V., candidate of medical sciences, head of department of neurosurgery, neurosurgeon, Novokuznetsk Scientific and Practical Centre for Medical and Social Expertise and Rehabilitation of Disabled Persons, Novokuznetsk, Russia.

Ovchinnikov O.D., traumatologist-orthopedist, Novokuznetsk Scientific and Practical Centre for Medical and Social Expertise and Rehabilitation of Disabled Persons, Novokuznetsk, Russia.

Address for correspondence:

Khokhlova O.I., Malaya street, 7, Novokuznetsk, Kemerovo region, Russia, 654055
Tel: (3843) 36-91-26,
E-mail: root@reabil-nk.ru, hohlovaoliv@rambler.ru

Received: 02.02.2021

Review completed: 19.02.2021

Passed for printing: 26.02.2021

